

ATTI / PROCEEDINGS

Con l'alto patronato del Presidente della Repubblica Italiana

GRUPPO DI LAVORO DELLA PEDIATRIA OSPEDALIERA:
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA

INCONTRI INTERNAZIONALI MULTIDISCIPLINARI SULLO SVILUPPO '92

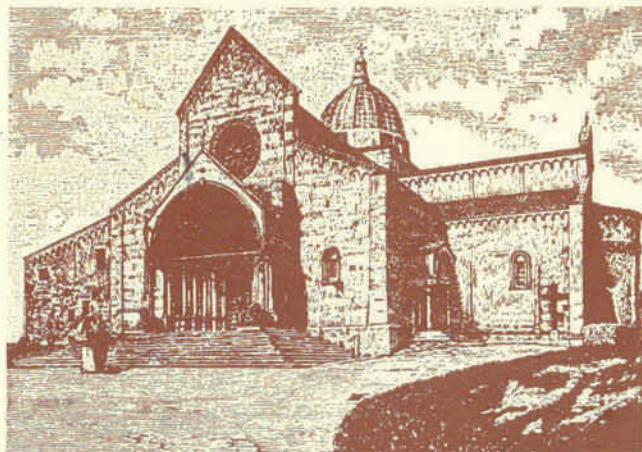


OSPEDALE DEI BAMBINI
"G. SALESÌ"
DIVISIONE PEDIATRICA
U.S.L. 12 - ANCONA

*INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY
MEETINGS ON DEVELOPMENT '92*

BAMBINO: PROGETTO SALUTE. PREVENZIONE E TERAPIA PEDIATRICA IN AMBITO EUROPEO

**Child: Health Project.
Pediatric Prevention and therapy in Europe**



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

Ancona (Italy) 12-13 Giugno 1992 - Hotel La Fonte - Portonovo - ANCONA

a cura di G.M. CARAMIA

ATTI / PROCEEDINGS

Con l'alto patronato del Presidente della Repubblica Italiana

GRUPPO DI LAVORO DELLA PEDIATRIA OSPEDALIERA:
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA

INCONTRI INTERNAZIONALI MULTIDISCIPLINARI SULLO SVILUPPO '92



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

*INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY
MEETINGS ON DEVELOPMENT '92*

BAMBINO: PROGETTO SALUTE. PREVENZIONE E TERAPIA PEDIATRICA IN AMBITO EUROPEO

**Child: Health Project.
Pediatric Prevention and therapy in Europe**



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

Ancona (Italy) 12-13 Giugno 1992 - 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
U.S.L. N. 12 - 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
Farmindustria

Sede del Congresso
Hotel La Fonte
Portonovo - Ancona

COMITATO PROMOTORE

Promoting Committee

COMITATO MEDICI PER LO SVILUPPO

Health Operators Committee for Development

Presidente Onorario / Honorary President

Albert Bruce Sabin

COMITATO ORGANIZZATORE

Presidente / President

Giuseppe Caramia

Segreteria

Gianfranco Brunelli

Fabrizio Franceschini

Roberta Freddara

Rolando Gagliardini

Mauro Jorini

Patrizia Osimani

Augusto Rosini

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Giuseppe Caramia

Mariangela Bartolucci

M. Paola Catalani

Augusto Caucci

Gianfranco D'Angelo

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

L'appuntamento Europeo del Gennaio 1993, oramai alle porte, permetterà l'abbattimento di barriere economiche e monetarie, la libera circolazione degli operatori sanitari, medici infermieri e tecnici, un più vasto confronto professionale e allargherà la competizione sanitaria fra le varie Nazioni.

Poiché esistono degli stretti legami fra Sanità ed interessi economico-industriali, vi sono fondati motivi per pensare che questi ultimi trascineranno in qualche modo quelli Sanitari dato che Sanità è anche industria farmaceutica, tecnologia, strumenti per la diagnostica, attrezzature sanitarie, assicurazioni di malattia ecc.

I gruppi finanziari e industriali si contenderanno con tutte le loro forze la possibilità di sfruttare tale grande mercato per favorire lo sviluppo delle proprie attività coinvolgendo, in alcune situazioni, anche i medici in modo da addossare loro l'onore di coniugare competitività economica e qualità delle prestazioni in tutto il mercato europeo.

In tale ambito si inserisce ovviamente anche il potere politico dato che la Sanità occupa un posto di primo piano, sia per l'importante peso nel bilancio economico pubblico e privato, sia perché la salute ha una valenza sovrannazionale, sia perché risposte adeguate alle esigenze di salute possono rappresentare un ottimo trampolino di lancio.

Tutto ciò si verificherà su concezioni e sistemi sanitari nazionali completamente diversi: quello pubblico centrale come sono, sia pur nella diversità, il sistema inglese e italiano, quello sostanzialmente privatistico come è il sistema tedesco e quello ad assistenza indiretta a rimborso come è quello francese.

Il futuro ci dirà anche quale sarà il ruolo delle associazioni mediche, se cioè quest'ultime, consapevoli della serietà dei propri doveri, gestiranno la propria professionalità come oggi avviene in Inghilterra e in Germania o se saranno prevaricate dal potere politico come avviene in Grecia, Portogallo e Italia.

È indubbio però che il processo per un sistema sanitario integrato Europeo sarà inarrestabile. I traguardi da raggiungere saranno da un lato, garantire un alto livello di professionalità e di strutture specialistiche e dall'altro garantire, a livello Europeo, il diritto per tutti i cittadini di fruire delle migliori prestazioni di prevenzione, diagnosi e cura senza barriere nazionali, confrontando anche l'offerta dello Stato in campo Sanitario con quella dei privati ma garantendo però quei cittadini che non possono comprarsi la salu-

te. Cardine di tutto ciò sarà l'aggiornamento e la formazione permanente del medico, formazione che non dovrà ridursi ad una lodevole intenzione e realizzazione di pochi a fronte di una declamazione di molti.

I prossimi mesi indicheranno chiaramente ai medici Europei che le vie del futuro sono obbligate. Dovranno essere affrontate e proposte soluzioni di problemi comuni a tutti quali la bioetica, i rapporti tra etica ed economia, i criteri economici-finanziari di gestione ed organizzazione sanitaria, la formazione permanente, la verifica di requisiti di qualità. In questo quadro il Convegno «Bambini: Progetto Salute. Prevenzione e Terapia Pediatrica in ambito Europeo» ha lo scopo di fornire un contributo per un qualificato aggiornamento, uno scambio ed un confronto di opinioni fra persone che vivono in sistemi sanitari diversi, un momento per l'inizio di cooperazione fra uomini di scienza e di buona volontà che vogliono crescere insieme percorrendo lo stesso cammino.

G.M. Caramia

Lettura Magistrale / Main Lecture

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

D. Alagille

Indications actuelles de la transplantation hépatique chez l'enfant: rôle du pédiatre praticien

1^a SESSIONE / 1st SESSION

Tavola rotonda / Round Table

Aspetti preventivi pediatrici

Presidenti / Presidents: **F. Fracassini - S. Gelsomini**

Coordinatore / Coordinator: **P. Pieragostini**

P. Durand

Il pediatra e gli obiettivi della diagnosi prenatale

G. Ambrosioni

I Latti come prevenzione e terapia

B. Wharton

Food for the brain

G. Bona

Le nuove strategie vaccinali

Discussione

Presidenti / Presidents: **G. Sabatino - T. Ricci**

Coordinatore: **G. Biasini**

N. Principi

Consensus meeting in antibioticoterapia

H. Halliday

Prevention of R.D.S.

Discussione

Comunicazioni

Presidenti / President: **L. Francini - L. Vitale**

Comunicazioni

Presidenti / Presidents **M.T. Gaetti - M. Lombardi**

2^a SESSIONE - 2nd SESSION

Tavola rotonda / Round Table

L'Ospedale Pediatrico

Presidenti / Presidents: **G. Spennati - F. Rogantini**

Coordinatore / Coordinator: **E. Rossi**

E. Rossi

Le specialità e l'Ospedale pediatrico

C. Santillo

Prevenzione, diagnosi e terapia delle turbe visive nell'infanzia

S. Mastragostino

Basse stature: possibilità e limiti dell'intervento chirurgico ortopedico

R. Fior

L'otite in età pediatrica: un problema ancora aperto

P. Cornaglia

Farmaci e bambino: prospettive

Discussione / Discussion

Presidenti / Presidents: **E. Cheli - E. Bartolotta**

Coordinatore / Coordinator: **F. Tancredi**

T. Chambers

Prevention and therapy of renal disease in European children

I. Dab

Affections respiratoires chroniques chez le nourissons: allergie?

Discussione / Discussion

Comunicazioni / Communication

Presidenti / Presidents: **A. Guidi - F. Perri**

Chiusura lavori

3^a SESSIONE / 3rd SESSION

Tavola rotonda

Attualità neonatologiche

Presidenti / Presidents: **P. Careddu - G. Perissi**

Coordinatore / Coordinator: **M. Ramenghi**

L. Cataldi

Infezione delle vie urinarie: prevenzione del danno renale

G. Bevilacqua

Il Surfattante: impiego clinico

F. Rubaltelli - C. Zorzi

Prevenzione e trattamento della displasia broncopolmonare

G. Serra

Le infezioni batteriche emergenti

G. Caramia

Indicazioni e limiti allo studio e impiego di nuovi antibatterici

Discussione / Discussion

Presidenti / Presidents **L. Perletti - C. Pototschinig**

Coordinatore / Coordinator: **D. Pavesio**

M. Assumma

Malattie infiammatorie croniche dell'intestino in età pediatrica

A.M. Giunta

Celiachia latente e soggetti a rischio da screenare

Discussione / Discussion

Lettura magistrale

Presidenti **G. Maggiori - M. Calvani**

LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN

Present indications and role of pediatricians

DANIEL ALAGILLE M.D.

Parigi

Liver transplantation is now looked upon as a «miraculous» cure for previously fatal liver diseases. Most candidates can be assured of a high percentage of success and of a good quality of the life in the context of safe immunosuppressive treatment programs and close medical and surgical supervision. We, therefore, share the recent statement of the Minnesota group: «The field of pediatric hepatology has truly been revolutionized with the advent of liver transplantation».

INDICATIONS

ELECTIVE INDICATIONS

In elective indications the candidates can be well selected and prepared to this heavy surgery. The transplantation is programmed long-term before it is performed, and results are the best ones.

Biliary atresia (BA)

Only 25% of children who undergo a Kasai procedure have a good long-term prognosis. The remaining 75% are all potential candidates for liver transplantation, either because postoperative restoration of bile flow was not obtained (40%) or because after an initial postoperative success, some degree of cholestasis recurred or persisted (30%). Five per cent of patients with post-Kasai biliary cirrhosis can present with late relapses of cholestasis, (5 years

of age or later, but before the teenage years). Liver transplantation has to be carried out before the age of 1 yr in cases with no post-kasai bile flow restoration, between 2 and 5 years in children in whom bile flow was only partially restored, or later on, in a smaller number of children. Thus, BA is now considered as the most frequent indication for liver transplantation in children (50 to 55% of the total number pediatric liver transplantations). Recently it was proposed that liver transplantation should be performed prior porto-enterostomy in all those in whom a diagnosis of BA is established after 3 months of age, the period when a Kasai procedure is likely to be unsuccessful.

Other causes of chronic cholestasis in children

Sclerosing cholangitis (SC)

The spontaneous course of primary or secondary SC in children is identical to that in adults: the average period of time between the onset of symptoms and death is 6 years (range 6 months to 15 years). So, all children with SC are potential candidates to liver transplantation since it has been shown that the prognosis is not modified by medical treatment of the associated disease, when present.

Paucity of interlobular bile ducts (PILBD)

Liver failure is unfrequently responsible for death in children with «syndromic PILBD», so called «Alagille Syndrome». However, some patients present severe and long-term chronic cholestasis, responsible for malnutrition, severe growth failure and biliary cirrhosis. These children are candidates for liver transplantation, usually before 5-8 years of age. Conversely, in the less common «non syndromic PILBD», secondary to various insults to the liver, of viral or metabolic origin, the prognosis is very poor. About half the cases develop prolonged cholestasis during childhood or adolescence, from progressive liver failure. In these cases, the only therapeutic measure is liver transplantation which should be performed at any age, with the onset of liver failure.

Progressive familial cholestatic cirrhosis (Byler's disease)

In this genetically (autosomal recessive) transmitted disease, all patients die during childhood. Patients with early cholestasis, beginning in the first 3 months of life, require liver transplantation before 2-3 years of age. The others run a slower course and can wait for liver transplantation. However, it is always difficult to predict the best time for liver transplantation.

Inborn errors of metabolism

Metabolic disorders considered for liver transplantation fall into two ca-

tegies. In the first are those which are not associated with liver injury such as lipoproteins disorders, Crigler-Najjar disease, urea cycle disorders etc. It is expected that before gene therapy becomes available, liver cell graft may replace organ transplantation. The second category consists of disorders leading to massive storage or to progressive liver injury. In most centers, the rate of successful liver transplantation for metabolic disorders is somewhat higher (around 90%) than for those performed for other indications.

Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency

Fifty of PiZ infants persistent neonatal cholestasis will rapidly develop a cirrhosis and most will die of liver failure before 2 or 3 years of age. On the other hand, others run a much slower course and may be transplanted later on.

Hereditary tyrosinemia

In this genetically transmitted disease due to fumaryl acetoacetate hydrolase deficiency, severe liver disease may begin before 3 months of age, with death during the first 6 months of life. Despite good dietary control of phenylalanine and tyrosine intakes, this acute form of the disease is always life threatening because «crises» triggered by fasting infections, etc. In the chronic forms, the risk of hepatocarcinoma is high (30%) and that of growth retardation, rickets, nephrocalcinosis and renal disease is likewise important considerations. For all these reasons, it is now thought that liver transplantation should be carried out as early as technically feasible.

Crigler-Najjar syndrome type I is due a genetically inherited deficiency of glucuronyltransferase which fails to respond to phenobarbital. During the first weeks of life, continuous phototherapy and cholestyramine usually protect against neurologic damage. However, with age, the risk of brain damage persists especially during the course of infections. Liver transplantation should be performed beyond the first year of life, and before school age.

In type I, I bis, and III glycogen storage disease, the metabolic disorder and growth retardation may be poorly controlled despite close dietary surveillance and dietetic long-term nocturnal gastric feeding. Adenomas occur frequently, with intratumoral bleeding, and may undergo malignant changes: for these reasons, liver transplantation have to be performed in all these severe types of glycogen storage disease, before the beginning of the schooling.

Type IV glycogen storage is a very condition due to amylo -1,4-1,6 transglucosidase (branching system) deficiency. Cirrhosis develops early and death occur always before 10 years of age. Liver transplantation is an absolute indication before end-stage liver failure.

Wilson's disease is usually well controlled by D-penicillamine or trientine therapy. Liver transplantation is sometimes indicated after 6 months of unsuccessful medical treatment, and undertaken before the development of specific neurological complications. Acute fulminant Wilson's disease may be also discussed as rare indication for liver transplantation.

Other rare inborn errors of metabolism are now considered as indications for liver transplantation: homozygous familial hypercholesterolemia, ornithine-transcarbamylase deficiency, homozygous protein C deficiency. These indications appear justified when enzymatic deficiency is localized mainly or only in the liver.

Other liver diseases, as cirrhosis secondary to chronic viral hepatitis, or secondary to chronic active autoimmune hepatitis, hepatic malignancies, Budd-Chiari syndrome, are today considered as controversial indications of liver transplantation.

EMERGENCY INDICATION

Acute fulminant hepatitis of viral or toxic origin are considered as absolute indications for liver transplantation if children are with acute hepatic encephalopathy, irreversible failure to produce coagulation proteins manifested ominously low levels of factor V (under 30%).

As 20% of children with acute viral hepatitis may recover spontaneously without sequelae, the dilemma is to determine which patients have no chance of a spontaneous recovery without irreversible brain injury. In the others, liver transplantation is performed in the first 48 hours after the occurring of neurological status of grade III.

ROLE PEDIATRICIANS

This role is always very important before and after the liver transplantation. Before it, the pediatrician play a major responsibility differently with the type of the liver disease.

In infants with *biliary atresia*, the main point is **to do the right diagnosis so early it is possible, and always before 2 months of age**. So, after this age the chances of recovery by surgical Kasai procedure are very low, and the liver transplantation will be almost always necessary. To wait a longer time for the diagnosis is today not realistic, because it is better to obtain the recovery through Kasai procedure avoiding liver transplantation. To transfer into specialized units all babies with acholic stools for three or four weeks is an

absolute rule.

After this privileged and short period, the problem is to prepare the patients to the liver transplantation in the best conditions, avoiding, as in *other chronic cholestasis*, malnutrition, growth retardation, secondary infections and fat-soluble vitamins deficiencies, and this responsibility concerns pediatrician even before to propose potential candidates to liver transplantation, and *before to refer them to a specialized group and their registration on a waiting list of liver transplantation.*

Nutritional support

Infants and children with chronic liver diseases have increased energy needs in view of hemodynamic changes, chronic inflammation, and in children with chronic cholestasis, malabsorption.

The daily caloric requirement to correct severe malnutrition in infants is evaluated at 140-180 cal/kg/day. In cases where residual liver function is still preserved, 4-5 g proteins/kg/day will ensure a positive nitrogen balance. In liver failure, protein intake should be limited to 0.5 g/kg/day to avoid hepatic encephalopathy. Three to five % of calories should be given as the essential fatty acid, linoleic acid. The oral intake of a formula such as Progestimil is often unable to correct severe malnutrition, because in malnourished children with chronic cholestasis, anorexia is frequent and compromises oral feeding. Often, the only practical way to assure correction of malnutrition and catchup growth is forced feeding via nasogastric tube. Success of nasogastric (NG) feeding is more likely assured by infusion by pump. Nocturnal gastric feeding is always initiated in the hospital. After a few days of parental training the feeding program may be continued at home for many months, **under the control of the family's pediatrician**, and with monitoring by visiting nurses and regular outpatients visits in the center where the liver transplantation is programmed. If unsuccessful, nocturnal gastric feeding is changed for permanent gastric feeding, needing rehospitalisation.

Fat-soluble vitamins supplementation

Cholestatic infants and children are inadequately orally supplied with fat-soluble vitamins, that is a obligatory consequence of the lipids malabsorption due to the cholestasis. In all long term cholestatic children, a supplementation has to be instituted as early as possible in the course of the illness, and particularly when liver transplantation is considered. Vitamin K1 10 mg IM every weeks, vitamin E (alpha-tocopherol) 10 mg/kg body weight IM every 2 weeks (maximum 200 mg), vitamin A (retinyl palmitate) 100.000 IU IM every months, vitamin D3 5 mg IM every 3 months, prevent neurologic and ophthalmologic complication, ricket, and the tendency towards bleeding in cholestatic children.

Program of immunizations

A program of immunization against usual viral or bacterial diseases in children has to be performed in children who are potential candidates for liver transplantation, as soon as possible. This concern vaccinations against rubella, chickenpox, pertussis, HBV hepatitis, pneumococcus and tuberculosis. This program has to be initiated by family's pediatricians in all infants or children with disease leading to discuss more or less quickly a liver transplantation, because it takes many months and it is often too late to begin it only when patients are registered on the waiting list.

Emergency liver transplantations

This long-term preparation for candidates to elective liver transplantation cannot be performed in children who have to be transplanted in emergency. This concerns essentially acute fulminant hepatitis of viral or toxic origin. However, in these rare indications, the role of pediatrician is also very important. Appearance of bleeding tendency or neurologic complications, fall of coagulation proteins below critical level (under 30 or 40% of factor V), lead to transfer these children, as soon as possible, not into any pediatric unit, but only into pediatric center where liver transplantation is possible to be decided and performed in the best conditions, at the best time. Only by this way, better results can be obtained for these special and rare indications of liver transplantation.

So, a good knowledge of the present indications of pediatric liver transplantation, lead family's pediatricians to cooperate in the best selection of the candidates, to prepare them to this heavy surgery in the best conditions, and permit to obtain the best results. After the liver transplantation, pediatricians will have the partial responsibility of the immunosuppressive therapy through a good connection with the center where liver transplantation has been performed. Through the help of the family's pediatrician, transplanted children and their parents can forget quickly the emotional impact of liver transplantation and the former disease, because children usually are able to recuperate quickly a completely normal life, including physical aspects, normal growth, schooling, playing and building their future.

1^a SESSIONE - 1st SESSION

Tavola Rotonda

Round Table

Aspetti preventivi pediatrici

Presidenti: **F. Fracassini - S. Gelsomini**

Coordinatore: **P. Pieragostini**

Chiusura lavori

Presidenti: **G. Sabatino - T. Ricci**

Coordinatore: **G. Biasini**

IL PEDIATRA E GLI OBIETTIVI DELLA DIAGNOSI PRENATALE

PROF. PAOLO DURAND

Genova

Negli ultimi trent'anni le malattie ereditarie hanno avuto un prodigioso sviluppo ed hanno acquisito un posto preponderante nella patologia pediatrica moderna.

Il numero di nuove malattie e delle varianti già note aumenta continuamente.

Le possibilità diagnostiche e preventive della maggior parte delle suddette malattie sono ben acquisite, quelle terapeutiche sono tutt'oggi limitate.

La diagnosi prenatale permette di riconoscere, attraverso l'applicazione di tecniche diverse, una serie di difetti strutturali e di malattie genetiche del feto.

Gli obiettivi della diagnosi prenatale sono:

- fornire alle coppie attraverso la consulenza genetica, un'ampia informazione sul rischio di avere figli affetti da una determinata malattia, sulla prognosi e sulle possibilità terapeutiche della malattia in causa, sulle possibilità di diagnosi prenatale;
- mettere le coppie a rischio nella condizione di iniziare una gravidanza conoscendo le possibilità di evitare la nascita di figli gravemente affetti attraverso un riconoscimento precoce in utero e un aborto selettivo;
- assicurare, attraverso la diagnosi precoce, un trattamento adeguato quando ciò è possibile.

I progressi nelle tecniche di diagnosi prenatale hanno reso sempre più complessa l'organizzazione di questo servizio e richiedono un continuo aggiornamento del personale e delle attrezzature.

Debbono essere disponibili équipe composte da diversi specialisti:

- genetisti medici, affiancati da pediatri specialisti nelle diverse specifiche patologie, ai quali è affidato il compito di identificare la malattia genetica del caso indice e di fornire alla famiglia l'adeguato consiglio sul rischio

- genetico e sulle possibilità di prevenzione e terapia;
- laboristi specializzati nei diversi settori tecnici (citogenetica, biochimica, enzimologia, genetica molecolare);
 - ostetrici specializzati in medicina fetale, esperti in diagnostica ultrasonografica e nelle diverse tecniche di prelievo dei tessuti fetali;
 - patologi esperti in patologia fetale.

L'équipe deve disporre, infine, della consulenza di psicologi.

É indispensabile che la diagnosi prenatale venga confermata nel feto abortivo e nel neonato.

La diagnosi prenatale permette di riconoscere in utero le malformazioni congenite fetali, le malattie da aberrazioni cromosomiche, le malattie genetiche ad ereditarietà mendeliana, le infezioni fetali.

Malformazioni fetali congenite

La diagnostica ecografica tradizionale e, soprattutto, la recente introduzione nella pratica ostetrica della sonda vaginale, che fornisce una migliore risoluzione a forti ingrandimenti, permettono, già nelle prime settimane di gravidanza, una accuratezza diagnostica superiore a quella delle metodiche tradizionali.

Le malformazioni riscontrabili nel feto riguardano il sistema nervoso centrale, il torace, l'apparato gastroenterico, il rene, gli arti, le ossa, etc...

Malattie da aberrazioni cromosomiche

Recentemente sono stati introdotti alcuni indicatori che, dosati nel siero materno, permetterebbero uno "screening" di aneuploidie autosomiche (trisomie 21, 18, 13) in gravidanza non a rischio.

Essi sono la riduzione dell'alfafetoproteina, l'aumento dell'estriolo non coniugato e della betagonadotropina corionica.

Accanto a questi tre tests è in sperimentazione un altro protocollo che valuta, utilizzando anticorpi monoclonali, solamente la betagonadotropina corionica.

Tali tests sarebbero indicativi, indipendentemente dall'età materna, di circa il 60% di aneuploidie autosomiche e, perciò, di una conferma o meno mediante cariotipo su cellule fetali.

Il cariotipo fetale può essere eseguito, su cellule prelevate dai villi coriali, sia direttamente che dopo coltura mediante amniocentesi o cordonocentesi dopo coltura.

Il maggior numero di richieste di analisi cromosomiche è per gravidanze ad età materna avanzata.

Il rischio di cromosomopatie aumenta rapidamente nella gravida sopra i 35 anni di età.

L'analisi citogenetica è indicata per le coppie che hanno avuto un precedente figlio affetto da cromosomopatia, quando uno dei genitori è portatore

di una traslocazione bilanciata o quando la futura madre ha una storia di interruzioni ripetute di gravidanza.

L'indagine sui cromosomi fetali è indicata anche nella patologia da difetti di riparazione del DNA (anemia di Fanconi, xeroderma pigmentosum, sindrome di Bloom, atassia-telangectasia), malattie caratterizzate da aumentata fragilità cromosomica.

Altre discutibili indicazioni potrebbero essere le anomalie congenite multiple in precedenti figli, l'esistenza di patologia cromosomica nei parenti dei genitori, l'età paterna superiore ai 50 anni.

Malattie genetiche ad eredità mendeliana

Molte malattie genetiche del metabolismo sono diagnosticabili in epoca prenatale mediante la dimostrazione del difetto enzimatico responsabile su cellule coltivate di liquido amniotico o su cellule del trofoblasto come tali o coltivate e, per un minor numero di malattie, mediante la dimostrazione di accumulo di metaboliti nelle cellule o nel liquido amniotico.

La diagnosi prenatale è attuabile se la malattia è stata diagnosticata con certezza in un componente della famiglia ("caso indice") o se i due genitori sono eterozigoti per quel determinato difetto enzimatico causa di malattia.

Il difetto enzimatico, o le conseguenze del difetto stesso, sono dimostrabili nelle cellule coltivate di liquido amniotico: il difetto è chiaramente distinguibile dal difetto degli eterozigoti.

In caso di dubbio diagnostico si ricorre ad indagini complementari quali l'accumulo di substrato marcato con isotopi radioattivi sulle cellule di liquido amniotico in coltura.

La diagnosi prenatale, a completamento degli "screenings" degli eterozigoti in determinate popolazioni o gruppi etnici, è stata effettuata con successo per la malattia di Tay-Sachs, o gangliosidosi GM2, e per la beta-talassemia.

Il numero delle malattie genetiche diagnosticabili in utero è aumentato e aumenterà notevolmente grazie alle tecniche di genetica molecolare.

La possibilità di amplificazione enzimatica in vitro delle sequenze nucleotidiche del DNA (Polymerase Chain Reaction - PCR) ha fornito un ulteriore mezzo di potenziamento diagnostico di specifiche mutazioni in pochissime cellule fetali e, forse in un prossimo futuro, anche di cellule embrionali, anche se per ora si conosce poco sullo sviluppo degli embrioni che abbiano subito queste manipolazioni.

Nella tabella 1 sono elencate le malattie geniche diagnosticate nel feto usando le tecniche di analisi del DNA.

L'elenco comprende solo le malattie per le quali vi è già una buona esperienza ma sarà soggetto, in breve, a successivi ampliamenti.

Le indicazioni della diagnosi prenatale non sono limitate alle malattie genetiche incurabili ma si estendono anche alle malattie metaboliche nelle quali

l'efficacia del trattamento è in funzione della precocità della diagnosi e dell'inizio della terapia che, per alcune malattie, è opportuno iniziare già prima della nascita (vd., ad esempio, le gravidanze a rischio con iperplasia surrenalica congenita da deficit di 21-idrossilasi, di galattosemia, etc.).

La diagnosi prenatale permette di rassicurare la maggior parte delle coppie a rischio (oltre il 90%) e, perciò, di portare a termine gravidanze che altrimenti, nel dubbio, non verrebbero portate a conclusione.

Alla coppia va sempre riservata la decisione di proseguire o meno la gravidanza quando il futuro figlio è affetto da malattia grave e incurabile. L'assistenza alle reazioni conflittuali della coppia va affidata alla sensibilità di tutti gli operatori sanitari che collaborano alla diagnosi prenatale e ad uno psicologo.

Per quanto riguarda le tecniche di prelievo di cellule fetali esistono due ampi studi randomizzati, compiuti cinque anni fa in Canada, ed uno ancora più vasto condotto in Europa.

Questi studi valutano se sia preferibile il prelievo dei villi coriali durante il primo trimestre di gravidanza o l'amniocentesi durante il secondo trimestre.

Un buon compromesso può essere la tecnica di prelievo di liquido amniotico sotto guida ecografica anticipata alla dodicesima settimana di gestazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Canadian Collaborative CVS - amniocentesis Clinical Trial Group: Multicentre randomized clinical trial of chorionic villus sampling and amniocentesis. *Lancet* 1:1, 1989.
2. Durand P.: Advances in prevention and treatment of metabolic diseases. *Beitr. Infusionther.* 27:132, 1991.
3. Durand P., Borrone C.: Diagnosi prenatale. *Enciclopedia Medica Italiana* vol. XII: col. 996, 1992.
4. Gatti R., Borrone C., Filocamo M., Stroppiano M., Lituania M., Cordone M., Durand P.: Diagnosi prenatale delle malattie metaboliche: esperienza relativa a 220 casi. *Riv. Ital.: Pediatr. (I.J.P.)* 14: 16, 1988.
5. Medical Research Council European Trial of Chorionic Villus Sampling: MRC working party on the evaluation of chorionic villus sampling. *Lancet* 337: 1491, 1991.

tab. 1 - MALATTIE GENETICHE DIAGNOSTICATE NEL FETO USANDO ANALISI DEL DNA

Adrenoleucodistrofia
Deficit di alfa-1-antitripsina
Deficit di 21-idrossilasi
Malattia cronica granulomatosa
Fibrosi cistica
Distrofia muscolare tipo Duchenne e tipo Becker
Deficit di deidropteridin-reduttasi
Emofilia tipo A e tipo B
Corea di Huntington
Distrofia miotonica
Deficit di Ornitin-Carbamil trasferasi (OCT)
Osteogenesi imperfetta
Fenilchetonuria
Retinoblastoma ereditario
Rene policistico
Malattia di Wilson
Malattia Werdnig-Hoffman
Drepanocitosi
Alfa e Beta - talassemia
Sclerosi tuberosa
Ritardo mentale legato al cromosoma X

I LATTI COME PREVENZIONE E TERAPIA

G. AMBROSIONI - F.E. FINELLI - N. ROMEO

*Ospedale Maggiore "C.A. Pizzardi" - Bologna
Dipartimento di Pediatria*

Nei primi mesi di vita in cui si verificano lo sviluppo e la progressiva maturazione dei vari organi ed apparati, l'alimentazione assume una particolare importanza:

- per l'accrescimento e l'armonico sviluppo psicomotorio del lattante;
- per l'ottimale maturazione del sistema immunocompetente;
- per la prevenzione delle manifestazioni atopiche nei soggetti a rischio;
- per la "terapia" dell'allergia alimentare e di specifiche malattie del metabolismo degli zuccheri e degli aminoacidi.

Pertanto, eventuali errori alimentari commessi nei primi periodi della vita, possono essere responsabili, con maggiore frequenza e gravità rispetto alle età successive, di danni più o meno gravi e precoci.

Sulla base di queste premesse e nei limiti del tema che ci è stato assegnato, prenderemo in considerazione dapprima l'aspetto preventivo dell'allattamento che risulta ancor oggi fonte di profonde discussioni, e, in un secondo tempo, quello terapeutico sul quale i pareri sono meno contrastanti.

Allattamento al seno

Diverse ricerche cliniche hanno dimostrato già da molti anni che i neonati ed i lattanti al seno sono meno esposti ad affezioni di origine batterica e virale (1, 2) ed a manifestazioni di natura atopica (eczema, coliche addominali, asma) rispetto ai bambini alimentati con latte vaccino e latti formulati (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Numerosi studi hanno documentato il ruolo fondamentale ricoperto dai fattori immunologici e biologici del latte materno per quanto attiene al diverso comportamento dei bambini nelle condizioni sopra esposte.

— Fattori immunologici:

1) le immunoglobuline ed in particolare le IgA presenti in grande quantità nel colostro, ma in misura non trascurabile anche nel latte maturo, esercitano la loro azione protettiva sia verso patogeni batterici e virali a tropismo prevalentemente gastroenterico sia verso sostanze con potere antigenico che a volte possono indurre, oltre una risposta immune, anche una risposta allergica;

2) principalmente il colostro, ma anche il latte maturo, contengono una elevata percentuale di macrofagi e di T e B linfociti. I primi, che sono la stragrande maggioranza degli elementi figurati presenti nel latte di donna, espli-

cano un'importante azione di fagocitosi citotossica verso diversi microorganismi patogeni e partecipano alla biosintesi di alcuni fattori ad azione anti-infettiva, quali lattafenina, lisozima, alcune frazioni del complemento, ecc...

I linfociti OKT_4 e OKT_8 sono in grado di offrire una buona protezione immunitaria cellulare così come la presenza di B linfociti, capaci di sintetizzare immunoglobuline, in particolare Ig A, realizza un'altrettanto valida protezione di tipo umorale.

Recentemente è stata dimostrata la presenza nel latte di donna di un fattore di grado di stimolare la proliferazione dei B linfociti e la secrezione di anticorpi (9).

— Fattori biologici:

alcuni fattori di natura biologica che agiscono a livello dell'intestino crasso, sono in grado di ostacolare lo sviluppo della flora patogena, potenziando così l'azione protettiva dei fattori immunologici.

Dopo la digestione del latte materno, una certa quota di lattosio e di oligopolisaccaridi raggiunge il colon favorendo lo sviluppo di una flora batterica acidofila che aumenta la resistenza nei confronti di alcune infezioni batteriche. Inoltre gli oligopolisaccaridi si sono dimostrati in grado di ostacolare l'adesività batterica a livello intestinale (10), favorendo in tal modo i meccanismi di difesa dell'organismo.

Possiamo concludere quindi che il latte di donna esplica la sua azione protettiva nei confronti di svariati agenti infettivi grazie alla presenza in esso di tutta una serie di fattori sia di natura immunologica che biologica, i quali agiscono in stretta connessione fra di loro, soprattutto a livello dell'intestino tenue i primi e del grosso intestino i secondi.

Un altro aspetto su cui si è molto discusso ed ancora si discute è rappresentato dalle proprietà protettive esercitate dal latte materno nei confronti dell'insorgenza di manifestazioni allergiche, particolarmente di origine alimentare.

Il colostro soprattutto, ma anche il latte maturo, contengono alcune sostanze specie di natura ormonale, denominate "fattori di crescita della mucosa", che stimolano la maturazione delle cellule epiteliali della mucosa intestinale, favorendo lo sviluppo della barriera intestinale stessa che previene il passaggio di molecole proteiche a possibile azione allergizzante (11).

Poiché la "chiusura" della mucosa intestinale avviene attorno al 3° mese (12), l'esposizione precoce ad antigeni alimentari, quali sono le macromolecole proteiche eterologhe, in presenza di una spiccata immaturità del sistema immune, può favorire la comparsa di manifestazioni allergiche in soggetti geneticamente predisposti (13).

La prevalenza dell'allergia alimentare oscilla, a seconda delle varie statistiche, dallo 0,3 fino al 50%, valori certo non realistici (14), mentre più ragionevole sembra collocare la prevalenza dell'allergia al latte vaccino fra il 2 ed il 7% (15-17).

Nei confronti della popolazione normale, il rischio di sviluppare manifestazioni atopiche è circa due volte più elevato nei bambini con un solo genitore oppure un solo fratello/sorella affetto da allergia, mentre è tre volte maggiore se entrambi i genitori o un genitore ed un fratello/sorella sono allergici (18). Inoltre il riscontro di valori di IgE superiori a 0,7 U/ml nel sangue del cordone, come di frequente accade in neonati con una storia familiare di allergia, è predittivo di un aumentato rischio di sviluppo di malattia atopica (14-20). Così il rischio di presentare manifestazioni atopiche è di tre volte su quattro nei lattanti che hanno un'anamnesi familiare allergica ed un elevato tasso di IgE nel sangue cordonale, mentre è di uno su trenta in quelli con storia familiare negativa per allergie o senza aumento delle IgE nel sangue del cordone (21).

Esiste oramai un accordo generale che le prime settimane di vita costituiscono un periodo di grande vulnerabilità sotto il profilo dello sviluppo dell'allergia alimentare e che l'esposizione precoce alle proteine del latte vaccino, aumenta il rischio non solo di reazioni allergiche in seguito ad una successiva introduzione di latti formulati, ma anche di sviluppare un'allergia verso altri alimenti (22).

In un'ampia ricerca prospettica sulle manifestazioni di atopia intervenuta in lattanti durante il primo anno di vita, è stato rilevato che quasi tutti avevano ricevuto latti formulati entro il primo mese e più della metà durante la prima settimana (23).

Al contrario esiste un altro studio prospettico dal quale risulta che l'introduzione di latti formulati nei primi giorni di vita in neonati successivamente allattati al seno, è in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza di manifestazioni allergiche rispetto a quelli che avevano ricevuto solo latte materno, sia nei lattanti senza anamnesi familiare allergica sia in quelli con familiarità ad elevato rischio allergico (due genitori oppure un genitore più un fratello/sorella) (24).

Questi risultati potrebbero essere interpretati come la conseguenza di un effetto protettivo dovuto all'induzione di uno stato di tolleranza (24) e dimostrerebbero che i rischi di allergia sono superiori con supplementazioni di latte vaccino formulato al latte materno che con un allattamento artificiale esclusivo (17).

Dopo un primo studio del 1936 nel quale appariva che l'allattamento materno è in grado di ridurre di 7 volte il rischio di atopia rispetto all'allattamento artificiale (25), altre ricerche sono giunte a risultati fra loro contrastanti (26,27). Molti di questi studi non sono ben controllati per tutta una serie di fattori di confusione, in particolare per l'età, il tipo di nuovo alimento introdotto nella dieta, l'esposizione al fumo di tabacco, l'inquinamento atmosferico, la presenza di animali domestici e di altre variabili legate all'ambiente (27). In realtà, le madri che allattano a lungo al seno diversificano più tardivamente l'alimentazione del proprio bambino e fumano meno di quelle

che allattano artificialmente, così che si ha verosimilmente una diminuzione del rischio di sensibilizzazione (27, 28).

Recenti studi condotti sulla prevenzione dietetica in gruppi il più possibile omogenei e compatibili di bambini a rischio atopico, dimostrano come l'allattamento al seno esclusivo nei primi 4-6 mesi ed una ritardata introduzione di alimenti solidi, siano in grado di diminuire in maniera significativa la frequenza di manifestazioni allergiche fino ad un'età compresa fra i 12 e i 36 mesi (8, 20, 29). I risultati più favorevoli si ottengono se le madri, durante il periodo di allattamento, escludono dalla loro dieta alcuni alimenti notoriamente considerati allergenici, come l'uovo, il latte vaccino ed i latticini, la soia e le arachidi (29). Manifestazioni allergiche sono state osservate in bambini allattati al seno, le cui madri consumavano l'una o l'altra di queste sostanze (30) ed una correazione è stata trovata tra le coliche del lattante ed il consumo da parte della madre di proteine del latte vaccino (31).

Alcuni Autori (32, 33), nell'intento di favorire ulteriormente una maggiore protezione verso manifestazioni allergiche nei bambini ad alto rischio, hanno proposto di limitare o evitare l'assunzione dei cibi sopra riferiti durante la gravidanza.

Altri Autori (34, 35, 36) invece ritengono inutile una dieta restrittiva già durante la gravidanza.

Una volta che è stato comunemente accettato che l'allattamento prolungato al seno in presenza di una dieta guidata della nutrice, è il mezzo migliore per prevenire l'atopia del neonato a rischio, resta il problema della sua nutrizione in mancanza del latte materno.

I preparati a base di soia possono rappresentare un'alternativa ai preparati a base di proteine del latte vaccino nei casi in cui si sospetti o sia dimostrata un'allergia alle proteine del latte vaccino ed in quelli appartenenti a famiglie ad alto rischio (37, 38). Tuttavia bisogna tenere sempre presente che severe reazioni di tipo allergico sono state descritte, dopo introduzione di latti di soia in sostituzione di quelli adattati (39, 40, 41), in circa un terzo di lattanti allergici alle proteine del latte vaccino.

Sotto questo punto di vista quindi, appare assai discutibile l'uso di tali prodotti nei neonati definiti "a rischio allergico" sulla base della familiarità atopica e del tasso elevato di IgE del sangue del cordone.

Pertanto, l'Accademia Americana di Pediatria raccomanda di non utilizzare le preparazioni a base di soia nei soggetti con allergia alle proteine del latte vaccino e, analogamente all'ESPGAN (42), consiglia preparazioni meno allergeniche, quali gli idrolisati di proteine. Questi per quanto attiene la composizione proteica, sono costituiti da peptidi con un peso molecolare per lo più inferiore a 500 daltons, ottenuti con un processo di idrolisi spinta o di alto grado della caseina o delle sieroproteine. Ciò nonostante, questi idrolisati possono contenere qualche peptide di peso molecolare sufficiente a provocare talvolta reazioni allergiche nei bambini con ipersensibilità alle proteine

del latte vaccino (43, 44, 45, 46). Un altro prodotto che trova indicazione nei soggetti a provata allergia alle proteine del latte vaccino e recentemente commercializzato, è un idrolisato spinto di una miscela di proteine di soia e di collagene bovino (47).

Negli ultimi anni l'industria dietetica ha rivolto i propri sforzi alla messa a punto di preparazioni atte all'impiego nella profilassi dei neonati ad alto rischio atopico. Sono state quindi commercializzate le cosiddette formule ipoallergeniche o ipoantigeniche, note come formule H.A., nelle quali sono presenti catene oligo e polipeptidiche, causa un'idrolisi proteica moderata, con capacità immunogenica superiore rispetto alle formule ad alto grado di idrolisi, ma con maggiore potere nutrizionale, migliore palatabilità e costo assai più competitivo.

Due studi prospettici controllati in doppio cieco con assegnazione "random" dimostrano l'effetto protettivo delle formule H.A. verso l'atopia, in neonati ad alto rischio. Questi sono suddivisi in base al tipo di alimentazione, costante per 6 mesi, in quattro gruppi uguali: allattamento al seno, con formula convenzionale, a base di soia, con formula H.A. Mentre solo il 5 ed il 7% dei bambini allattati al seno e con formula H.A. sviluppa manifestazioni atopiche, in particolare eczema, tali percentuali raggiungono il 35 ed il 36 dei lattanti alimentati rispettivamente con latte formulato o di soia (48). L'effetto favorevole della formula H.A. è confermato, in questa coorte, all'età di 12 e 18 mesi: la frequenza dell'eczema e delle altre manifestazioni allergiche è meno della metà rispetto ai gruppi allattati con formule a base di latte vaccino o di soia; nessuna differenza significativa esiste fra gli allattati al seno e quelli con formula H.A. (49).

Da uno studio longitudinale da 0 a 36 mesi (8), eseguito su poco meno di 300 neonati ad alto rischio atopico, dei quali la metà allattati esclusivamente al seno con dieta materna priva di latticini e di uova e povera di latte, ed i rimanenti, suddivisi in gruppi numericamente uguali, allattati con formula adattata, oppure a base di soia o con formula H.A., tutti quanti divizzati attorno al 6° mese di vita e con una dieta ipoallergenica fino all'età di 1 anno, risulta con l'incidenza cumulativa dei sintomi allergici al 1° e al 2° anno è molto bassa nel gruppo che ha ricevuto latte materno, ma ancora meno in quello che è stato nutrito con formula H.A., tre o quattro volte inferiore se confrontata con quello degli allattati con formula a base di soia o a base di latte vaccino.

Come reazioni acute di tipo anafilattico sono riferite in soggetti ipersensibili che a scopo terapeutico hanno ricevuto idrolisati spinti (44-46), così sono descritte reazioni analoghe in soggetti che hanno assunto formule H.A. per lo stesso motivo (50-52). A questo proposito è necessario sottolineare ancora una volta che le formule H.A. non devono assolutamente essere usate nel trattamento dell'allergia delle proteine del latte vaccino in quanto sono nate con la sola ed unica indicazione nella profilassi delle manifestazioni al-

lergiche nei neonati ad alto rischio di atopia.

Circa gli effetti delle formule H.A. sull'accrescimento e lo sviluppo dei bambini che sono stati con esse alimentati, le ricerche eseguite dimostrano che le curve del peso, della statura e del perimetro cranico, sono sovrapponibili a quelle degli allattati al seno o con le formule convenzionali (8, 53/55).

Il carattere ipoallergenico o ipoantigenico di un preparato dipende in generale dal peso molecolare dei derivati dell'idrolisi proteica: più basso è il peso molecolare dell'idrolisato più elevata è la probabilità che esso sia privo di potere antigenico residuo e quindi di potenziale capacità allergica (56). Anche se la sequenza di 4 aminoacidi è immunogena (57), i polipeptidi di peso molecolare < 5000 daltons sono meno immunogeni e gli oligopeptidi in genere non lo sono (58).

In conclusione si può affermare che:

— l'allattamento al seno esclusivo nei primi 5-6 mesi di vita ed un divezzamento a tale età con una dieta ipoallergenica fino ai 12 mesi, sono in grado di ridurre in maniera significativa, almeno fino all'età di 3 anni, nei bambini ad elevato rischio allergico, l'incidenza delle manifestazioni atopiche, in particolare dell'eczema;

— le preparazioni a base di soia non possono essere considerate come meno allergeniche di quelle a base di latte vaccino;

— nell'impossibilità di un allattamento materno, dovrebbero essere prescritti, ai soggetti con documentata allergia alle proteine del latte vaccino, gli idrolisati proteici ad alto grado, anche se non è possibile escludere del tutto reazioni di tipo anafilattico col loro impiego. Molto di recente è comparso uno studio sperimentale (59) condotto su cavie nutrite con 4 tipi di formula: a base di latte vaccino, di soia, di idrolisato spinto di caseina, di idrolisato di alto grado di collagene bovino e di soia. Successivamente i vari gruppi di animali sono stati trattati per endovena con un costituente sensibilizzante: ne è risultato che il 100% di quelli alimentati con formula convenzionale e trattati con betalattoglobulina hanno presentato reazione allergica che nell'80% è stata fatale, mentre nessuna reazione si è avuta dopo la somministrazione di idrolisato di caseina; così pure nessuna reazione è comparsa nei gruppi alimentati con idrolisato di caseina e testati con betalattoglobulina e con caseina; le cavie sensibilizzate alla formula di soia hanno manifestato reazione nel 30%, anche se non fatali, quando trattate con proteine di soia, mentre nessuna reazione si è avuta in quelle nutrite con formula a base di collagene bovino e soia idrolisati, una volta testate con betalattoglobulina, con proteine di soia o con costituente basico del preparato di collagene bovino e soia. I risultati dello studio indicano l'utilità di queste formule non tanto nella prevenzione di ipersensibilizzazione al latte vaccino, quanto nella terapia dietetica dei bambini con latenti manifestazioni allergiche alle proteine del latte vaccino;

— per i neonati ad elevato rischio atopico anamnestico, è indicato l'im-

piego delle formule H.A., nelle quali la modesta idrolisi proteica si è dimostrata sufficiente a prevenire, nella maggioranza dei casi, la sensibilizzazione alle proteine del latte vaccino ed a ridurre in modo significativo la comparsa di manifestazioni atopiche almeno nei primi anni di vita. Pertanto, sulla base dei dati della letteratura fino ad ora disponibili, è auspicabile che in un prossimo futuro tutti i latti formulati abbiano a subire anche una modesta idrolisi della loro componente proteica;

— il problema della definizione di queste formule come H.A., che ha suscitato e suscita ancora polemiche e discussioni a non finire in quanto tale dizione sarebbe fuorviante per i genitori che potrebbero impiegarle anche in bambini allergici al latte vaccino, è un falso problema almeno in Italia, dove questi latti vengono acquistati in farmacia su prescrizione medica; inoltre tale problema cesserà del tutto di esistere non appena l'industria dietetica fornirà solo formule adattate con idrolisi parziale delle proteine, tanto da essere superflua l'aggiunta al nome del latte della sigla H.A.;

— l'effetto protettivo delle formule H.A. nei confronti dell'atopia è dimostrato da studi prospettici controllati in doppio cieco in neonati a rischio. La frequenza dell'eczema e delle altre manifestazioni allergiche è dello stesso ordine di grandezza di quello riscontrato nei lattanti alimentati al seno e due volte inferiore rispetto a quello dei lattanti alimentati con formule convenzionali o di soia;

— i dati della letteratura fino ad ora disponibili, non hanno mai messo in evidenza effetti sfavorevoli nell'accrescimento e sviluppo di bambini alimentati con formula H.A., a conferma che da un punto di vista nutrizionale questi preparati si comportano in modo analogo ai latti adattati fino ad ora maggiormente in uso.

Ed infine, per completezza, ricordiamo che esistono da molto tempo in commercio alcune formule "terapeutiche" che trovano indicazione nell'alimentazione dei soggetti che presentano intolleranza primitiva o secondaria al lattosio e più raramente ad altri di - o monosaccaridi e nei casi, per la verità assai poco frequenti, di alterato metabolismo degli aminoacidi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hanson L. e coll.: *Breast milk and defence against infections in the newborn*. Arch. Dis. Child 1972;17:845.
- 2) Tassowatz B. e Coll.: *Le lait de femme et son action de protection contre les infections intestinales chez le nouveau-né*. Ann. Pediat. 1961;37:285.
- 3) Jelliffe D.B. e Coll.: *Breast is best*. New England. J. Med. 1977;297:912.
- 4) Matthew D.J. e Coll.: *Prevention of eczema*. Lancet 1977;1:321.
- 5) Kramer M.S.: *Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology and a golden jubilee of controversy*. J. Pediatr. 1988;112:181.

- 6) Businco L. e Coll.: *Prevention of atopic disease in at risk newborns by prolonged breast feeding*. Ann. All. 1983;51:296.
- 7) Businco L. e Cantani A.: *Le proprietà immunologiche del latte di donna*. Aggior. Med. 1986;9:1986.
- 8) Marini A. e Coll.: *Prevenzione dietetica in neonati ad alto rischio atopico. Follow-up 0-36 mesi: valutazioni cliniche e di laboratorio*. Riv. Ital. Ped. 1990;16:391.
- 9) Yuto P.: *Human milk stimulates B cell function*. Arch. Dis. Child. 1985;60:1985.
- 10) Coppa G.V. e Coll.: *Pianeta latte*. Doctor Pediatría 1989;9:13.
- 11) Heird W.C. e Hansen H.: *Effect of colostrum on growth of intestinal mucosa*. Ped. Res. 1977;11:406.
- 12) Walker W.A.: *Transmucosal passage of antigens*. In Schmidt E. ed. "Food allergy, Nestlé Nutrition Workshop Series" New York: 1988:17.
- 13) Bellanti J.A.: *Prevention of food allergies*. Ann. Allergy 1984;53:683.
- 14) Wood C.B.: *How common is food allergy?* Acta Paed. Scand. 1986; suppl. 323:76.
- 15) Bock S.A.: *Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life*. Pediatrics 1987;79:683.
- 16) Forget P. e Coll.: *Intolerance au lait chez le nourrisson: étude réalisée dans la région liégeoise*. Rev. Med. Liège 1988;43:257.
- 17) Host A. e Coll.: *A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breastfed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula and characterisation of bovine milk protein in human milk*. Acta Paed. Scand. 1988;77:663.
- 18) Bousquet J e Michel F.B.: *Predictive value of blood immunoglobulin E in childhood allergy*. In: Hamburger R.N. ed. Food intolerance in infancy: allergology, immunology and gastroenterology. Carnation Nutrition Education Series. Vol 1 New York: Raven Press Ltd. 1989:93.
- 19) Businco L. e Cantani A.: *Epidemiology of childhood atopy*. Allergologie 1989;12:171.
- 20) Chandra R.K. e coll.: *Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast feeding in its prevention*. Clin. Allergy 1985;15:517.
- 21) Croner S. e Coll.: *IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy*. Arch. Dis. Child 1982;57:364.
- 22) Foucard T.: *Development of food allergies with special reference to cow's milk allergy*. Pediatrics 1985;suppl.75:177.
- 23) Stintzing G. e Zetterstrom R.: *Cow's milk allergy. Incidence and pathogenetic role of early exposure to cow's milk formula*. Acta Paed Scand. 1979;68:383.
- 24) Lindfors A. e Ericksson E.: *Development of atopic disease after early administration of cow's milk formula*. Allergy 1988;43:11.
- 25) Grulee C.G. e Sanford H.N.: *The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema*. J. Ped. 1936;9:223.
- 26) Burr M.L.: *Does infants feeding affect the risk of allergy?* Arch. Dis. Child. 1983;58:561.
- 27) Zeiger R.S. e Coll.: *Effectiveness of dietary manipulation in the prevention of food allergy in infants*. Allergy Clin Immunol. 1986;78:224.
- 28) Fergusson D.M. e Coll.: *Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10 years longitudinal study*. Pediatrics 1990;86:541.
- 29) Chandra R.K. e Coll.: *Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants?* Br. Med. J. 1989;315:228.
- 30) Lifschitz C.H. e Coll.: *Anaphylactic shock due to cow's milk protein hypersensitivity in a breast fed infant*. J. Ped. Gastroent. Nutr.: 1988;7:141.
- 31) Jakobson I. e Lindberg T.: *Cow's milk proteins cause infantile colic in breastfed infants: a double-blind crossover study*. Pediatrics 1983;71:268.

- 32) Johnston D.E. e Dutton A.M.: *Dietary prophylaxis of allergic disease in children*. New Engl. J. Med. 1966;274:715.
- 33) Dannaeus A.: *Sensitisation in utero or by breast milk*. Da Annual Meeting of European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Stockholm: June 2-5,1985:113.
- 34) Gerke R. e Coll.: *Hypoallergenic formula: a feeding trial in newborn infants from atopic families*. In: Schmidt E.; ed. Food allergy. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol. 17. New York: Raven Press Ltd. 1988:209.
- 35) Gaburro D. e Coll.: *Razionale immunologico nella strategia preventiva dell'allergia alimentare*. Riv. Ital. Ped. 1990; 16:383.
- 36) Falth-Magnusson K. e Coll.: *Maternal abstention from cow's milk and egg in allergy risk pregnancies. Effect on antibody production in the mother and the newborn*. Allergy 1987;42:64.
- 37) American Academy of Pediatrics-Committee on Nutrition: *recommendations for use in infant feeding*. Pediatrics 1983;72:359.
- 38) Schmitz J. e Coll.: *Sensibilisation aux protéin du lait et du soya*. Arch. Fr. Ped. 1976;33:719.
- 39) Witherly S.A.: *Soy formulas are not hypoallergenic*. Am. J. Clin. Nutr. 1990;51:705.
- 40) Jakobsson I e Lindberg T.: *A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants*. Acta Paed. Scand. 1979;68:853.
- 41) Hill D.J. e Coll.: *Study of 100 infants and young children with cow's milk allergy*. Clin. Rev. Allergy 1984;2:125.
- 42) Espgan Committee on Nutrition. *Comment on the composition of soy-protein based infant and follow-up formulas*. Acta. Paed. Scand. 1990;79:1001.
- 43) De Masi R.V. e Coll.: *Multiple food intolerance: dietary management with a new formula characterized by low allergenic activity and low osmolarity*. Riv. Ital. Ped. 1985;11:273.
- 44) Bock S.A.: *Probable allergic reaction to casein hydrolysate*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989;84:272.
- 45) Businco L. e Coll.: *Anaphylactic reactions to a cow's milk whey protein hydrolysate*. Ann. Allergy 1989;62:333.
- 46) Saylor J.D. e Bahna S.L.: *Anaphylaxis to casein hydrolysate formula*. J. Ped. 1991;118:71.
- 47) Bertele-Harms R.M. e Harms H.K.: *Experience with hypoallergenic formulas in the treatment of food allergy in infancy*. In Harms H.K., Whan U., eds. Food allergy in infancy and childhood. Berlin: Springer Verlag, 1989:177.
- 48) Chandra R.K. e Coll.: *Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow's milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants*. Ann. Allergy 1989;63:102.
- 49) Chandra R.K. e Hamed A.: *Cumulative incidence of allergic disorders in high-risk infants fed whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas*. Ped. Res. 1991;29:88.
- 50) Sarles J.: *Les aliments lactés hypoallergéniques: a qui sont-ils destinés?* Arch. Fr. Ped. 1988;45:373.
- 51) Bitner A.F. e Coll.: *Persistence of allergenes in hydrolysed whey formule*. Ann. Allergy 1990;64:80A.
- 50) Ellis M.H. e Coll.: *Anaphylaxis after ingestion of recently introduced hydrolysed whey protein formula*. J. Ped. 1991;118:74.
- 53) Merritt R.J. e Coll.: *Whey protein hydrolysate formula for infants with gastrointestinal intolerance to cow's milk and soy protein in infant formulas*. J. Ped. Gastroent. Nutr. 1990;11:78.
- 54) Rigo J. e coll.: *Nutritional efficiency of protein hydrolysate formulas in neonates: growth and plasma aminoacid concentrations at 1 months of age*. Acta Gastroent. Belgica 1990;53:D5.
- 55) Giovannini M. e Coll.: *Aspetti nutrizionali delle formule ipoallergeniche*. Riv. Ital. Ped. 1990;16:339.

56) American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Nutrition and Allergic Disease. Infant formulas and allergic disease, 1990.

57) Dindels J.G. e Verwimp J.: *Allergenic aspects of infant feeding*. Nutricia Research Communications 2,1990.

58) Jost R.: *Physicochemical treatment of food allergens: applications to cow's milk proteins*. In Schmidt E. ed. Food Allergy. Nestlé Nutrition Workshop Series. Vol. 7. New York: Raven Press Ltd. 1988:187.

59) Piacentini G.L. e Coll.: *Anaphylactic sensitizing power of selected infant formulas*. Ann. allergy 1991;67:400.

FOOD FOR THE BRAIN

BRIAN WHARTON

*Rank Professor of Human Nutrition, University of Glasgow
Honorary Consultant Paediatrician
Royal Hospital for Sick Children, Glasgow*

How does the brain depend on nutrients? Evidence from 3 disciplines is considered, from developmental biology, epidemiology, and neurochemistry.

DEVELOPMENTAL BIOLOGY

Neural tube defects

Certain micronutrients such as folic acid and zinc influence the closure of the neural tube in the early weeks of pregnancy. If the tube does not close the spinal cord is exposed and damaged (myelomeningocele) leading to paralysis of the legs and sphincters.

Trials in women who had already had one child with a neural tube defect showed that if they received a folic acid supplement around the time of the conception of their next child then the prevalence of the defect was less than a third of that seen in the controls. The results of the recent MRC study are shown in Table 1.

The evidence linking zinc deficiency to abnormal development of the central tissue is more circumstantial.

It is not clear whether the deficiencies of folic acid and zinc primarily affect nervous tissue itself or whether the damage is secondary to that in other tissues such as the formation of the neural arches.

Velocity of brain growth and vulnerability

The effect of nutritional stress depends to some extent on the stage of development an individual organ or tissue has reached at the time of stress. The stress is likely to have a more deleterious effect if it operates throughout a period of rapid growth, possibly when rapid cell proliferation is occurring - a "vulnerable period".

The brain experiences two periods of rapid growth; firstly in early pregnancy when there is considerable proliferation of neuroblasts; secondly during later pregnancy and the first two years of life when there is a considerable expansion of glial tissue, the dendritic network and sinapses (2).

The first period of rapid growth is relatively short. A short nutritional stress may completely occupy this period so that once the stress is over the

opportunity to achieve an acceleration in growth or neuroblast proliferation has gone by and so the opportunity for "catch up" has perhaps been lost. Excessive intakes of alcohol, hypoglycaemia, maternal phenylketonuria may be examples of irreversible nutritional results at this stage of development.

The second peak is over a much longer period of time-late pregnancy and the first 2 years of life. Nutritional stress might occur throughout this period in developing countries. Fortunately most episodes of nutritional stress occupy a much shorter period of this rapid growth phase and so when the stress is over there is still time for an acceleration in velocity eg. the light for dates baby in whom growth retardation occurred only in late pregnancy.

The longer time of this second growth spent means that the brain is vulnerable for a longer time as well. In addition, however, it means the time during which there is potential for catch up after the insult is withdrawn, is similarly longer. This point of developmental biology has important therapeutic implications - all is not lost following a nutritional insult at this time of life, the accent should be not only on prompt but also prolonged rehabilitation.

EPIDEMIOLOGY

Association

A number of studies have shown that children who experienced severe episodes of protein-energy malnutrition (kwashiorkor or marasmus) subsequently have reduced mental ability, intelligence, quotient, etc., when compared to controls.

eg. a Jamaican study (3) used stunting (reduced length for age) as a marker of malnutrition in children aged 9-24 months and showed that it was associated with a lower developmental quotient (9% lower) than those living in a similar environment who were not stunted.

Iron deficiency is associated with impaired acquisition of psychomotor skills. (Parks and Wharton (4)).

Cause and effect

To establish whether these relationships are cause and effect or mere association carefully controlled intervention studies have been necessary.

The Jamaican study of stunting gave food supplements to one group of stunted children and these maintained higher DQs than the controls.

There have been various short term and long term intervention studies of iron therapy. In our randomly allocated double blind placebo controlled study in Birmingham is summarised in Table 2 (5). Among anaemic children given iron and vitamin C for 2 months more of them achieved the expected number of extra skills than those receiving vitamin C alone.

There seems good evidence therefore from intervention studies that generalised protein energy deficiency and deficiency of specific micronutrients such as iron result in deficiencies in cognitive function.

Multiple deprivation

In the "explanatory trials" of therapy such as giving milk in Jamaica or iron in Birmingham described above the aim has been to control for as many so called confounding variables as possible so that the treatment under test is the only significant variable. But this is not what happens in real life. Adverse features are often clustered together. A child living in a deprived inner city area may not only receive a deficient diet, more than likely the psychosocial stimulation he receives will be deficient. Inspection of Table 2 shows that while iron therapy and a rise in haemoglobin did lead to more children achieving 6 extra skills there were still a substantial number of the treated children who did not do so and failed to achieve the expected rate of development. Presumably this was due to some other effect of the deprived environment.

The prospective intervention study in stunted children in Jamaica also 'tested' the effect of psychosocial stimulation (play, use of toys, etc.). The effect was even better than nutritional supplementation. Furthermore, if both food and stimulation were provided then the development quotient was much the same as the non-stunted controls.

In the real world therefore one disadvantage may have a definite adverse effect but it is unlikely to be acting alone. A developing brain suffering from one environmental insult is more than likely to suffer others as well.

NUTRITIONAL NEUROCHEMISTRY

Brain lipids

The brain contains a lot of fat. Myelin accounts for a high proportion of this lipid. Deficiencies of pyridoxine, copper, or iron are known to reduce myelination in experimental animals.

Within membranes of the brain and in the retinal photoreceptor cells much of the fat consists of esters of very long chain polyunsaturated fatty acids. These long chain polyunsaturated fatty acids (LPUFA) may be formed in the body by elongation and desaturation from the 'parent' fatty acids linoleic. These fatty acids are 'essential' and must be provided in the diet.

In adults requirements for LPUFA can be met by endogenous synthesis from "the essential" linoleic and linolenic acids. However at the time of rapid brain growth in the young this endogenous synthesis may need to be supplemented by and exogenous supply in the diet so that in the early months of life LPUFA may be relatively essential.

Human milk and infant formulas contain both the 'parent' linoleic and linolenic acids. Breast milk (but no current infant formula) also provides some of the LPUFA such as arachidonic acid and docosahexaenoic acid (C20:6).

There is some clinical evidence that a diet low in LPUFA in the neonatal period has adverse effects, e.g. changes in the electroretinogram and in subsequent developmental performance.

LPUFA have many other functions for example as precursors of prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes so that their role in the neonatal diet is not simply of neurological interest. Koletzko (6) has recently reviewed this subject.

Neurotransmitters

There are a number of nutritional interactions with neurotransmitter metabolism. Apart from the effects of frank nutrient deficiency there are intimate physiological relationships of diet and eating with the concentrations of neurotransmitters in the brain, e.g. regular protein rich meals result in a minimum release of 5-hydroxytryptamine whereas a few carbohydrate rich meals increase it.

To some extent taurine may also be regarded as a neurotransmitter and certainly is involved in function of the retina. Taurine is not essential for adults since it is easily manufactured by the transsulphuration pathway from methionine via cysteine. It is relatively essential in the newborn because of the immaturity of cystathionase in the transsulphuration pathway and so must be provided in the diet. Again human milk contains much more taurine than cow's milk. Newborn babies receiving taurine in their diet preferentially conjugate bile acids with taurine rather than glycine and have different electroretinograms when compared to those having little taurine in their diet. Kittens are very susceptible to low taurine diets.

SUMMARY

At times of rapid growth and particularly at the time of rapid proliferation of neuroblasts the brain is more vulnerable to nutritional insults.

Recovery will depend on the timing and extent of the insult and the efficacy of the following rehabilitation.

Many nutrient deficiencies are associated with poorer psychomotor performance and in some cause and effect has been demonstrated.

Nutritional problems and other environmental adversities often go together. Scientifically this complicates the unravelling of cause and effect. In the real world it means that nutritional intervention should be coupled with other approaches as well.

Nutrients and their metabolites feature large in the intrinsic chemistry of the brain's structure and activity. Despite many intriguing relationships the exact biochemical processes behind the nutritional pathology are often not clear.

REFERENCES

1. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; ii: 131-136.
2. Dobbing J, Sands J. The quantitative growth and development of the human brain. *Arch Dis Child* 1973; 48: 757-767
3. Grantham-McGregor SM, Powell CA, Walker SP, Himes JH. Nutritional supplementation, psychosocial stimulation and mental development of stunted children: the Jamaican study. *Lancet* 1991; ii: 1-5.
4. Parks, YA, Wharton BA. Iron deficiency and the brain: clinical significance of behavioural changes. In: Dobbing J, Ed. *Brain Behaviour and Iron in the Infant Diet*. London: Springer Verlag 1989, pp. 157-176.
5. Aukett MA, Parks YA, Scott PH, Wharton BA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Childh* 1985; 61: 849-857.
6. Koletzko B. Fats for brains. *Eur J Clin Nutr* 1992, 46 Suppl 1, in press.

Table 1: Neural tube defects vs Preconception vitamins

<i>Folic Acid</i>	<i>Other Vits</i>	<i>NTD: All</i>	<i>Relative Risk</i>
Yes	—	2:258	0.28 (0.1- 0.8)
Yes	Yes	3:256	
—	—	11:260	3.5%
—	Yes	7:257	

MRC Vitamin Study, 1991 (3).

Table 2
Birmingham intervention study (from Aukett et al (5))

<i>Method of trial analysis</i>	<i>Number of new skills achieved in 2 months (a)</i>	
	<i>Less than 6</i>	<i>6 or more</i>
<i>Empirical trial</i>		
Treated	33	15 (31%)
Untreated	43	6 (12%) P < 0.05
<i>Explanatory trial A</i>		
Rise in Hb > 2 g/dl	17	10 (37%)
Rise in Hb < 2 g/dl	59	11 (16%) P < 0.05
<i>Explanatory trial B</i>		
Effectively treated (b)	14	10 (42%)
Not effectively treated (c)	41	6 (13%) P < 0.2

(a) Denver developmental test.

(b) Received iron and Hb rose by more than 2 g/dl.

(c) Did not receive iron and Hb did not rise by more than 2 g/dl.

LE NUOVE STRATEGIE VACCINALI

GIANNI BONA

*Clinica Pediatrica di Novara
Istituto di Puericoltura dell'Università di Torino*

L'eccezionale progresso compiuto dalle scienze mediche nel XX secolo, che ha condotto in pochi anni alla drastica riduzione della mortalità infantile in molti paesi del mondo è in gran parte legato alla scoperta ed alla produzione di vaccini contro le più gravi e diffuse malattie infettive.

A quasi 2 secoli dalle prime esperienze di Jenner e 40 anni dopo il primo vaccino antipoliomielitico di Sabin a virus vivi attenuati, i programmi di vaccinazione di massa nei Paesi industrializzati e in via di sviluppo hanno oggi a disposizione numerose nuove armi costituite da vaccini dotati di un sempre maggior potere immunogeno e con sempre meno reattogenicità, disponibili in quantità illimitata e dal costo relativamente contenuto, in alcuni casi prodotti con tecniche di ingegneria genetica.

Capostipite di questa nuova categoria di vaccini è il vaccino antiepatite B, la cui indiscussa efficacia ed innocuità hanno consentito all'Italia, primo Paese al mondo, di renderne l'impiego obbligatorio.

Certamente per molte altre malattie, prima fra tutte l'AIDS, non possediamo ancora armi efficaci per prevenirle, anche se molto si sta facendo in tutto il mondo per arrivare alla soluzione di questo drammatico problema; così pure si stanno studiando vaccini efficaci e duraturi contro la malaria, l'influenza o nei confronti delle infezioni da rotavirus, responsabili di forme di diarrea, che contribuiscono in larga misura a determinare la morte di centinaia di migliaia di bambini ogni anno nei PVS.

Non è facile ipotizzare quanto tempo passerà prima di poter disporre di queste nuove armi, ma è bene ricordare che già l'attuale impiego dei vaccini in commercio, ma non ancora obbligatori per legge, anche se fortemente consigliati, non trova specie in Italia un impiego diffuso, così come in alcune regioni italiane vi è addirittura una notevole evasione anche delle vaccinazioni obbligatorie.

Ci paiono quindi più che giustificate le campagne che di volta in volta vengono proposte in molte regioni italiane di "offerta attiva" nei confronti di antimorbillo, parotite e rosolia, così come le numerose sperimentazioni cliniche su nuovi vaccini anti-pertosse.

La vaccinazione tripla antimorbillo-parotite-rosolia

Poiché come è noto, la tanto auspicata obbligatorietà dei suddetti tre vaccini non ha trovato ancora una volta sbocco favorevole nell'ultima legi-

slatura, l'elemento essenziale per creare una buona accettazione è costituito ancora oggi dalla offerta attiva, che deve interessare anche piccole aree, ma raggiungere nel più breve tempo il maggior numero possibile di soggetti non immuni.

La soglia critica del 90% della popolazione vaccinata o che ha già superato la malattia, costituisce infatti l'elemento essenziale per ottenere una "herd immunity", in grado di eliminare la circolazione dei tre virus.

È proprio quanto non è accaduto in molti Paesi quali Stati Uniti o Inghilterra che da anni hanno avviato campagne di vaccinazione contro le tre malattie, ma non raggiungendo la soglia critica, hanno soltanto spostato verso l'età adolescenziale o adulta, con rischio quindi maggiore, l'età del contagio.

Ne consegue che il concetto propugnato ancora oggi con vigore da Albert Sabin di una "rapida eliminazione seguita da un'attenta e continua sorveglianza epidemiologica della malattia" nei confronti delle strategie vaccinali, ha un profondo significato proprio verso morbillo, parotite e rosolia.

Una chiara conferma di queste teorie deriva dalla recente pubblicazione, da parte dell'Istituto Superiore di Sanità, dei dati relativi alle notifiche dei casi di morbillo nell'ultimo anno in Italia: nelle regioni o nelle aree dove si è vaccinato oltre la soglia di herd immunity i casi di morbillo sono praticamente scomparsi, mentre dove ci si è limitati ad interventi settoriali e solo per le fasce di età, fra 15 e 24 mesi, si è assistito al permanere di piccole epidemie per di più interessanti soggetti di età adulta.

Ci pare quindi ampiamente giustificata la proposta di vaccinare, in una prima fase, anche i soggetti di 12 anni, proprio per favorire, con tale atteggiamento, un più rapido raggiungimento della soglia critica del 90%. Rimane invece tuttora in discussione la necessità di somministrare una seconda dose di vaccino triplo a 12 anni a chi ha già ricevuto la normale dose a 15-18 mesi, anche se non esistono controindicazioni di ordine medico a tale strategia, che potrebbe invece ovviare, come emerso anche dalla Consensus Conference di Salò del giugno scorso, al problema dei "non responders", pari a circa il 5% della popolazione vaccinata, e di coloro che sono sfuggiti alla prima campagna.

La vaccinazione antipertosse

Un accenno nell'ambito delle nuove strategie vaccinali penso che debba essere fatto per quanto concerne la vaccinazione antipertosse che certo nuova non è: controversa e spesso al centro di polemiche per quanto riguarda il rapporto rischio-beneficio, sembra oggi vivere una nuova giovinezza, proprio per la disponibilità di ceppi vaccinici tradizionali dalla bassa reattogenicità ma soprattutto per la imminente commercializzazione in Italia (in Giappone da diversi anni se ne fa uso, anche se solo dopo i 2 anni di età) di nuovi vaccini acellulari ottenuti mediante tecniche di ingegneria genetica, uno dei quali, di scoperta italiana, costituito dalla combinazione della tossina detossificata geneticamente PT-9K/129G in combinazione con le proteine

FHA e 69K, è stato di recente sperimentato in diversi Centri italiani fra cui la Clinica Pediatrica di Novara, fornendo una ottima tollerabilità e una immunogenicità, riferita per ora al campione iniziale più ristretto di soggetti valutati, pari al 100% di sieroconversione 2-4 mesi dopo la terza dose somministrata.

Questi primi incoraggianti risultati hanno fornito lo spunto per nuovi studi clinici di efficacia e tollerabilità non solo di questo, ma anche di altri vaccini acellulari in fase di commercializzazione; a tale scopo sta prendendo le mosse un importante studio internazionale promosso dall'NIH statunitense, che si propone di valutare in 2 Paesi europei, Svezia e Italia, non solo reattogenicità e immunogenicità di 2 vaccini acellulari versus un cellulare tradizionale, ma anche di seguire dal punto di vista clinico-epidemiologico l'andamento della pertosse nei due Paesi. L'Istituto Superiore di Sanità sarà il referente italiano del progetto, che si realizzerà in 4 Regioni, prevedendo di reclutare oltre 10 mila soggetti già dalle 8 settimane di età.

Riteniamo che solo progetti di tale portata potranno realmente portare un contributo decisivo al controverso problema della vaccinazione antipertosse.

Alla luce di quanto è stato detto finora, penso che si possa concludere proponendo un nuovo calendario vaccinale, che integri adeguatamente le vaccinazioni tradizionali obbligatorie con le nuove proposte operative: è quanto viene indicato nella tabella 1 e nella più ampia flessibilità necessaria in questi casi, vuole essere una traccia che tiene conto di esigenze di risparmio per quanto concerne le sedute vaccinali e di non eccessiva aggressione nei confronti del piccolo paziente.

Molto si è fatto nel campo delle vaccinazioni di massa, ma certamente l'accettazione di nuove strategie vaccinali passa inevitabilmente attraverso una azione congiunta capillare e ben strutturata di operatori sanitari e media, senza dover attendere, come spesso in Italia accade, che una vaccinazione divenga obbligatoria, per vederne una ampia diffusione.

Tabella 1 - Proposta di calendario vaccinale

ETÀ		VACCINAZIONE
2-3	mesi	HB OPV DPT
4-5	mesi	HB OPV DPT
6-7	mesi	DPT
9-10	mesi	HB OPV
13-15	mesi	MPR
18-19	mesi	(DPT)*
24	mesi	OPV
12	anni	MPR (HB)**

* *Da verificare la sua necessità alla luce dei nuovi trials.*

** *Per i soggetti non vaccinati alla nascita*

L'ANTIBIOTICOTERAPIA: UN CAMPO IN CONTINUA EVOLUZIONE E PROGRESSO

NICOLA PRINCIPI

Clinica Pediatrica IV - Ospedale L. Sacco - Milano

Negli ultimi dieci anni le possibilità di razionalizzazione e, quindi di maggiore successo, della terapia antibiotica delle malattie infettive batteriche sono notevolmente aumentate sia per una più precisa conoscenza dell'etiologia più probabile delle singole forme morbose sia per la messa a disposizione anche del medico di base di alcune metodiche rapide, utili ad una pressoché immediata individuazione dell'agente infettante responsabile dei casi individuali.

Gli studi microbiologici condotti su casistiche sufficientemente ampie hanno progressivamente chiarito che nell'individuo immunocompetente i germi responsabili delle varie patologie sono da un lato pressoché costantemente gli stessi e dall'altro in un numero abbastanza limitato se non del tutto ridotto. Ciò ha portato ad indicare che nella massima parte dei casi in cui sono in gioco batteri per una certa patologia non è necessario utilizzare antibiotici a spettro allargato ma è invece molto più corretto prescrivere gli antibiotici meglio tollerati e meno costosi, scelti tra quelli attivi anche soltanto sui 2 o 3 patogeni solitamente implicati in quelle situazioni cliniche. Tutto questo si è rivelato utile non solo nell'evitare i problemi di selezione batterica, e quindi quelli della precoce messa fuori uso di farmaci potenzialmente utili in condizioni di particolare gravità, ma anche nel ridurre i costi di terapia, certamente più alti quando vengono somministrati gli antibiotici a largo spettro.

I test rapidi hanno anch'essi molto aiutato il medico, soprattutto nell'evitare l'impiego di antibiotici là dove questi non erano affatto indicati. La possibilità, ad esempio, di differenziare le forme di faringite streptococcica da quelle virali con i test che permettono in pochi minuti di verificare la presenza nel tampone faringeo di antigeni batterici ha certamente di molto ridotto le terapie antibiotiche inutili di una delle patologie più comuni dell'età pediatrica.

Accanto a questi non discutibili vantaggi, che hanno di gran lunga migliorato le possibilità di una terapia antibiotica logica ed efficace, non possono tuttavia essere dimenticati anche altri aspetti indubbiamente migliorativi delle attuali possibilità di trattamento delle forme batteriche. La commercializzazione di farmaci più attivi e meglio tollerati è certamente quello di maggiore rilievo. Si pensi alla importanza di nuove betalattamici orali quali alcune cefalosporine di terza generazione, che non solo sono in grado per la loro resistenza alle betalattamasi, di far fronte anche alla emergenza posta dal pro-

gressivo incremento delle resistenze di germi come gli E.coli e l'H.influenzae, spesso determinanti di molte patologie pediatriche, ma che, per la loro lunga semivita, assicurano anche un miglioramento della compliance del piccolo paziente. In questo stesso senso vanno certi nuovi macrolidi, a spettro allargato rispetto ai loro progenitori, e con una distribuzione tissutale così elevata da richiedere terapie assai più ridotte nel tempo di quanto non si sia mai fatto. Infine assai importanti sono quei composti definiti inibitori suicidi delle betalattamasi batteriche, che, pur privi di una intrinseca attività antimicrobica, sono in grado di restituire alla loro originaria azione antibatterica i vari betalattamici apparentemente divenuti obsoleti perché sensibili agli enzimi idrolizzanti batterici.

È chiaro quindi che sia l'industria che la ricerca hanno lavorato per rendere più facile o più redditizio il lavoro del medico. Spetta a questi non gettare al vento questa imponente attività, applicando con raziocinio schemi e proposte.

PREVENTION OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

H.L. HALLIDAY

*Neonatal Intensive Care Unit, Royal Maternity
Hospital, Department of Child Health, The Queen's
University of Belfast*

The greatest risk factor for the development of respiratory distress syndrome (RDS) is preterm birth. Prevention of preterm birth would greatly reduce the incidence of RDS. The prevention of RDS may be examined under 4 headings:

- 1 - Antenatal care to reduce risk of RDS
- 2 - Management of labour and delivery
- 3 - Resuscitation and stabilisation
- 4 - Early use of surfactant replacement.

The prevention of preterm birth has been attempted using the following strategies:

- 1 - Cervical cerclage
- 2 - Oral betamimetic drugs
- 3 - Treatment of bacteriuria
- 4 - Antiplatelet treatment
- 5 - Nutritional supplementation

Cervical cerclage increases the risk of puerperal pyrexia but may prolong pregnancy in women who have had a previous second trimester loss on preterm delivery. It has been estimated that at least 20 cervical cerclages need to be performed to prevent one delivery before 33 weeks of gestation. Oral betamimetic drugs are ineffective in preventing preterm delivery, reducing perinatal death and lowering the incidence of RDS.

The evidence that antibiotics are helpful in suspected preterm labour is scanty and further trials will be needed before their use can be recommended. Intrapartum chemoprophylaxis in preterm labour where the mother is a carrier of group B streptococci is an effective treatment. Antiplatelet treatment to prevent pre-eclampsia and intrauterine growth retardation is currently being examined in the CLASP trial and this may be a promising approach. Nutritional supplementation is unlikely to be effective outside of the developing world.

Delay of delivery after the onset of labour has been studied with the following treatments:

- 1 - Betamimetic drugs
- 2 - Bed rest
- 3 - Ethanol

4 - Antiprostaglandins

Intravenous betamimetics drugs have a modest effect in delaying pre-term labour by up to 48 hours. They have not been shown to reduce the risk of perinatal death or RDS. Their main indication would appear to be in allowing time to transfer the mother to a Regional Perinatal Centre and to administer corticosteroids (vide infra). Bed rest and ethanol have not been shown to be effective methods of delaying preterm labour.

Prostaglandin inhibitors may be effective but there is at least a theoretical risk of effects on the fetal pulmonary circulation secondary to ductal constriction.

Stimulation of fetal lung maturation has been attempted in 4 ways.

- 1 - Corticosteroids
- 2 - Thyrotrophin releasing hormone
- 3 - Ambroxol
- 4 - Prevention of asphyxia

There are now 12 well designed randomised controlled trials which unequivocally show that antenatal corticosteroids reduce the incidence and severity of RDS by 40-60%. This effect is independent of gender and gestational age and also occurs when there has been premature rupture of the membranes. The risks of periventricular haemorrhage, necrotising, enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia and neonatal death are also reduced by antenatal corticosteroid treatment. There is no increase in fetal or maternal infection after use of antenatal corticosteroids. Neurological abnormality of surviving newborns is not increased by corticosteroids. This form of treatment is undoubtedly underused by obstetricians throughout the world.

Thyrotrophin releasing hormone (TRH) appears to be effective in inducing fetal lung maturity and may have a synergistic effect when used with corticosteroids. The incidence of bronchopulmonary dysplasia may also be reduced by antenatal TRH. More trials are needed before recommending routine use of this treatment in preterm labour.

There has been one randomised controlled trial of antenatal ambroxol to prevent RDS. This appears to be an effective treatment but does require more than 48 hours of intravenous therapy and more trials are urgently needed before it can be recommended.

The conduct of preterm delivery should be aimed at preventing asphyxia and must be based upon the following factors:

- 1 - Gestational age
- 2 - Facilities available
- 3 - Time to transfer and give steroids
- 4 - Careful, trauma free birth

Resuscitation at birth is very important and early lung expansion with air may be critical. This can be achieved by:

- 1 - Crying

- 2 - Bag and mask ventilation
- 3 - Endotracheal intubation or CPAP
- 4 - Early surfactant replacement

The prevention of RDS is a joint responsibility of paediatrician and obstetrician alike. What can the obstetrician do?

- 1 - Avoid elective preterm delivery
- 2 - Screen and treat asymptomatic bacteruria
- 3 - Consider antiplatelet treatment if indicated
- 4 - Consider corticosteroids strongly
- 5 - Use betamimetic drugs of transfer or steroids
- 6 - Manage premature rupture of the membranes conservatively - think of antibiotics.

2^a SESSIONE - 2nd SESSION

Tavola Rotonda

Round Table

L'Ospedale Pediatrico

Presidenti: **G. Spennati - F. Rogantini**

Coordinatore: **E. Rossi**

Chiusura lavori

Presidenti: **E. Cheli - E. Bartolotta**

Coordinatore: **F. Tancredi**

LE SPECIALITA' E L'OSPEDALE PEDIATRICO

ETTORE ROSSI

Berna

Il tema richiede una considerazione preliminare sulle caratteristiche delle strutture di ricovero e cura per malati in età evolutiva.

Premessa fondamentale è che la struttura pediatrica debba essere "a sé stante", sia quando integrata in un policlinico o ospedale generale, sia quando collocata in un edificio proprio.

Essenziale è che il bambino sia ricoverato in un ambiente a lui intonato, affidato a un personale medico e paramedico specializzato, in un'atmosfera accogliente e con la possibilità di avere vicino la madre o un altro familiare per tutto il corso delle ventiquattro ore.

OSPEDALE PEDIATRICO

sub specialità nel contesto
della pediatria generale

consulenze di specialisti
in altre discipline

Per quanto concerne le specialità pediatriche, o più propriamente le "sub-specialità", se ne distinguono due tipi: quelle che emanano dal contesto stesso della pediatria e quelle che emanano da altre specialità.

Al primo tipo appartengono le attività svolte da medici che, dopo la specializzazione in pediatria generale, orientano la loro più specifica competenza in settori particolari come l'ematologia, la cardiologia, l'auxo-endocrinologia, la nefrologia e così via.

In genere questi pediatri operano collateralmente nei reparti di pediatria generale, onde evitare il pericolo di un'eccessiva settorializzazione e di un iso-

lamento culturale. In taluni casi, invece, sono più o meno autonomi o collegati ai corrispondenti specialisti dell'adulto senza per questo perdere la loro connessione pediatrica.

Infine, sul piano tecnico, può talora rendersi necessaria un'integrazione tra servizi diversi, come nel caso della cardiologia per il cateterismo e l'angiocardiografia.

Di tutt'altre caratteristiche sono le sub-specialità emananti da un orientamento pediatrico di discipline diverse della pediatria, come l'otorinolaringoiatria, l'oftalmologia, la dermatologia, la chirurgia e, in campo diagnostico, la radiologia e il laboratorio. In questo caso il sub-specialista opera nel reparto pediatrico o puramente come consulente esterno (ORL-, oftalmo-, dermatologo pediatrico), o come dirigente di un servizio in équipe (radiologo, laboratorista) o come consulente che al tempo stesso dirige un servizio pediatrico autonomo (chirurgia, ortopedia). Requisito essenziale anche per questi sub-specialisti è la conoscenza non solo della specifica patologia d'organo età-correlata, ma pure delle peculiarità bio-psicologiche del bambino.

Sembra ovvio, inoltre, che tutte le consulenze subspecialistiche "esterne" debbano effettuarsi in reparto pediatrico, tranne quelle che richiedono attrezzature non trasportabili o la vicinanza della sala operatoria.

Infine nei casi di atti operatori necessariamente eseguibili in reparti per adulti, sarà bene che, appena possibile dopo l'intervento il bambino venga rinvio in reparto pediatrico, sempre beninteso sotto il controllo dello specialista.

Mi rendo conto che in un ambiente pediatrico qualificato, questa raccomandazione potrebbe apparire superflua o scontata, anche perché figura ormai, almeno in alcune regioni italiane quali la Lombardia, tra le disposizioni di legge per la tutela del bambino in ospedale.

In realtà non da tutti è seguita, e d'altra parte a me dà lo spunto per richiamare una delle più genuine vocazioni della pediatria: la cura "globale" del bambino nella sua intierezza di corpo e di anima, nella sua sofferenza fisica mai disgiungibile da quella affettiva, nell'attaccamento al suo mondo fatto di relazioni, di immagini e di simboli protettivi e rassicuranti.

Mi auguro che queste considerazioni possano avere sempre il giusto peso accanto alla tentazione, ma forse anche all'esigenza, di approfondire il proprio sapere in campi sempre più ristretti.

Mi auguro che, pur nella crescente tendenza alla super-specializzazione, l'immagine di chi cura i bambini possa sempre brillare di autentica umanità, per una peculiare sensibilità al pianto o al sorriso oltre che per il prestigio di competenze tecnico-professionali.

PROBLEMI OCULISTICI IN ETA' PEDIATRICA: PREVENZIONE E TERAPIA

C. SANTILLO

Ospedale S. Carlo - Divisione Oculistica - Roma

La visione è il più valido sistema sensoriale che ci permette di conoscere il mondo esterno.

Il processo visivo, atto complesso, comporta la recezione dell'informazione da parte della retina e la trasmissione dell'informazione stessa, codificata, lungo il nervo ottico e le radiazioni ottiche, alla corteccia. L'occhio non vede; è semplicemente il meccanismo di input di un computer, mentre la percezione è il meccanismo di lettura finale. La percezione visiva dunque è un continuo processo di recezione, modellamento, analisi e codificazione dell'informazione finché avviene la decodificazione ed il meccanismo di lettura finale.

Nell'uomo i due occhi vanno considerati come una unità di percezione comunemente nota come apparato visivo; la sensazione visiva è unica e questa unicità è permessa da legami anatomico-fisiologici complessi tra aree retiniche (fovea in particolare), aree corticali deputate alla visione e sistema muscolare, degli occhi, della testa e del corpo.

Ciò comporta un continuo reciproco scambio di informazioni nei due sensi tra apparato visivo vero e proprio e apparato che provvede ai movimenti non solo oculari, ma anche del capo e della testa (unità sensoriale motorio-visiva). Bisogna quindi distinguere la componente motorio-sensitiva e quella percettiva dell'atto visivo. La percezione visiva completa è possibile grazie alla integrazione dei due sistemi visivi di cui disponiamo alla nascita.

Siamo tanto abituati a vedere, che dobbiamo compiere uno sforzo d'immaginazione per renderci conto che questa nostra facoltà è il risultato di una serie di operazioni assai complesse ed in parte ancora misteriose.

L'occhio viene spesso paragonato ad una macchina fotografica, ma le sue funzioni percettive non hanno nulla in comune con una fotocamera, l'occhio non trasmette immagini, l'occhio invia treni di segnali chemio elettrici che vengono poi interpretati dai centri nervosi.

Questo complesso computer biologico si forma seguendo ben precisi programmi geneticamente predeterminati, ma è soltanto il fondamentale rapporto con l'ambiente esterno che permette il suo perfezionamento funzionale; questo "modellamento" funzionale deve avvenire in un ben determinato periodo plastico che è caratteristico per i vari mammiferi e che per l'uomo è compreso nei primi 2 anni circa.

Qualunque fattore che impedisce il normale rapporto del sistema visivo geneticamente determinato con l'ambiente esterno ne altera il futuro funzio-

namento in maniera irreversibile.

Abbiamo così introdotto l'importante concetto d'ambliopia (deficit visivo non causato da difetto dell'occhio) e quindi di rieducazione precoce, abbiamo in pratica introdotto il concetto di prevenzione primaria e secondaria.

Parlando di tali argomenti non è possibile non accennare ai lavori di Hubel e Wisel sulla deprivazione e sviluppo del sistema visivo.

Esplorando la corteccia striata con microelettrodi durante la stimolazione visiva si è potuto osservare come la corteccia visiva è funzionalmente strutturata in un mosaico di colonne di dominanza oculare spettanti alternativamente all'occhio destro e al sinistro.

Nello sviluppo postnatale tale sistema può essere modificato dall'ambiente.

Depravando con l'occlusione uno dei due occhi nell'animale da esperimento ed esplorando la corteccia visiva Hubel e Wisel osservarono la scomparsa della risposta delle cellule in rapporto con l'occhio occluso, in tutto ciò era fondamentale l'età di inizio della deprivazione e la sua durata da cui il concetto di periodo critico e della suscettibilità alla definizione che declina nel tempo.

Per recuperare questo danno funzionale non bastava eliminare l'occlusione, ma bisognava occludere l'altro occhio, tuttavia tale recupero si attua solo se lo scambio avveniva durante il periodo critico, superato tale periodo non si aveva più recupero.

Se al concetto sperimentale di deprivazione sostituiamo le varie patologie come opacità corneale, ptosi palpebrale, opacità lenticolare, ed in modo diverso lo strabismo, ci troviamo davanti a tutte le patologie fondamentali in oftalmologia pediatrica con il concetto non mai sufficientemente sottolineato di precocità di intervento e di rieducazione.

Passiamo così dalla fisiologia sperimentale alla pratica.

L'apparato visivo del bambino deve essere sottoposto a controllo in tre periodi fondamentali.

- nella prima settimana di vita;
- verso il 3° anno di età;
- immediatamente prima dell'ingresso a scuola.

L'importante di un controllo oftalmologico nella prima settimana viene giustificata da una duplice esigenza: la necessità di attuare una prevenzione in senso lato in campo oftalmologico e l'importanza di rilevare un segno oculare che permetta di confermare o di escludere una sospetta patologia pediatrica.

Il neonatologo deve essere in grado di eseguire un esame oculistico abbastanza accurato servendosi di una semplice strumentazione:

- una sorgente luminosa orientabile con possibilità di focalizzarla a mezzo di una lente positiva +13D;
- un semplice sistema di ingrandimento (tipo lente per filatelia) che permette

una buona osservazione degli annessi oculari (palpebre e punti lagrimali, congiuntiva, cornea, camera anteriore iride, pupille, cristallino);

- un oftalmoscopio diretto per l'osservazione del riflesso del fondo e, dopo un po' di esercizio, del fondo oculare;
- un blando midriatico che non deve avere effetti collaterali (Tropicamide 0,5% - 1%);
- un anestetico di superficie indispensabile in caso di fotofobia, blefarospasmo quando è impossibile riuscire ad aprire le palpebre del neonato ed ogni sforzo, oltre a risultare inutile, provoca un notevole stato reattivo nel bambino ed una chemosi palpebrale che impedisce definitivamente l'osservazione. Adatto, perché prontamente efficace e senza effetti collaterali è il collirio Novesina 0,4%.

A volte può essere utile l'uso di un piccolo elevatore palpebrale, in sua vece può essere approntato ambulatorialmente modificando artigianalmente una "attache";

- coloranti vitali tipo Fluoresceina sodica in collirio o in sticks per evidenziare eventuali danni corneali.

Con tale semplice attrezzatura ci si propone di valutare: la obiettività oculare esterna; l'eguaglianza e la simmetria dei bulbi e il loro allineamento; l'aspetto limpido, trasparente e riflettente della cornea che deve permettere la osservazione dei particolari iridei che diventano indistinti in caso di opacità corneali (edema, abrasioni, accumulo di metaboliti); il riflesso pupillare; il cristallino che non viene apprezzato se trasparente (lo si osserva meglio con pupilla midriatica).

In midriasi va osservato il riflesso rosso del fondo; tale riflesso deve essere uniforme, l'eventuale presenza di anomalie dei mezzi diottrici (cornea, lente, vitreo) altera tale uniformità.

Il neonatologo potrebbe fare anche di più, ed in fortunate condizioni di tranquillità del bambino, valutare l'interesse per i volti o grossi oggetti colorati, l'ammiccamento alla luce ed alla minaccia, il nistagmo ottocinetico.

Microftalmo

Osservando le regioni orbitarie non è infrequente trovarsi di fronte ad anomalie ed asimmetrie dell'orbita secondarie a variazioni di volume del o dei bulbi oculari. Si parla di microftalmo congenito, bilaterale, più spesso monolaterale, quando tutte le dimensioni del bulbo sono ridotte, con diametro corneale minore di 9,5 mm (diametro normale alla nascita) e diametro antero posteriore del bulbo misurato con gli ultrasuoni minore di 13 mm. Tale condizione causa gravi deformità; da un grado lieve di microftalmo con occhio piccolo, ma normalmente formato in tutte le sue strutture.

L'arresto dello sviluppo avviene dopo la formazione della vescicola ottica, e se lo sviluppo si arresta dopo la chiusura della fessura coroidea le dimensioni dell'occhio sono ridotte, ma non si hanno grosse malformazioni;

se lo sviluppo si arresta prima di tale periodo (tra formazione del calice e chiusura della fessura) si osservano gravi alterazioni oculari e il microftalmo si associa con cisti, colobomi tipici.

L'assenza reale di strutture oculari è rarissima e si associa a gravissime malformazioni cerebrali (anencefalia), in genere si tratta di anoftalmia apparente o microftalmo estremo con strutture oculari dimostrabili a volta solo istologicamente. Praticamente l'obiettività e il trattamento sono identici, bisogna tentare l'inserimento di un conformatore. Lo scopo è quello di stimolare lo sviluppo volumetrico dell'orbita inserendo protesi progressivamente più grandi, iniziando tale strategia il più precocemente possibile, anche per evitare una retrazione palpebrale. La pressione della protesi sui tessuti molli dell'orbita stimola l'allargamento delle strutture ossee; a volte è necessaria una plastica palpebrale per allargare la rima. In caso di microftalmo non grave, bisogna valutare l'eventuale possibile residuo funzionale; benché di solito si associno altre malformazioni oculari, a volte, invece si rimane sorpresi nello scoprire un imprevisto residuo visivo.

In caso di asimmetria orbitaria con scarso residuo funzionale si userà una protesi a guscio di grandezza progressivamente maggior per sviluppare l'orbita, ricordandosi di controllare lo stato della cornea sottostante alle protesi che può andare incontro ad abrasioni, segnalate da secrezioni e blefarospasmo.

Il microftalmo può essere uni o bilaterale; la bilateralità e l'associazione con altre anomalie sistemiche fanno sospettare una trisomia 13. Microftalmo modesto è presente in caso di rosolia congenita e di persistenza di vitreo primitivo.

È da ricordare che per le caratteristiche anatomiche, camera anteriore bassa, cristallino sproporzionato, si può andare incontro a glaucoma, causa di forti dolori oculari: ciò comporta in genere intervento chirurgico demolitivo. Come regola l'occhio microftalmico non dovrebbe mai essere rimosso perché, per quanto piccolo, la sua presenza stimola l'accrescimento dell'orbita probabilmente attraverso vie neuro-vascolari e nutritive.

Il microftalmo uni o bilaterale, estremo o di grado modesto è da considerare una grave malformazione testimonianza di affezioni ereditarie, embriopatie o aberrazioni cromosomiche. Ciò comporta un bilancio completo del neonato per la ricerca di anomalie extra-oculari associate (sindromi), richiesta di cariotipo, un consultorio genetico, un trattamento precoce per migliorare l'estetica orbitaria.

Le stesse cause che determinano il microftalmo sono implicate nel causare un'altra malformazione oculare: il coloboma dell'iride, della coroide, della retina e del nervo ottico. La presenza di una pupilla piriforme, ovalare e/o di un riflesso biancastro in campo pupillare (leucocoria) sono i segni che insospettiscono genitori e neonatologi. Tale malformazione deriva da una anomala chiusura delle fessure coroidee che si saldano normalmente verso la 7^a settimana di gestazione. Tale chiusura inizia all'equatore del bulbo per pro-

lungarsi a chiusura lampo indietro verso il polo posteriore e in avanti con la fusione dello strato profondo (sensoriale) e superficiale (epitelio pigmentato). L'anomala chiusura risente di una eversione dello strato profondo che ostacola le fusioni dello strato superficiale.

Esistono gradi di varia gravità, i più gravi comportano grosse alterazioni oculari e microftalmo. La conseguenza di questo sconvolgimento strutturale è che la coroide e la sclera non si sviluppano e la zona interessata dal coloboma diviene sottile, ectasica, coperta da tessuto disorganizzato.

Se il coloboma, che è sempre localizzato infero-nasalmente, è molto esteso interessando zone maculari e n.o., il visus residuo è molto basso. Il coloboma può essere complicato da distacco di retina. Nel 60-90% la malformazione è bilaterale. Oltre che nelle sindromi e nelle aberrazioni cromosomiche elencate per il microftalmo, il coloboma tipico della coroide è stato osservato associato ad anomalie cardiovascolari, del SNC, gastrointestinali, genito urinarie, muscoloscheletriche nella sindrome CHARGE:

C coloboma

H heart disease

A atresia choane

R retarded growth - retarded development and/or CNS anomalies

G genital hypoplasia

E ear anomalies/deafness.

Il coloboma tipico dell'iride può anche non essere associato a coloboma della coroide ed essere ereditato con caratteristiche A.D., è caratteristico, se bilaterale, della sindrome dell'occhio di gatto (trisomia 22).

Blefaroptosi

Altra anomalia che richiama l'attenzione dei genitori e del pediatra è la belfaroptosi.

In un neonato nei primi giorni di vita tale atteggiamento palpebrale il più delle volte è legato ad edema e si risolve in breve tempo, si può anche trattare di pseudo-ptosi per cause orbitali, microftalmo, o palpebrali, emangioma o linfoangioma.

A volte, però, si tratta di vera belfaroptosi congenita. È questa una eventualità non molto rara legata a diverse etiologie. La forma più comune è dovuta a displasia o ad alterata differenziazione del muscolo elevatore della palpebra superiore. La ptosi è più frequentemente unilaterale (70%); obiettivamente la palpebra manca della curvatura tarsale, la pelle è sottile, liscia e senza le caratteristiche pieghe; può essere associata nel 10% ad ipofunzione del retto superiore con alterata capacità di elevazione degli occhi e assenza del fenomeno di Bell; alcuni casi sono complicati da altre anomalie palpebrali quali epicanto o blefarofimosi. Clinicamente simili sono i casi dovuti a displasia o aplasia del nucleo del III o delle sue fibre periferiche. Molti di questi casi sono ereditari (AD- AR), frequentemente bilaterali con presenza

di altri segni di interessamento del III con ipofunzione del retto superiore, mediale, inferiore e dello obliquo inferiore, in genere l'occhio affetto è deviato all'esterno ed in basso.

Occasionalmente la belfaroptosi congenita è legata a traumi da parto, può essere in causa un trauma che ha agito direttamente sul muscolo elevatore con segni del danno del forcipe sulla palpebra (e a volte sulla cornea). In alcuni casi il III può essere lesa nella sua porzione intracranica e a livello dell'entrata nel seno cavernoso conseguente alle trazioni o alle lussazioni del tentorio in prossimità della inserzione ai processi clinoidi posteriori.

Nei casi di traumi del III vi possono essere segni di reinnervazione in 4-6 settimane con miglioramento della ptosi, ma a volte si possono instaurare rigenerazioni aberranti con conseguenti movimenti paradossi delle palpebre.

Comuni a tutte le forme di belfaroptosi congenita è l'atteggiamento compensatorio; con il tempo il bambino impara ad assumere posizioni di compenso inclinando la testa e sfruttando il muscolo frontale.

Un eventuale trattamento chirurgico precoce è indicato solo nel caso che la ptosi unilaterale sia così accentuata da interferire con la visione con conseguente ambliopia; in genere, prevalendo l'aspetto estetico, è bene procrastinare l'intervento al periodo immediatamente prescolare, quando la valutazione della ptosi e della motilità è più facile e più esatta.

Un caso particolare è rappresentato dalla sindrome di Marcus Gunn, nella quale si ha un movimento di "sali-scendi" delle palpebre in relazione ai movimenti della mandibola e al succhiamento. Si tratta di un fenomeno legato ad anomalie innervative tra pterigoideo interno del trigemino ed elevatori. Tale sindrome rappresenta circa il 6% di tutte le ptosi congenite.

Rari casi congeniti di ptosi di grado modesto sono legati a paralisi simpatica con ridotto tono del muscolo di Muller (elevatore accessorio delle palpebre superiori). L'occhio appare enoftalmico e a volte si associa miosi, dilatazione dei vasi della fronte, ipocromia iridea. Tali casi possono riconoscere come causa un trauma da parto del plesso brachiale.

Imperforazione del dotto naso lagrimale

Per una migliore comprensione delle anomalie congenite delle vie lagrimali, con riferimento alla mancata apertura del canale naso lagrimale, è utile un breve richiamo di embriologia.

Il primo abbozzo di tali strutture appare alla 4^a settimana (7 mm); tale formazione si allunga in forma di cordone tra l'angolo interno della palpebra e la cavità nasale (5^a sett. - 10 mm). La parte superiore si divide in due dirigendosi verso il bordo palpebrale. A 4 mesi, per lisi, si forma la cavità del canale e del sacco che confluiscono tra loro. A 7 mesi i punti lagrimali si aprono al momento dell'apertura delle fessure palpebrali. L'apertura del canale nelle cavità nasali a livello del meato inferiore si ha tra il 7° e il 9° mese. Però frequentemente la parte inferiore del canale è separata dalla cavi-

tà nasale da una membrana mucosa. In neonati di 8-10 mesi è stato osservato, con riscontro autoptico, il 34% di imperforazioni.

La frequenza di tali patologie varia a seconda delle varie ricerche. Se si considera la comparsa dei primi segni clinici l'incidenza varia tra l'1,75% e il 5% dei nati vivi ed è più frequente nei primogeniti. Se si ricerca sistematicamente l'imperforazione l'incidenza è tra il 25 e il 50% dei nati vivi e tra il 50 e l'84% dei nati morti. Tale patologia malformativa è considerata ereditaria con carattere multifattoriale nel 5% dei casi. Le condizioni delle gravidanze di madri di nati affetti non sembrano intervenire nella genesi della malformazione.

L'affezione è più sovente monolaterale, la bilateralità si riscontra nel 10-20%.

L'ostacolo può essere rappresentato da cellule desquamate e necrostate che formano un tappo muco-epiteliale che può essere facilmente allontanato dalla compressione e dal lavaggio. Più spesso l'ostruzione è legata alla persistenza dell'accollamento tra parte terminale del canale naso lagrimale e mucose nasali, permane così alla nascita una tenue membrana chiamata membrana (o valvola) di Hasner; tale ostruzione può a volte essere aggravata da più profonde situazioni malformative.

La comparsa dei primi segni clinici si situa per la maggioranza degli autori entro la 10^a giornata di vita (epifora - secrezioni muco purulente). I segni diventano più pronunciati per la presenza di infezioni da stasi lagrimale. Tuttavia l'età della prima consultazione viene differita nella maggioranza dei casi tra il 1° e il 4° mese. Il motivo della consultazione è l'epifora nel 90% dei casi, le secrezioni purulente nel 68%; l'epifora può essere modesta e quasi assente in alcune condizioni e aumentare in condizioni ambientali sfavorevoli (vento, fumo, freddo).

Più tardivamente compaiono congiuntiviti ripetute resistenti a trattamento medico, più raramente una dacriocistite. La diagnosi posa sulla presenza di un reflusso mucopurulento alla pressione digitale della regione del sacco. In casi dubbi con scarsa epifora e assenza di secrezioni si consiglia di instillare fluoresceina nel sacco lagrimale di entrambi gli occhi e osservare la rapida scomparsa del colorante dal lato normale e la sua prolungata persistenza dal lato occluso.

L'evoluzione spontanea verso la risoluzione è frequente con statistiche che vanno dal 50 all'85% con un massimo nei primi mesi di vita. Questa evoluzione spontanea può essere costellata di varie complicazioni con sovrainfezioni congiuntivali, stenosi infiammatorie delle vie lagrimali, dacriocistiti purulente e mucocele del sacco.

La condotta nel trattamento segue due indirizzi: il primo invita ad un atteggiamento conservativo per sei mesi con uso di colliri antifiammatori e massaggi. I partigiani di questa tendenza giustificano tale atteggiamento con il rischio di creare false vie con il sondaggio precoce e con la frequenza delle

risoluzioni spontanee.

Il secondo indirizzo consiglia il sondaggio precoce tra il 1° e il 4° mese.

Comunque la decisione verte non tanto sul sondaggio, ma sulle sue modalità (età, narcosi, metodica, indicazioni). Prima di eseguire un sondaggio è necessaria una irrigazione con sostanze antisettiche o antibiotiche. Il reflusso dal puntino lagrimale superiore conferma l'esistenza e la localizzazione bassa dell'ostruzione. L'irrigazione sotto pressione si realizza occludendo il puntino superiore e iniettando il liquido allo scopo di aumentare la pressione nel sacco per rompere la membrana di Hasner, medesimo effetto si ottiene insufflando aria sotto pressione.

La data del sondaggio varia con gli autori, noi la consigliamo intorno al 6° mese avendo cura, durante tale periodo, di evitare stati infiammatori. La narcosi è consigliata per evitare traumi al bambino e garantire di operare con tranquillità. Narcosi superficiale in maschera, insufflazione con aria, lavaggio terminale con liquidi colorati (blu di metilene, o fluoresceina) che l'anestesista recupera dalle coane con un sondino trasparente confermando o meno l'ottenuta pervietà. Si consiglia poi di continuare il trattamento locale per 3-4 giorni dopo il sondaggio e far controllare il bambino dopo 2 settimane.

I risultati sono buoni con un massimo di 3 sondaggi (88%). In caso di insuccesso dopo il terzo sondaggio si consigliano altre tecniche chirurgiche, la dacriointubazione ed in seguito la dacriocistorinostomia all'età di 5 anni circa.

Riassunto il comportamento pratico di fronte ad una impervietà congenita del dotto naso lagrimale consiste inizialmente in instillazioni di colliri sulfamidici (Prontamid) o antibiotici (Tobral) con massaggio sulla regione del sacco praticato dai genitori.

I colliri sono preferiti alle pomate che penetrano con maggiore difficoltà nelle vie lagrimali. I cortisonici locali sono assolutamente controindicati. C'è da ricordare l'accortezza di non prolungare l'uso degli antibiotici se non vi è una reale necessità, potendosi creare una situazione di sensibilità o di resistenza.

È buona norma consigliare anche l'instillazione di un antisettico nel naso (Protargolo).

Il massaggio da effettuare va insegnato ai genitori e va eseguito con l'indice (avendo con cura tagliato le unghie!) appoggiato nella regione del sacco con un movimento compressivo di "su e giù" ripetuto varie volte al dì. A volte si può avvertire un rumore ("pop") se si ha la fortuna di rompere le membrane sotto la pressione del dito.

Se tale trattamento non conduce a remissione entro il 6° mese o se intervengono gravi dacriocistiti che non recedono dopo 2 cicli di trattamento si consiglierà il sondaggio da ripetere al massimo 3 volte.

Congiuntiviti dei neonati

L'oftalmia neonatorum, la cui incidenza è attualmente in notevole ascesa, rimane sempre una causa di ansietà ed un problema diagnostico terapeutico sia per il neonatologo che per l'oculista.

L'etiologia è notevolmente cambiata tanto è vero che attualmente con questo termine si comprendono tutte le forme infiammatorie della congiuntiva che interessano le prime tre-quattro settimane di vita e non solo quindi la sola forma gonococcica.

Il neonato può essere infettato in utero, nel canale del parto o nell'ambiente ospedaliero (personale, familiari, strumentario). La complicanza più seria e temibile resta sempre l'interessamento corneale con rischio oculare notevole sia funzionale che anatomico. Tre sono le forme più frequenti:

I) chimica

II) batterica

III) da inclusi (TRIC: trachoma inclusion conjunctivitis agent)

Chimica

L'installazione oculare alla nascita di soluzione all'1% di nitrato d'argento (profilassi alla Credè) può dare una irritazione chimica a volte con secrezione anche muco-purulenta, che è probabilmente la più frequente causa di congiuntivite nelle prime 48 ore di vita; tale infiammazione non dura di solito più di 1-2 giorni. Il trattamento profilattico alla Credè ha notevolmente ridotto l'incidenza delle forme gonococciche; va assolutamente sempre eseguito, anche quando l'identificazione di una donna gravida infetta con conseguente immediato trattamento terapeutico dovrebbe essere una adeguata sufficiente misura profilattica per il bambino; ciò nonostante circa il 2% di tali neonati vanno incontro a congiuntivite gonococcica.

L'indispensabilità della profilassi è consigliata inoltre dal fatto che l'infezione da *Neisseria* decorre asintomatica nel 20% di donne portatrici.

Quando tale profilassi viene adeguatamente eseguita, una reazione chimica per quanto modesta interessa la congiuntiva di circa il 50% di neonati nelle prime ore di vita. La blanda reazione è costituita da iperemia congiuntivale, lagrimazione e modica secrezione, sintomatologia che si risolve in I-II giornata.

Vari antibiotici sono stati usati nel tentativo di sostituire il nitrato d'argento e diminuire l'incidenza di congiuntiviti chimiche; ciò nonostante sia per l'aumentata resistenza del gonococco agli antibiotici, sia per la possibilità di sensibilizzare il bambino, il nitrato d'argento continua ad essere il preparato di scelta.

Su questo argomento vorrei aggiungere delle osservazioni che penso utili per il neonatologo. La soluzione deve essere all'1%; concentrazioni più elevate sono solo più irritanti, lesive per la cornea e non più efficaci. Perciò bisogna fare attenzione al contenitore, alla data di preparazione della solu-

zione e alla sua conservazione; infatti l'evaporazione può far concentrare la soluzione fino a valori dannosi; sarebbe perciò indicato l'uso di confezioni monodose.

L'abitudine poi di irrigare il fornice congiuntivale con soluzione fisiologica per allontanare l'eccesso di nitrato d'argento andrebbe sconsigliata. Il cloruro di sodio infatti fa precipitare l'argento inattivandolo; tale precipitato costituisce nel sacco congiuntivale una causa irritante oltre a ridurre l'azione germicida. L'acqua sterilizzata invece costituisce a mio avviso la migliore soluzione per l'irrigazione. Essa rimuove il nitrato d'argento in eccesso senza inattivarlo e senza dar luogo a precipitati. Non vi è pericolo di eccessivo assorbimento di nitrato d'argento perché i cloruri presenti nei tessuti possono adeguatamente neutralizzare la soluzione, se questa è realmente all'1%. Inoltre l'acqua sterilizzata diviene fortemente battericida in presenza di argento pur riducendo l'intensità della reazione chimica.

D'altronde la soluzione di argento agisce profilatticamente producendo una escoriazione dello strato superficiale della congiuntiva; l'invasione di neutrofili che ne consegue causa la morte dei microrganismi: quindi non ci sarebbe effetto senza una reazione congiuntivale.

Comunque la forma è blanda con modesta sintomatologia e rapida risoluzione senza alcun trattamento terapeutico, a parte la detersione delle eventuali secrezioni.

Batterica

Benché in questi casi la immediata diagnosi etiologica ed il conseguente precoce trattamento siano fondamentali, la colorazione Gram della secrezione, la citologia del grattage e la coltura batterica degli essudati sono le uniche metodiche accurate per una precisa diagnosi, accurata terapia e precauzione medico-legale; un eventuale antibiogramma indicherà in alcuni casi il farmaco più appropriato.

La congiuntivite batterica nel neonato in genere si instaura cronologicamente dopo la forma chimica; l'etiologia è stafilo, strepto o gonococcica. Il quadro chimico è quello di una intensa iperemia e chemosi congiuntivale, edema palpebrale e secrezione mucopurulenta/purulenta più o meno abbondante.

La presenza di microrganismi extracellulari Gram + o Gram- con notevole numero di polimorfonucleati indica una forma settica non gonococcica. Tali forme in genere recedono spontaneamente in una decina di giorni; una terapia locale ne riduce marcatamente intensità e durata.

Il trattamento più indicato, onde evitare gli antibiotici, è quello con sulfonamide, altrimenti eritromicina o cloramfenicolo.

Ma la forma batterica più grave resta quella da gonococco, che recenti indagini danno in costante aumento. Il neonato si infetta nel canale del aperto o per mani infette; clinicamente compare dopo 1-3 giorni di incubazione intorno al 2°-3° giorno di vita, con iperemia congiuntivale bilaterale, inten-

sissima chemosi, notevole edema palpebrale, abbondante secrezione purulenta. A causa delle tossine batteriche si può andare incontro ad ulcerazioni corneali con perforazione, con conseguenze irreparabili. La colorazione Gram della secrezione rivela diplococchi Gram-intracellulari.

La terapia locale con cloramfecolo (preferito alla meno attiva sulfonamide) continuata finché l'infezione sia sotto controllo, va associata a terapia generale. Tassativo l'isolamento del bambino con rigida igiene del personale.

Da inclusi

Le Chlamidie Oculogenitalis, via di mezzo tra virus e batteri, causano la blenorragia da inclusi (corpi inclusi intracellulari Gram-).

Il neonato solitamente viene infettato nel canale del parto andando incontro, dopo 5-10 giorni di incubazione, ad una congiuntivite clinicamente simile a quella gonococcica: iperemia e chemosi congiuntivale, edema palpebrale, secrezione mucopurulenta; la reazione follicolare, caratteristica delle forme più tardive, manca per assenza nel neonato di tessuto linfoide congiuntivale. Si differenzia dalla forma gonococcica per l'apparizione in genere più tardiva (5-15 giorni dopo la nascita). Tale forma, anche se solitamente regredisce in maniera spontanea, può lasciare nei 2/3 dei colpiti cicatrici congiuntivali e modesto panno corneale; una terapia precoce previene tali complicanze. A tale scopo si instaura un trattamento a base sulfonamide 10-15%, preferita alle tetracicline che possono causare secondari danni dentari.

Poche parole sulle forme virali: congiuntiviti con tale etiologia (in genere Herpes simplex) si associano di solito ad altri sintomi specie respiratori; la secrezione congiuntivale è sierosa o mucopurulenta e vi predominano i mononucleati a meno che non siano presenti fenomeni necrotici con pseudo-membrana.

Tali forme risolvono spontaneamente in circa 2 settimane senza richiedere trattamento; la loro insorgenza è nella 2^a-3^a settimana di vita.

In conclusione la comparsa in un neonato di infiammazione congiuntivale con secrezione deve sempre far sospettare e temere una oftalmia neonatorum anche se tale secrezione è semplicemente acquosa, in quanto la lacrimazione è praticamente assente in un neonato.

Un caso di congiuntivite può estendersi a mezzo dello strumentario (maschere, umidificatori) e del personale del nido ed assumere serie proporzioni epidemiologiche; per tale ragione bisogna prendere immediati provvedimenti igienico-terapeutici.

In pratica essendo circa il 5-10% delle donne in età fertile portatrici di infezioni genitali da Chlamidia spesso asintomatiche e presumendo che circa la metà dei neonati da madri infette andrà incontro a congiuntivite da inclusi, se ne deduce che la maggior parte di congiuntiviti dei neonati, specie nel contesto urbano, riconosce tale etiologia, pur non dimenticando che il gono-cocco ricomincia a comparire con frequenza crescente.

Poiché però i segni clinici non sono specifici né sufficienti per una diagnosi etiologica differenziale, sono necessarie indagini di laboratorio quali la colorazione Gram del secreto, la citologia del grattage, la coltura della secrezione congiuntivale ed eventualmente l'antibiogramma.

Per le forme gonococciche terapia locale e generale; per le forme da *Chlamidia Oculogenitalis* è sufficiente il trattamento locale con sulfonamide.

Praticamente in attesa delle risposte di laboratorio sarebbe bene trattare tutte le forme secernenti con frequenti instillazioni di sulfonamide avendo sempre l'accortezza di allontanare la secrezione, che ne riduce l'efficacia.

Cataratta congenita

Il cristallino o lente è una struttura trasparente, biconvessa mantenuta sospesa al centro della pupilla da parte delle fibre zonulari.

Benché ogni opacità della lente venga definita come cataratta, tale termine viene in pratica riservato a quelle opacità che sono tali per estensione e densità da interferire con lo sviluppo ed il mantenimento di una visione normale.

Le cataratte congenite sono una anomalia abbastanza comune e rappresentano una importante causa di deficit visivo nei bambini. Si calcola che tra il 10% e il 30% dei casi di cecità dell'infanzia sia ad essa dovuto. Ci si può rendere conto dell'importanza di tale affezione considerando il fatto che un nato su 250, cioè lo 0,4%, è affetto da qualche forma di cataratta congenita.

Lo sviluppo embrionario del cristallino è sincrono con quello della vescicola ottica. Simultaneamente alla formazione del calice ottico l'ectoderma di superficie ad esso adiacente si ispessisce per formare la fossetta lenticolare e quindi la vescicola, che si distacca dalla sua origine per posizionarsi all'interno del calice ottico; ciò avviene nella 4^a settimana. Con una serie di processi di trasformazione e accrescimento la vescicola si riempie di cellule e di fibre che giustapponendosi progressivamente le une sulle altre formano le varie zone riconoscibili al biomicroscopio: il nucleo embrionario più interno (1°-3° mese), il nucleo fetale (3°-8° mese), il nucleo infantile (8°-pubertà), nucleo adulto. La normale trasparenza del cristallino dipende dalla speciale disposizione spaziale delle fibre e dalla loro consistenza proteica, oltre che dalla avascularità delle strutture. La denaturazione delle proteine comporta una perdita di trasparenza con comparsa di opacità. I disordini che agiscono nelle prime 4 settimane causano malformazioni sul bulbo oculare nella sua totalità. Tra la 4^a e la 7^a settimana viene alterata la crescita delle fibre primarie con cataratta centrale. Tra l'8° e il 4° mese sono interessate le fibre secondarie con cataratta zonulare. Gli effetti di cause tossiche, infettive, geniche sono indistinguibili tra loro e dipendono dal periodo nel quale agiscono. Il periodo più delicato nello sviluppo del cristallino è tra la 5^a e l'8^a settimana, quando la lente si trasforma da calice in vescicola e la crescita cellulare è massima.

L'esame biomicroscopico permette una particolareggiata osservazione

del cristallino in base alla quale noi definiamo morfologicamente e topograficamente i vari tipi di cataratta congenita:

- 1) - *polare*: interessa il polo anteriore e/o posteriore alterando la visione proporzionalmente alle sue dimensioni. L'opacità posteriore è in genere più estesa. Normalmente non è progressiva.
- 2) - *zonulare*: interessa solo una zona della lente lasciando trasparenti le altre zone.
 - nucleare: di solito bilaterale, interessa il nucleo embrionario da solo o con il nucleo fetale con conseguente deficit visivo. Rappresenta il 25% delle cataratte congenite.
 - lamellari: è la più comune (40%) e forma un cerchio opaco attorno al nucleo trasparente. È a volta associata a disordini sistemici (ipoglicemia). Nella galattosemia (deficit di galattoso-I-fosfato-uridil-trasferasi) la opacità insorge dopo la nascita per l'accumulo di galattoso-I-fosfato, galattitolo ed altri metaboliti osmoticamente attivi. L'aspetto è a "goccia di olio" e può regredire se diagnosticata in tempo. La frequenza è di 1:40.000. Il deficit dell'enzima galattochinasi comporta la comparsa di una opacità simile, ma in neonati senza la sintomatologia generale presente nella galattosemia.
 - altre: suturali, stellate, fusiformi, pulverulente, ecc; di solito con scarso interessamento funzionale.
- 3) - *Totale*: spesso associata a disordini sistemici, ereditari e non. Il deficit visivo è evidentemente grave con frequente nistagmo.

Il più importante sintomo della cataratta è il deficit funzionale che nel neonato non è evidenziabile se non indirettamente. Il segno più spesso notato dai genitori è un riflesso biancastro in campo pupillare (leucocoria). Se l'interessamento è binoculare i genitori notano scarso interesse nel bambino nel seguire i loro volti. Frequente è l'osservazione di un nistagmo irregolare orizzontale, nistagmo di ricerca, movimenti erratici, classici dei non vedenti. L'opacità senza nistagmo fa prevedere un virus di circa 1/10; opacità più dense con nistagmo, virus inferiore. Il nistagmo rappresenta anche un cattivo segno prognostico perché a volte è associato ad altre alterazioni oculari o a compromissioni neurologiche.

La riduzione del visus anche in un solo occhio è un grave ostacolo alla maturazione della visione binoculare e quindi all'allineamento degli occhi con conseguente strabismo, che però in genere, si manifesta più tardivamente. L'opacità lenticolare può anche causare effetti di diffusione della luce con conseguente abbagliamento, fotofobia, con segni di fastidio e ammiccamento in presenza di luce intensa.

In caso di cataratta congenita bisogna impostare un protocollo per tentare di individuarne l'etiologia.

A volte è chiara la familiarità nelle forme A.D., ma nella maggior parte dei casi è necessario un accurato controllo pediatrico con mirati test di labo-

ratorio. Per primo va determinato se la cataratta è un sintomo isolato in un neonato d'altro canto sano, o se la cataratta si associa a patologie sistemiche. Le cataratte in bambini sani sono per la maggior parte "idiopatiche", alcune rappresentano mutazioni recenti le cui caratteristiche ereditarie verranno precisate solo nelle generazioni successive. Alcune (8-23%) sono ereditarie A.D. con varia penetranza ed espressività; è perciò utile esaminare genitori, fratelli, e se possibile altri parenti, ed impostare un consiglio genetico.

È sempre indicata la ricerca per gli anticorpi TORCH, può essere utile la cultura virale del materiale lenticolare ottenuto dall'intervento. Ricordiamo che nella rosolia congenita il feto è affetto nel 50% se la madre ha contratto la malattia entro le prime 4 settimane, nel 20% se nel primo trimestre.

Sono da valutare i metabolismi del glucosio, galattosio, calcio e fosforo.

Il problema della cataratta congenita è essenzialmente il problema dell'ambliopia. La cataratta interrompe il rapporto con l'ambiente esterno e disturba la funzione del sistema visivo ancora immaturo, il normale preprogrammato sviluppo maturativo anatomico perde la sua guida e viene precluso per sempre il funzionamento di tutto il sistema. L'anatomia cellulare del sistema visivo comprende retina, nuclei genicolati laterali, corteccia striata visiva, centri e vie associative.

L'alterazione da cataratta colpisce le cellule ganglionari retiniche X e Y che stanno differenziandosi, le cellule del corpo genicolato laterale, assoni e sinapsi. Tali cambiamenti morfologici interessano anche la corteccia visiva striata che produce risposte elettriche anomale. Interessate anche sono le vie associative.

Il riflesso di fissazione si acquisisce appena la funzione visiva maculare porta alla maturazione anatomica di questa parte del sistema. Il periodo nel quale ciò avviene è breve e se non accade nel tempo programmato tale processo maturativo non si attuerà più; si parla di "periodo critico" (prime 12 settimane di vita). Il riflesso di fissazione conduce la immagine dell'oggetto nel centro della macula. Da questo punto retinico, che possiede il potere di risoluzione più alto di tutta la retina, ha inizio l'arco sensorio-motore a cui fanno capo le complesse innervazioni della muscolatura oculare ed extra oculare. La fissazione si sviluppa in uno o in entrambi i sistemi maculo-cortico-muscolare. Una cataratta congenita unilaterale permette lo sviluppo di un solo sistema; la cataratta bilaterale impedisce la maturazione di entrambi. Se non si ha lo sviluppo di entrambi i sistemi si instaura il nistagmo oculare. La fissazione, una volta instauratasi tende a radicarsi; nella prima decade di vita si trova in un periodo plastico e può regredire in caso di non uso. L'ambliopia da deprivazione è l'espressione che indica l'assenza del riflesso di fissazione; la cataratta congenita ne è la causa classica.

Differenza di opacità tra i due cristallini (cataratta polare, lamellare) può favorire la fissazione di un occhio e l'occhio con maggiore opacità può manifestare ambliopia. Tale situazione è reversibile con trattamento precoce ed

adeguato. Opacità congenite in sede assiale di 3 mm o più di diametro sono capaci di causare ambliopia come una cataratta totale: importante quindi sede, dimensione e densità. Tutte le opacità poste sull'asse visivo e quindi importanti per la funzione visiva, alterano il riflesso rosso del fondo ottenuto con un oftalmoscopio diretto. Per evidenziare tale riflesso l'esaminatore dirige la luce verso l'occhio da osservare alla distanza di circa 50 cm; il fondo dell'occhio esaminato agisce come uno specchio riflettendo la luce attraverso la pupilla che appare rossa. Qualunque opacità della lente (ma anche della cornea e del vitreo) che intercetta la luce riflessa, causa una chiazza cura in campo rosso. Ciò va valutato preferibilmente in midriasi confrontando le dimensioni dell'opacità con quelle della pupilla (9 mm-).

Il comportamento in caso di cataratta congenita è essenzialmente chirurgico; l'indicazione è chiara quando l'opacità è densa ed estesa e quando è presente nistagmo. A volte in caso di opacità modeste l'atteggiamento può essere conservativo e il visus può essere migliorato con l'instillazione giornaliera di midriatico che può però comportare fotofobia.

Particolari problemi presenta la cataratta monolaterale, sia per la grave ambliopia che causa, sia per la difficoltà della rieducazione; anche in caso di intervento precoce permane la tendenza a preferire l'occhio integro anche per la diversità di immagine causata dalla correzione ottica (aniseiconia), per tali ragioni la prognosi funzionale della forma unilaterale è molto povera.

In caso di decisione chirurgica l'atto operatorio deve essere programmato entro le prime settimane di vita; comunque l'intervento non conclude il trattamento, il recupero funzionale dipende dalla rieducazione visiva.

La migliore correzione ottica dell'afachia chirurgica è attualmente da lente a contatto a permanenza, anche se gli occhiali tradizionali possono essere usati, ma nei bambini più grandi. La lente corneale è invece d'obbligo nell'afachia unilaterale. Qualunque sia la correzione si tende a privilegiare nel neonato la visione per vicino prescrivendo lenti ipercorrette; i controlli devono essere frequenti con frequenti aggiornamenti delle lenti.

Le lentine intraoculari, validissime nell'afachico adulto, presentano grossi problemi sia per il rapido accrescimento del bulbo del bambino nei primi anni di vita, sia perché non si conosce ancora la sorte del materiale plastico intraoculare a lunghe scadenze.

La chirurgia refrattiva corneale presenta molti rischi e limitazioni. Buone speranze si ripongono attualmente nell'epicheratofachia.

L'occlusione è d'obbligo nelle afachie monolaterali e nei casi con strabismo, attuata sia con il bendaggio sia con lente corneale opaca, permettendo però la visione dell'occhio buono almeno per tre ore al dì per non rischiare di creare ambliopia nell'occhio fissante. Tale rieducazione controllata va continuata per anni.

In generale la cataratta bilaterale congenita comporta una prognosi funzionale molto povera quando l'opacità è totale con presenza di nistagmo; anche

in caso di intervento precoce ed immediata correzione ottica è difficile ottenere più di 1-2/10, spesso il nistagmo permane anche se ridotto.

La presenza di anomalie oculari associate (microftalmo, colobomi, retinopatia) aggrava ulteriormente la prognosi.

L'assenza di nistagmo fa migliorare la prognosi con previsione funzionale di 4-5/10.

Per la cataratta monolaterale, come abbiamo visto, la prognosi è peggiore.

Per finire bisogna che il pediatra conosca e sappia affrontare i problemi legati all'uso delle lentine corneali per le gravi conseguenze che si possono avere se la sintomatologia non viene interpretata precocemente. L'infezione si manifesta con arrossamento e secrezioni, il che comporta sospensione dell'uso della lente, trattamento antibiotico locale, disinfezione della lente. L'ulcerazione corneale, caratterizzata da dolore, arrossamento, fotofobia, blefarospasmo, richiede la rimozione della lente per periodi più o meno lunghi, trattamento locale, valutazione della lesione corneale con fluoresceina e la eventuale sostituzione della protesi.

Glaucoma congenito

Altra patologia oculare di interesse neonatologico è il glaucoma congenito dove la diagnosi precoce è fondamentale. Si tratta di una entità malformativa causata da una alterazione del trabecolato che riducendo il deflusso dell'umor acqueo fa aumentare la pressione (o tono) intraoculare a livelli tali da sfiancare le strutture elastiche corneo-sclerali del bulbo immaturo alterandone la funzione. Questa condizione può essere primaria o associata ad altre anomalie oculari, disordini sistemici o far parte di una sindrome.

Tale disgenesia del trabecolato sembra trasmettersi in maniera autosomica recessiva. L'aumento della pressione oculare può essere già evidente alla nascita con l'obiettività del glaucoma congenito, segno che l'ipertono oculare ha già agito in utero. Più frequentemente (80%) invece la sintomatologia si manifesta verso il 6° mese. Nel 30% dei casi è unilaterale benché probabilmente l'occhio sano rappresenta l'espressione incompleta della patologia. Prevale nel sesso maschile 3:2.

Il glaucoma congenito primario è una evenienza rara, ciò nonostante partecipa con il 5% ai casi di cecità infantile, molti di questi occhi avrebbero potuto essere salvati con una diagnosi precoce e conseguente trattamento, ma purtroppo numerosi neonati con glaucoma congenito sono vittime proprio della rarità di questa affezione. Spesso i genitori interpretano positivamente l'anomala grandezza corneale degli occhi del bambino mentre l'eccesso di lacrimazione viene addotto all'ostruzione del canale lagrimale.

Fotofobia e blefarospasmo sono i primi segni, il bambino tende a tenere gli occhi sempre chiusi e ad assumere nella culla posizioni particolari per proteggersi dalla luce stropicciandosi spesso gli occhi.

Il guscio sclerale di un neonato è elastico e tale rimane fino all'età di

due anni. L'aumento della pressione oculare ingrandisce il bulbo producendo megalocornea e buftalmo, aumentando l'asse antero-posteriore con conseguente miopia.

Le alterazioni corneali sono varie: l'aumento della pressione oculare e della superficie danneggia l'endotelio corneale compromettendo l'efficacia della pompa endoteliale e causando edema dell'epitelio e alterazione della trasparenza corneale con il caratteristico diffuso colorito lattescente; l'edema interessa poi anche lo stroma corneale, situazioni che da reversibili tendono a divenire permanenti. Tale edema è presente alla nascita nel 25% dei casi. Più tardi compare l'edema più benigna è la prognosi.

Benché esistano altre cause di opacità corneali congenite che non richiedono terapia, ogni caso di opacità va considerato con attenzione.

I sintomi corneali, fotosensibilità, blefarospasmo, lacrimazione, accompagnano i danni endoteliali associati ad ingrandimento corneale e all'ipertono. La fotofobia è accompagnata da epifora cronica e rinorrea della narice del lato interessato. Un anestetico locale va instillato per permettere una comoda ispezione.

Poiché statisticamente solo il 50% dei pediatri ha visto e sospettato un glaucoma congenito, mentre frequentemente esamina epifore da mancata pervietà lagrimale, c'è il rischio che la sintomatologia glaucomatosa sia confusa con quella lagrimale. Va sottolineata quindi la presenza di rinorrea nella epifora da glaucoma essendo il dotto naso-lagrimale pervio mentre la narice rimane asciutta nella patologia lagrimale; la presenza di secrezione nell'ostruzione lagrimale indica una stasi delle lagrime, stasi che non esiste nel caso del glaucoma dove quindi manca la secrezione purulenta.

Il diametro corneale orizzontale è alla nascita di circa 10 mm, sotto la spinta dell'ipertono si ha un progressivo aumento fino a valori di 16-17 mm: "buftalmo". Un diametro di 12 mm deve essere considerato patologico perché raramente si riscontrano processi benigni con aumentate dimensioni corneali (miopia elevata, megalocornea).

L'ipertono oculare, anche se più tardivamente, agisce sul nervo ottico, con formazione di un'escavazione della pupilla reversibile inizialmente, ma che nel tempo porta ad atrofia. Chiaramente l'azione dell'ipertono sulle strutture oculari comporta come abbiamo visto grosse compromissioni anatomiche e quindi funzionali che possono essere evitate o limitate solo col precoce ed efficace intervento. L'obiettivo primario è quello di normalizzare e tenere permanentemente sotto controllo il tono oculare per preservare il progressivo deficit visivo. Attualmente l'unica forma efficace di terapia è quella chirurgica. La terapia medica è usata inizialmente per ridurre temporaneamente la pressione oculare, per rischiarare la cornea e per facilitare l'intervento chirurgico: acetazolamide 20 mg/kg/die diviso in quattro dosi. La terapia locale di solito è inefficace, ma può essere tentata; l'instillazione di colliri che agiscono sulla pressione oculare deve essere conosciuta dal neonatologo e dal-

l'anestesista perché tali farmaci agiscono anche sull'apparato cardiocircolatorio e respiratorio (pilocarpina, betabloccanti).

La chirurgia si prefigge con una o più goniomie di ristabilire il deflusso dell'umor acqueo attraverso le strutture malformate dell'angolo camerulare.

La situazione post-operatoria va valutata con periodici controlli sia della pressione oculare in anestesia sia dei segni clinici che dovrebbero lentamente regredire. La ricomparsa di tali segni accompagnata da valori tonometrici superiori a 20 mm di Hg comporta nuova goniomia che può essere ripetuta varie volte (3); in seguito si scelgono altri tipi di interventi (trabeculectomia).

Il buon esito dell'intervento non significa però buona visione perché non può restituire la funzione persa, quindi la prognosi funzionale è legata alla precoce diagnosi. Comunque tale prognosi è povera perché nel glaucoma presente alla nascita il 50% degli occhi andrà incontro a cecità. Dal punto di vista genetico il rischio empirico, trattandosi di forme ereditarie A.R. con penetranza variabile, è stato calcolato di 1/20 per il futuro fratello di bambino affetto, e di 1/20 per il futuro figlio di genitore affetto.

POSSIBILITÀ E LIMITI DELL'ALLUNGAMENTO CHIRURGICO NELLE BASSE STATURE DISARMONICHE

S. MASTRAGOSTINO

*Istituto Scientifico Giannina Gaslini - Genova
2^a Divisione di Ortopedia e Traumatologia*

Introduzione

Scopo primario dell'allungamento chirurgico è di pareggiare una differenza di lunghezza degli arti conseguente a cause congenite od acquisite (esiti di poliomielite, di infezioni ossee, traumi, ecc.). A questa chirurgia mi sono dedicato in maniera continuativa fin dal 1962, dopo alcune sporadiche applicazioni negli anni precedenti.

Nel 1976 per la prima volta nel mondo occidentale, cominciavo ad applicare l'allungamento chirurgico nei gravi difetti staturali disarmonici, operando agli arti inferiori in caso di nanismo (maschio di 14 anni) ed ottenendo un incremento di statura di 17 cm. (da 133 a 150 cm.).

Da allora l'esperienza è continuata, sempre rivolta alla ricerca di miglioramenti tecnici e di chiarimenti nelle indicazioni.

Le indicazioni all'allungamento chirurgico nelle iposomie disarmoniche

I criteri da seguire nell'indicazione all'intervento sono numerosi e devono essere attentamente valutati. Ne riferisco i principali.

a) *Caratteristiche dell'ipometria.* Non è sufficiente la bassa statura per giustificare l'intervento: dev'esservi disarmonia tra tronco (normale) ed arti (molto corti). Nelle basse stature armoniche l'intervento è da escludere in linea di massima, anche se non è facile stabilire i confini che definiscono l'armonia di proporzione tra tronco ed arti. Infatti questo rapporto varia da soggetto a soggetto, sia in base al morfotipo individuale (longitipi, brachitipi, ecc.), sia in base all'età (nel periodo evolutivo il rapporto di lunghezza tra arti inferiori e tronco è, in genere, a favore dei primi). Ciononostante, al di là di questa "fisiologia di variazioni", una evidente sproporzione tra arti e tronco dev'essere alla base dell'indicazione chirurgica.

Nelle basse stature cosiddette "armoniche", una indicazione chirurgica eccezionale è quando, essendo normale il rapporto arti-tronco, vi è, tuttavia una sproporzione tra femori e gambe: in altre parole una sproporzione segmentaria degli arti inferiori. Qualche caso del genere mi si è presentato e l'ho risolto chirurgicamente in base a forti motivazioni psicologiche del paziente.

b) *Entità dell'ipometria.* Non si possono fissare parametri assoluti. Da un

lato vi è la facile obiezione che un bambino nano, anche allungato resterà sempre un uomo piccolo, ma dall'altro lato vi sono le legittime istanze di questi pazienti. Convenzionalmente avevo stabilito in cm. 120 questo limite più basso in base al presupposto che la statura attuale più l'accrescimento potenziale più il rialzo della calzatura avrebbero consentito, dopo l'allungamento chirurgico, una soglia minima accettabile riferita alla media degli individui bassi normali.

Questo punto di vista si è rivelato però troppo restrittivo perché, essendo basato sull'idea di normalità, non teneva conto della realtà interiore dell'ipometrico, del come egli si senta ed avverta un guadagno in altezza, indipendentemente dalla statura di partenza.

Il paziente più basso della mia casistica misurava cm. 105.

- c) *Età.* Per quanto riguarda l'età in cui è consigliato l'intervento sono dell'avviso che essa vada ricercata in quella fascia che va indicativamente tra 12 e 18 anni e che corrisponde all'epoca della maturazione scheletrica. Preferiamo non intervenire prima dei 12 anni per non interferire sulle potenzialità di accrescimento spontaneo e perché riteniamo che, al di sotto di questa età, sarebbero carenti quei processi di interiorizzazione del proprio stato necessari per accettare le motivazioni all'intervento. Anche oltre i 18 anni l'intervento è possibile, ma la sua indicazione deve essere attentamente valutata sia per motivi biologici (la rigenerazione ossea è più lenta con il progredire dell'età), sia per il rischio di interferenza con attività scolastiche più impegnative o con l'epoca dell'inserimento nel mondo del lavoro.
- d) *Stato clinico-funzionale e psicologico.* Sono controindicazioni all'allungamento chirurgico nei nanismi disarmonici, la coesistenza di gravi lassità articolari e stati psicologici tali da non garantire una forte motivazione, una buona accettazione dell'iter chirurgico e quindi una adeguata collaborazione del paziente.

Le finalità dell'allungamento

I risultati che si ottengono sono, nel complesso, senz'altro positivi sotto il profilo estetico e funzionale, nonché nella valutazione soggettiva dei pazienti, purché la selezione dei casi sia attenta, rigorosa e rispondente ad alcune norme e l'intervento venga eseguito in base a precisi presupposti tecnici.

L'incremento staturale ottenuto permette di svolgere atti e compiere funzioni quotidiane che l'ipometria generalmente limita o preclude: l'uso del telefono pubblico, dei servizi igienici, dei mezzi di trasporto, la guida dell'autovettura, il guardare da una finestra senza arrampicarsi su una sedia, l'utilizzazione dell'ascensore premendo i pulsanti dei piani più alti, tanto per citarne alcuni.

A questi obiettivi di ordine puramente pratico, si affianca il tentativo di far uscire il nano da una identità sociale negativa. Infatti questi pazienti

sono costretti a vivere in una società organizzata da "normali" per i "normali" che, mentre da un lato non riesce ad eliminare le cosiddette barriere architettoniche, dall'altro propone modelli di vita che escludono l'handicapato, spingendolo al rifiuto della propria condizione fisica.

Con l'allungamento il paziente avverte il passaggio dallo stato di "nano" a quello di "persona piccola", cioè il miglioramento della propria immagine.

È sulla presa di coscienza di questo cambiamento che si basa, a mio giudizio, il raggiungimento di un benessere non solo fisico e sociale, ma anche psicologico.

La metodologia dell'intervento ed i principi tecnici

Confronto con le dismetrie

Incrementare la statura nelle ipometrie è opera chirurgica più complessa che procedere allo stesso intervento nelle differenze di lunghezza (dismetrie).

Ciò per varie ragioni.

- a) nelle prime l'intervento dev'essere praticato su quattro segmenti per ottenere un armonico aumento. Se limitato ai soli femori od alle sole tibie e peroni esso determina un vantaggio parziale con asimmetrico rapporto di lunghezza nell'ambito dell'arto.
- b) È finalità del trattamento ottenere il massimo allungamento possibile, a differenza delle dismetrie in cui lo scopo è pareggiare gli arti.
- c) Nella stessa seduta operatoria si procede su due segmenti contemporaneamente, onde ridurre i tempi del lungo trattamento.
- d) I periodi di degenza ospedaliera sono più protratti che nelle dismetrie.
- e) La coesistenza frequente di deviazioni assiali (specialmente varismo tibiale) impone di adottare varianti nelle manovre del fissatore.
- f) La tolleranza fisica e psichica del giovane paziente viene messa più a prova.

Direzione dell'allungamento

Alla ricerca di una soluzione migliore, dal 1976 ad oggi ho applicato tre strategie, attualmente riducendo la scelta ad una di queste: allungamento in senso *trasversale* (rivolto dapprima alle gambe e successivamente ai femori; in senso *longitudinale* femore e gamba dello stesso lato, contemporaneamente; in senso *crociato* coscia da un lato e gamba controlaterale, nello stesso tempo operatorio).

Il mio orientamento attuale, tranne qualche eccezione, segue la direzione longitudinale.

Tecnica adottata

La metodica fondamentale di allungamento, qualunque ne sia la variante tecnica, è basata su tre tempi: a) interruzione della continuità ossea; b) al-

lontanamento lento, progressivo ed a ritmi costanti dei capi ossei, mediante l'apparato di fissazione e di distrazione esterna, di cui esistono vari modelli; c) solidarizzazione dei capi ossei diastasati.

Le numerose varianti proposte nel tempo sono state rivolte a semplificare l'intervento, rendendolo meno cruento e più tollerato dal paziente, ad abbreviare la degenza ospedaliera ed a consentire un carico precoce.

In queste pagine mi limito a considerare i procedimenti più recenti che vado adottando da alcuni anni (dal 1982), con particolare riguardo agli arti inferiori (in quelli superiori l'indicazione all'allungamento è assai meno frequente).

Tali procedimenti comprendono il metodo di Wagner da me modificato per il femore, quello di Ilizarov per la gamba.

Metodo di Wagner modificato. Il paziente è in posizione supina sul letto operatorio. Sotto la guida dell'apparecchio radiologico di brillantezza, attraverso incisioni cutanee di 1 cm, si infiggono due viti di Schanz alla metafisi prossimale e due alla metafisi distale del femore, dirette dall'esterno verso l'interno e complanari. Alle viti così sistemate, viene ancorato il fissatore esterno dell'A. tedesco (fig. 1). La discontinuità ossea è ottenuta mediante piccolo scalpello che, penetrato fino all'osso attraverso una piccola incisione cutanea di pochi mm., interrompe, all'intorno, buona parte della corticale (compattotomia o corticotomia). Delicate manovre completano l'interruzione ossea.

Il giorno seguente all'intervento inizia la fase di allungamento al ritmo di 1 mm. al giorno, frazionato in 4 tempi. È il paziente stesso, opportunamente addestrato, ad allontanare i monconi ossei, manovrando una piccola manopola situata alla sommità dell'apparato. In terza giornata viene concesso il carico parziale (con l'aiuto di bastoni canadesi) ed ha inizio la fisioterapia.

Raggiunto il massimo allungamento possibile o quello preventivato, si lascia *in situ* l'apparato fino a che il rigenerato osseo che ha riempito lo spazio tra i capi ossei diastasati, non si è trasformato in osso con sufficienti garanzie di solidità meccanica. A questo punto, in base alla valutazione radiografica, viene rimosso il fissatore. Molti mesi, talvolta anche un anno, sono necessari per una completa ricostruzione scheletrica, tale da consentire la rimozione dell'apparato.

Già in fase di allungamento il paziente viene dimesso con obbligo di periodici controlli ambulatoriali.

Le sostanziali modifiche rispetto alla metodica classica di Wagner che contemplava la osteotomia mediante sega alettica attraverso una lunga incisione rettilinea delle parti molli, sono la corticotomia (in base ai principi di Ilizarov) e l'abolizione del secondo tempo operatorio (riapertura della sede di allungamento, osteosintesi con lunga placca e viti, eventuale aggiunta di trapianto osseo autoplastico).

Metodo di Ilizarov. A partire dal 1982, abbandonato il metodo tradizionale di Wagner alla gamba, ho cominciato ad applicare sistematicamente quello

di Ilizarov, negli allungamenti di questo segmento. Tale metodo impiega un particolare tipo di fissatore esterno tridimensionale (fig. 2), che risulta dall'assemblaggio dei diversi componenti metallici: archi, semianelli, anelli, viti, morsetti, dadi, astine, ecc. I mezzi di presa di questo fissatore non sono più rappresentati da viti, come nel precedente, ma da sottili fili metallici di Kérschner (mm. 1,8 di diametro) che attraversano l'osso e vengono ancorati alle loro estremità con morsetti. La rigidità viene conferita ai fili mettendoli in tensione con apposito strumento (tendifilo).

Una volta applicato il fissatore alla gamba si esegue la corticotomia o compattotomia che è il momento fondamentale del procedimento di Ilizarov e che è stata descritta sopra.

È possibile eseguire compattotomie anche a più livelli in modo da poter distrarre la tibia in più punti. Il perone, ancorato alla tibia dagli stessi fili transossei, viene sezionato a cielo aperto.

Anche con la tecnica di Ilizarov è il paziente stesso che a partire dalla terza-quarta giornata provvede personalmente all'allungamento in corrispondenza di ciascuna sede di compattotomia, agendo sui dadi delle astine filettate di connessione fra i vari anelli. La distrazione avviene come per l'altro metodo, in ragione di 1 mm. al giorno, suddiviso in quattro tempi. A consolidazione avvenuta il fissatore viene rimosso ambulatoriamente.

Comportamento dei muscoli, vasi nervi e cute

L'allungamento di arto non presenta rilevanti difficoltà per quanto riguarda l'osteogenesi, ma ad essa deve associarsi un armonico ed equilibrato allungamento delle varie strutture (muscoli, vasi, nervi, cute). Tra queste, i muscoli evidenziano i maggiori problemi che possono tradursi in atteggiamenti viziati, rigidità articolare, sublussazioni. Il disordine strutturale del muscolo allungato è causa di importanti modificazioni di tipo elettrofisiologico, metabolico e anatomico.

I nervi e i vasi cedono più facilmente alla distrazione. Le fibre nervose sensitive sono più sensibili alla tensione assonale, provocando talvolta la comparsa di parestesie o dolori (che si risolvono interrompendo temporaneamente l'allungamento); molto più raro è invece l'interessamento delle fibre motorie.

La cute tollera altrettanto bene la trazione, presentando solo talvolta un'eccessiva tensione dolorosa localizzata, in corrispondenza degli elementi di presa del distrattore che ne limitano il libero scorrimento.

Sempre riguardo ai tessuti molli, si deve ricordare che nell'acondroplastico i muscoli degli arti sono proporzionalmente più lunghi che di norma e possono quindi sopportare più facilmente un allungamento. Lo stesso vale per i vasi, il cui andamento serpiginoso è dimostrato dall'esame arteriografico preoperatorio. Lo stesso esame eseguito a fine trattamento dimostra il loro decorso più rettilineo.

La casistica

Dal 9 giugno 1976 al 25 febbraio 1992, l'allungamento chirurgico in iposomie disarmoniche è stato eseguito in 56 pazienti (24 maschi e 32 femmine).

L'eziologia era riferibile, nella maggioranza dei casi, ad acondroplasia ed ipocondroplasia (75%); nei rimanenti figurava il rachitismo Vit. D. resistente, la displasia metafisaria, la condrodistrofia, la s. di Turner, ecc.

La scelta dei pazienti da sottoporre ad intervento è stata sempre molto selettiva e discriminante, in base a rigorosi presupposti anatomico-clinici.

L'età era compresa tra 11 e 24 anni (media 15 anni e mezzo). Alcuni pazienti sono ancora in corso di trattamento. L'allungamento è stato completato in 81 femori e 100 gambe, associando frequentemente la correzione delle deviazioni assiali (per lo più in varismo).

Come si è detto, dal 1976 al 1982 è stato seguito il metodo tradizionale di Wagner; dal 1982 ad oggi, il Wagner modificato al femore e quello di Ilizarov alla gamba. Qualunque fosse la direzione dell'allungamento, longitudinale, trasversale o crociata, sono stati operati sempre due segmenti contemporaneamente nella stessa seduta operatoria.

La statura dei pazienti oscillava da 105 a 144 cm., con valore medio di 124 cm.

Riguardo all'incremento di lunghezza ottenuto, nei singoli segmenti, sono stati raggiunti al femore 11,5 cm. ed alla gamba 11 cm., con aumento complessivo medio di statura equivalente a 19 cm. Si può calcolare che in ipometrie particolarmente selezionate, con pazienti molto collaboranti, è possibile ottenere un guadagno di statura fino a 23-24 cm. (da fig. 3 a fig. 6).

Inconvenienti e complicazioni

Nella fase di allungamento e di consolidazione possono verificarsi disturbi che è importante conoscere per giudicare dei rischi nonché dei limiti e della liceità dell'intervento.

Alcuni, gli *inconvenienti* non modificano sostanzialmente il decorso post-operatorio; tali sono le limitazioni articolari transitorie per contrattura muscolare, edemi e paresi passeggera, flogosi sottocutanea in corrispondenza dei tramiti delle viti e dei fili.

Altri, le *complicazioni* possono alterare il decorso in maniera significativa, ritardando l'esito favorevole o parzialmente compromettendo la guarigione.

È da notare subito che il maggior numero di complicazioni (5 osteomieliti, 3 pseudartrosi, 3 rotture della placca di osteosintesi, 2 fratture, 8 paresi dello S.P.E. si sono verificate con l'impiego del metodo tradizionale di Wagner che abbandonavo.

Col Wagner modificato e col metodo di Ilizarov tali complicazioni si sono notevolmente ridotte. Su complessivi 107 segmenti operati (44 femori, 63 tibie) si sono registrate 4 fratture dopo rimozione del fissatore, 3 paresi dello

S.P.E., 2 osteomieliti, 2 deviazioni assiali e 2 flebiti.

Conclusioni

Nel corso della mia trentennale esperienza di allungamento chirurgico degli arti nelle dismetrie mi rivolgevo, 16 anni or sono, ad ottenere l'incremento di statura nei nanismi disarmonici.

L'analisi dei risultati ottenuti, dapprima con la tecnica originale di Wagner e successivamente con quella meno cruenta di Ilizarov e di Wagner modificata, conferma la piena validità dell'indicazione all'intervento purché siano rigorosamente rispettati presupposti clinici, biologici e funzionali, nonché attentamente valutate le motivazioni ed il substrato psicologico del paziente. Quanto allungare? Non si possono stabilire limiti assoluti: a titolo orientativo si può calcolare che 10-12 cm, al femore ed altrettanti alla tibia sono il massimo da ricercare senza uscire da un certo margine di sicurezza.

In definitiva, è giustificato oggi considerare il nanismo disarmonico (particolarmente quello acondroplastico) in una prospettiva diversa dal passato.

Il dismorfismo degli arti inferiori, in questi pazienti è caratterizzato da due componenti: la *deformazione assiale* (per lo più in varismo) e la *brevità*. Soltanto sulla prima agiva la chirurgia ortopedica del passato con interventi di allineamento. Sulla seconda si può agire oggi con l'allungamento chirurgico. Essere usciti dalla chirurgia solo emendativa ha significato affrontare a fondo la "realtà dell'acondroplastico".

BIBLIOGRAFIA

1) Ilizarov G.A.: *Basic Principles of Transosseus Compression and Distraction Osteosynthesis*. Ortopedija, Traumatologija i Protezerovanije, 32, 7-15, 1971.

2) Mastragostino S., Garcia M.: *L'allungamento tibiale*. Atti e Memorie della S.O.T.I.M.I., 8, 187-182, 1963.

3) Mastragostino S., Bagliani G.P., Boero S., Formica C., Origo C.: *Tecnica di Wagner modificata nell'allungamento chirurgico degli arti*. Giornale italiano di Ortopedia e Traumatologia, XV, 2, 151-162, 1989.

4) Wagner H.: *Operative Lengthening of the Femur*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 136, 125-142, 1978.

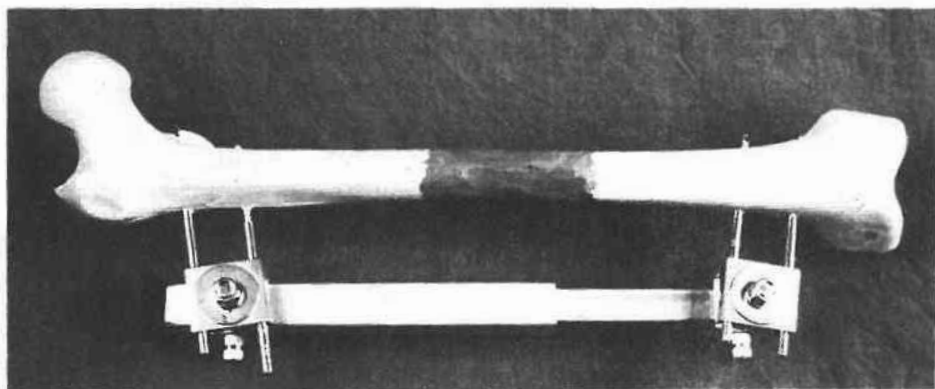


Fig. 1: L'apparecchio di Wagner montato al femore. Al centro il rigenerato tra i monconi ossei diastasati.

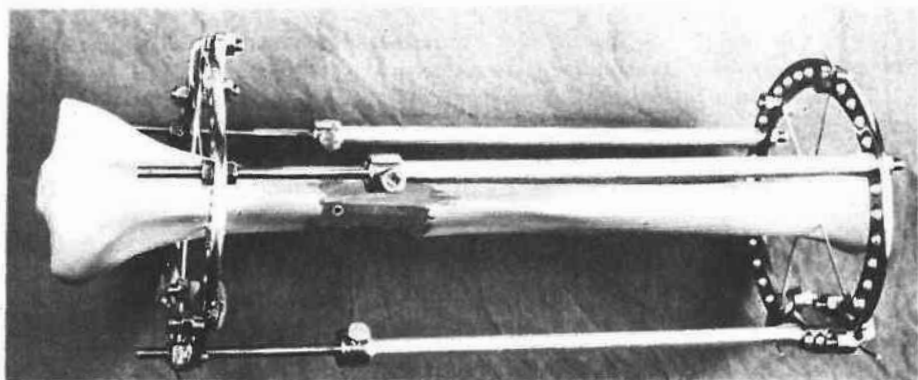


Fig. 2: L'apparecchio di Ilizarov montato alla tibia.

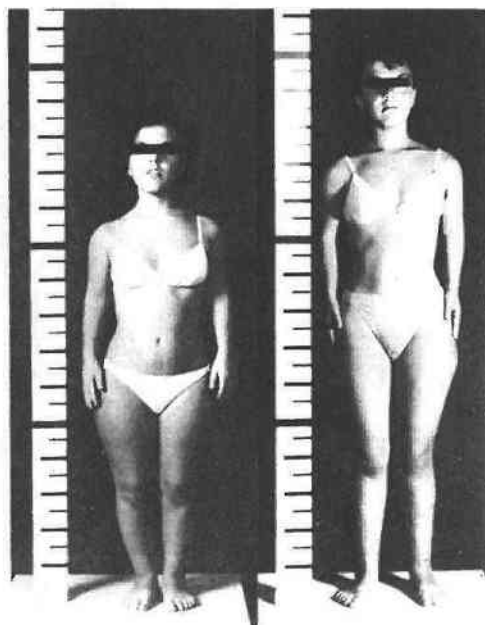


Fig. 3: Luisa R.: ipocondroplastica di anni 15. All'inizio del trattamento, statura di cm. 135; al termine statura di cm. 156. La paziente affetta da bassa statura grave ha raggiunto un armonico rapporto tronco-arti con l'allungamento chirurgico.

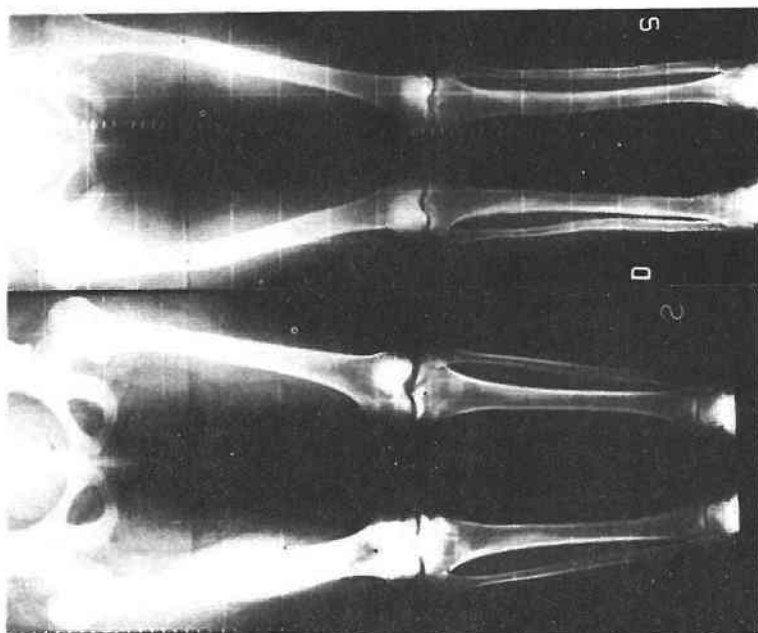


Fig. 4: Aspetto radiografico della figura precedente (prima e dopo l'allungamento). Tempo di consolidazione dei femori: 9 mesi; delle tibie: 8 mesi.

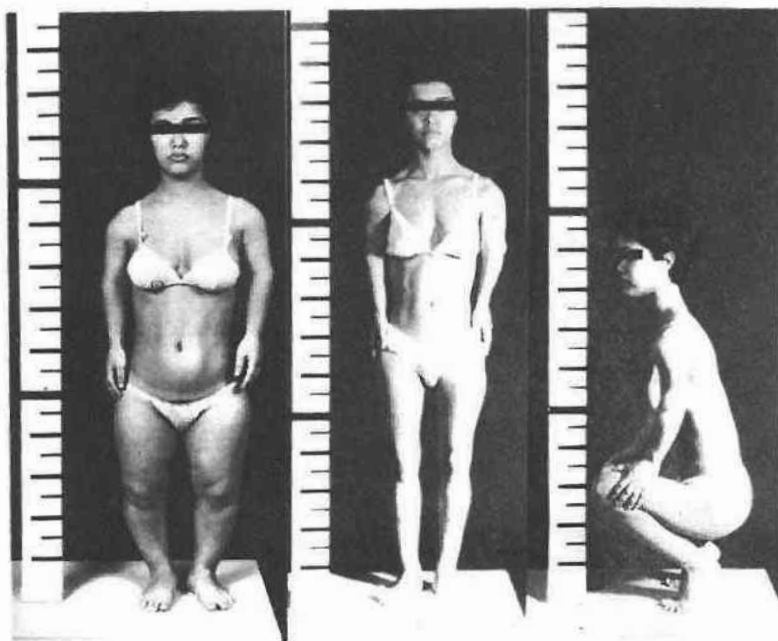


Fig. 5: Francesca V.: acondroplastica di anni 16. All'inizio del trattamento statura di cm. 122. Dopo allungamento tibiale secondo Ilizarov e femorale secondo la tecnica modificata di Wagner, altezza di cm. 142. A destra completa motilità delle ginocchia e delle tibio-tarsiche.

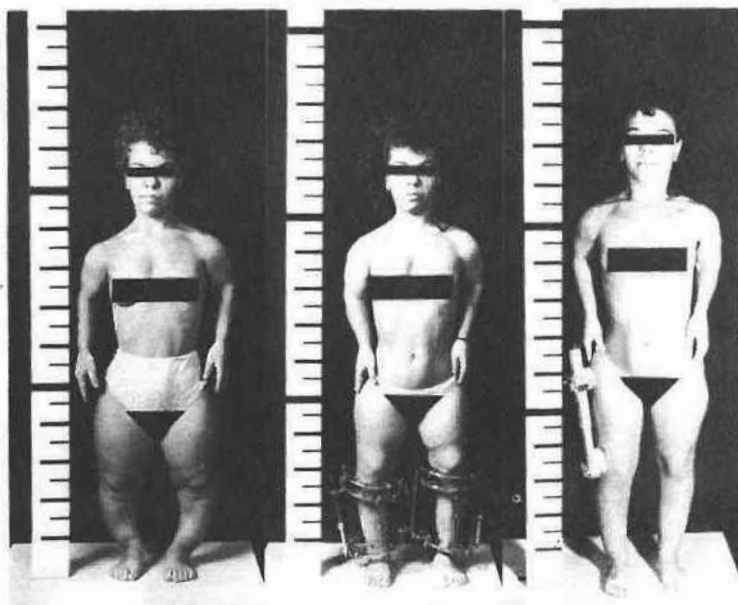


Fig. 6: Celia A.: acondroplastica di anni 19: altezza iniziale cm. 112, finale cm. 130. L'allungamento è stato eseguito in senso trasversale, prima alla gamba (metodo di Ilizarov), successivamente ai femori (metodo di Wagner modificato).

LE OTITI DELL'INFANZIA: UN PROBLEMA ANCORA APERTO

R. FIOR

Istituto per l'Infanzia - Trieste

L'otite è indubbiamente una delle patologie più frequenti dell'infanzia, seconda solo alla rinite acuta banale. Si calcola, in base a statistiche sufficientemente numerose di AA. americani (studio di Boston del gruppo Klein e Teele, 1962) ed europei (in particolare dei paesi nordici), che — entro il secondo anno di vita — un bambino su due presenti uno o più episodi di otite acuta. Pukander e Coll., su 4582 bambini studiati hanno rilevato almeno un episodio nel 56,7% dei casi.

Questi episodi possono anche farsi subentranti tanto che Howie, Plousard e Sloyer hanno coniato per il bimbo che nei primi due anni di vita presenti sei o più episodi di OMA la definizione di "otitis-prone child".

Nei successivi anni di vita l'incidenza va poi stabilizzandosi con una ripresa durante la frequenza di asili o scuole".

In età pediatrica conosciamo vari tipi di otite: da una forma silente, l'otite media secretoria (OMS) o glue ear degli AA. americani che — per definizione — non è infetta ed è caratterizzata dall'accumulo di liquido sieroso o mucoide nella cassa senza lesioni del timpano, si può passare, per il sopravvenire di una infezione, all'otite acuta suppurativa (OMA). La mancata risoluzione del fatto infettivo per una terapia inadeguata o per altri fattori che analizzeremo più avanti può portare al ripetersi di episodi acuti, spesso a distanza ravvicinata (6 o più in un anno), col quadro di una otite media ricorrente (OMR) per terminare talora nell'otite media cronica (OMC).

In realtà, una distinzione netta può essere fatta solamente tra le prime tre forme e la forma cronica, stabilizzata.

Per quel che riguarda la successione temporale, accurate ricerche istologiche seriate di Levit e Sadé (1991) su temporali di bambini al di sotto dei 24 mesi hanno potuto documentare che una infiltrazione cellulare flogistica della mucosa timpanica è quasi sempre presente fin dai primi mesi di vita, mentre la presenza di muco e di ghiandole mucipare si riscontra più tardi e solo in circa metà dei casi.

Pertanto, si può affermare che esiste un continuum che inizia con una OMA, spesso silente, cui fanno seguito una OMS ed eventuali nuovi episodi flogistici più o meno frequenti (OMR).

Queste premesse fanno capire l'interesse per questa patologia, i ripetuti incontri internazionali, la grande quantità di pubblicazioni che peraltro, invece di chiarire definitivamente gli aspetti controversi, non fanno che multi-

plicare i problemi e porre sempre nuovi interrogativi. Ne esporremo di seguito alcuni.

Eziologia

Recenti ricerche francesi, basate su indagini retrospettive su bambini con otiti recidivanti, sostenevano che un certo numero di condizioni di rischio pre- e perinatale porterebbero ad una maggiore incidenza di OMA nei primi anni di vita. Una nostra ricerca prospettica (Fior, 1990) ha potuto confermare, mediante il confronto tra soggetti "a rischio" (per sofferenza fetale, patologia perinatale, ittero, basso peso) e un gruppo omogeneo di controllo di pari età che esiste invece genericamente solo una significativa maggior incidenza di OMA nel gruppo "a rischio" ($P < 0,005$), anche se non è stato possibile identificare tra i diversi rischi esaminati uno o più fattori specifici, che sono quindi stati sopravvalutati.

Ancora, sono stati indicati una serie di fattori ambientali che potrebbero favorire l'insorgenza di OMA. Esistono in merito molte ricerche, ma forse più rigorose risultano quelle della scuola finlandese (karma e Coll. 1983, 1985, 1991) che può ricorrere al capillare sistema di assistenza all'infanzia che esiste in quel paese. Pukander e coll. (1991), avvalendosi del metodo di Bayes per l'analisi statistica della regressione multipla, sono giunti alla conclusione che il massimo fattore di rischio per il ripetersi di OMA è rappresentato dalla frequenza di asili nido, seguito dalla presenza di una forma atopica. Non risultano invece significativi altri fattori comunemente riportati come l'allattamento materno, il fumo passivo, la presenza di fratelli ecc.

Esistono indubbiamente fattori stagionali di importanza indiscutibile ed incidenze elevate di otiti sono tipiche non solo dei mesi invernali, ma anche e talora di più dell'autunno e della primavera.

Accanto a questi fattori predisponenti o favorenti, gioca un ruolo determinante nell'eziopatogenesi dell'OMA la funzionalità tubarica.

Le caratteristiche anatomiche della tuba in età pediatrica vanno senz'altro annoverate tra le cause ontogenetiche della maggior frequenza di otiti acute in questa età della vita.

Infatti la tuba infantile ha un lume di ampiezza costante lungo tutto il percorso e manca quasi completamente di istmo, mentre la sua angolatura risulta più orizzontale di quella dell'adulto rispetto alla base del cranio; ancora, il muscolo tensore del velo palatino si inserisce sulla porzione cartilaginea della tuba in modo tale da angolarla: tutti questi elementi anatomici provocano una alterazione della sua normale funzionalità.

Molto meno noto invece è il problema della "patulous tube" (tuba patologicamente pervia) che potrebbe entrare tra i meccanismi facilitanti l'insorgenza di una flogosi dell'orecchio medio.

Un altro aspetto di disfunzione tubarica in età infantile recentemente identificato potrebbe essere la carenza di fattore surfactante: il surfactante tuba-

rico, simile chimicamente al surfactante polmonare, di cui ben conosciamo l'importanza alla nascita nel consentire l'apertura degli alveoli polmonari, faciliterebbe l'apertura della tuba ed il suo corretto funzionamento: recenti ricerche dimostrerebbero che, nei bambini con otiti recidivanti, questo fattore sarebbe quantitativamente ridotto.

L'*allergia* viene considerata un fattore di rischio per le otiti ma si tratta di una affermazione generica, che tra l'altro non è sempre facile documentare in questa fascia di età.

Molto più interessanti gli aspetti immunologici: si sa che, in caso di otite, accanto alla risposta anticorpale sistemica troviamo nell'effusione presente nell'orecchio medio anche anticorpi prodotti in situ (Karma, 1991). L'interesse di questo dato è duplice, in quanto da un lato apre nuovi orizzonti nella ricerca di vaccini che possano prevenire l'insorgenza delle otiti e dall'altro potrebbe identificare in una ridotta risposta immunologica una causa di recidive. La seconda ipotesi trova conferma in un dato recente: alcuni AA. hanno interpretato come una "inerzia immunologica" la diversa reattività dei bambini "otitis prone" alla vaccinazione anti-rosolia, nel senso di titoli anticorpali ridotti rispetto ai valori osservati nei bambini "normali".

Microbiologia

In passato, le ricerche microbiologiche sugli aspirati dall'orecchio medio in corso di OMA indicavano che in una percentuale talora considerevole di casi le culture ottenute erano sterili: si è invece potuto dimostrare recentemente (Del Beccaro e Coll. 1991) che, procedendo ad una cultura immediata ed usando eventualmente sottoculture in brodo, risulta possibile isolare gli agenti eziologici nella maggioranza dei casi.

Come è noto, nella flora batterica responsabile dell'OMA troviamo prevalentemente l'*Hemophilus influenzae*, lo *Streptococcus pneumoniae* e, con percentuali minori, la *Moraxella catarrhalis*, lo *Streptococco* di gruppo A, lo *Stafilococco* coagulasi positivo; lo *Pseudomonas aeruginosa* che prevale invece nelle forme croniche colesteatomatose (quindi possibili solo di terapia chirurgica) che purtroppo giungono ancora alla nostra osservazione.

Un dato che deve essere ben tenuto presente nella terapia è che — negli ultimi dieci anni — i batteri produttori di beta-lattamasi risultano notevolmente più frequenti tanto che, ad esempio, la percentuale di *Hemophilus* produttore di beta — lattamasi è passata dal 17% (1981) al 34% (1989) (Stephenson e Coll. 1991). In aumento anche le forme resistenti, tra le quali va ricordato in particolare lo *Stafilococco* aureo.

La presenza di questi stessi ceppi batterici nel rinofaringe di soggetti otitici conferma l'importanza di questa sede come punto di partenza delle recidive.

Trattamento

La terapia medica dell'OMA deve partire da alcuni presupposti fonda-

mentali:

1) L'otite media acuta in età pediatrica è una forma caratterizzata da sintomi locali (otalgia) di particolare intensità accompagnati da compromissione delle condizioni generali (per la febbre spesso elevata) e da una alterazione funzionale (sordità) che preoccupano giustamente i genitori. Vanno quindi evitati sia la sottostima (somministrazione di anestetici locali e antipiretici) sia l'over treatment (antibiotico in tutti i casi di otalgia). Solo un accurato esame otoscopico e rinofaringoscopico con una giusta valutazione anche delle condizioni generali deve indirizzare in modo corretto le terapie.

2) La forma infettiva è localizzata in un ambito molto ristretto (cassa timpanica) che deve poter essere raggiunto per via ematica dal trattamento in dosi adeguate, tenendo anche conto della compliance dei genitori nel seguire la posologia prescritta (tre somministrazioni giornaliere vengono raramente rispettate).

3) L'identificazione dell'agente batterico responsabile che è possibile ricorrendo ad una timpanocentesi, è comunque consigliabile nelle forme recidivanti o resistenti.

Accanto al trattamento medico, come è noto, può trovare indicazione in casi resistenti, il trattamento chirurgico rivolto alla rimozione delle adenoidi per migliorare la funzionalità tubarica o ancora la timpanostomia (drenaggio timpanico) che si propone di riequilibrare i livelli pressori all'interno della cassa timpanica evitando il risucchio di materiale infetto dal rinofaringe. Per ambedue questi interventi si erano stabilite indicazioni "standard" che ora vengono messe in dubbio. Infatti all'adenoidectomia Paradise (1991) riconosce solo un valore di miglioramento temporaneo mentre il drenaggio timpanico viene da alcuni (Del Bo) rigettato drasticamente, riferendosi tra l'altro a possibili complicanze a distanza di tempo, che invece abbiamo potuto dimostrare essere trascurabili (Fior, Veljak).

Anche sulla prevenzione (con vaccini, col trattamento prolungato monodose associato o meno a cortisonici) le opinioni dei ricercatori sono discordi.

Conclusioni

Le conclusioni che dovrebbero emergere da questa sintetica rassegna dei principali problemi ancora aperti in tema di otiti dell'infanzia sono sostanzialmente due:

a) L'approccio al trattamento del bambino otitico, soprattutto nelle forme recidivanti, deve essere multidisciplinare pediatrico e specialistico (meglio se in collaborazione con l'otopediatra, una figura che nel mondo si va sempre più affermando).

b) Non esistono un inquadramento, una terapia o una prevenzione valida per tutti i casi, ogni paziente fa storia a sé.

c) La possibilità di risolvere di volta in volta i singoli episodi acuti non deve far sottovalutare l'impatto sullo sviluppo psicolinguistico del bambino

dell'ipoacusia che sempre accompagna l'otite. Recenti ricerche (Saunders e Haggard, 1989) documentano che proprio questi deficit potrebbero stare alla base della "obscure auditory dysfunction" dell'adulto.

LETTERATURA

I. Levit e J. Sadé: *The histological continuum between healthy and diseased middle ears*; Proc. V Int. Symp. on Otitis media, Ft. Lauderdale 1991.

D.W. Teele, Klein J.D., Resner B.A.: *Epidemiology of otitis media in children*; Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 89 (1980) Suppl. 68,5.

J. Pukander, M. Sipila, M. Kataja, P. Karma: *The bayesian approach to the evaluation of risk factors affecting the prolongation of middle ear effusion after acute otitis media*; Proc. V Int. Symp on otitis media. Ft. Lauderdale 1991.

Howie V.M., Ploussard J.H. e Sloyer: *The otitis-prone condition*. Am. J. Dis. Child. 1975, 129, 676.

Fior R., G. Peschiulli, F. Samani, S. Pastorini: *Rezidivierende Otitis media im Kindesalter*. HNO Prax. 15 (1990) 295.

Del Beccaro M.A., Mendelman P.M., Inglis A.F., Richardson M.A., Clausen C.: *Bacteriology of otitis media: a new perspective*; Proc. V Int. Symp. on Otitis media, FT. Lauderdale 1991.

P. Karma: *Profilassi immunologica dell'otite media acuta*; Rivista di Infettivologia pediatrica 6, 225-230, 1991.

FARMACI E BAMBINO: PROSPETTIVE

P. CORNAGLIA-FERRARIS e P. DURAND

Istituto Scientifico Giannina Gaslini, Genova

Introduzione

La biologia molecolare ha conosciuto negli ultimi trent'anni impressionanti conquiste, alle quali ha fatto riscontro un notevole sviluppo delle conoscenze su funzione e controllo dei geni umani. Applicazioni pratiche nel campo della terapia sono state di due tipi:

- a) *realizzazione di costrutti adatti alla terapia genica.*
- b) *realizzazione di molecole umane ricombinanti.*

In questo breve contributo forniamo alcuni commenti generali e gli esempi che ci appaiono più opportuni per entrambe le aree.

Terapia genica o "gene therapy": prospettive generali e limiti

La realizzazione del trapianto genico per il deficit congenito di adenosina-deaminasi è avvenuta nel 1991, mentre sono attese per il 92-93 conferme di sperimentazioni cliniche già in atto per altre malattie genetiche. Tale rivoluzionaria metodologia terapeutica va sotto il nome di "terapia genica (TG) o *gene therapy*". Modelli sperimentali interessanti sono già stati pubblicati per l'emofilia B, la M. di Gaucher, il deficit di α -1 antitripsina, la fibrosi cistica, la M. di Duchenne, il melanoma maligno ed altre forme neoplastiche. La TG rappresenta, pertanto, una prospettiva estremamente attraente, alla quale si vanno dedicando incontri scientifici, riviste specializzate, editoriali ed articoli sulle più prestigiose riviste internazionali. Bisogna tenere presente tuttavia che l'efficacia che tale approccio avrà sugli attuali pazienti colpiti dalle più comuni malattie genetiche, resta incerta ed è quindi doveroso considerare le nostre conoscenze solo iniziali, senza illudersi, né illudere i genitori, di prospettive non realistiche. La TG delle cellule germinali non sembra possa avere indicazioni nel trattamento delle malattie umane ed ha implicazioni così serie da un punto di vista etico-sociale da meritare l'atteggiamento più prudente. L'inserimento di nuovi geni in cellule germinative, infatti, ha un utilizzo logico solo se lo scopo è quello di "migliorare" (non curare) la razza umana, scopo che appare essere al di fuori dell'intervento medico. Al contrario, la TG delle cellule somatiche non comporta considerazioni etiche diverse da quelle di qualsiasi sperimentazione clinica nell'uomo. Possono essere distinti due metodi di terapia genica somatica: l'autotrapianto di cellule geneticamente modificate *ex-vivo*, o la somministrazione diretta di DNA terapeutico ai pazienti attraverso l'utilizzo di vettori virali o, in linea di principio, di DNA

contenuto in liposomi. Mentre i vettori retrovirali sono stati dimostrati strumenti molto efficaci per infettare le cellule capaci di dividersi in coltura, i vettori adenovirali sembrano essere migliori per trasferire DNA in interi organismi, per la loro capacità d'infettare una grande varietà di cellule, siano esse in fase proliferativa o no. La somministrazione per aerosol di costrutti adenovirali contenuti all'interno di liposomi resta un'altra affascinante realtà, già dimostratasi efficace in modelli animali.

Malattie ereditare

Deficit di Adenosina-deaminasi (ADA)

Bambini con immunodeficit severo combinato dovuto a mutazioni che comportino assenza dell'attività enzimatica dell'ADA, hanno rappresentato il primo modello umano per l'applicazione clinica della TG. La malattia, assai rara, non è compatibile con la vita e solo una terapia sostitutiva con l'enzima deficitario (attraverso, per esempio la trasfusione di emazie fresche), può permettere a questi pazienti di uscire dalla "bolla di vetro" nella quale debbono essere protetti sin dalla nascita, onde non incorrere in infezioni mortali. Ai due pazienti inizialmente trattati al NIH di Bethesda sono state reinfuse cellule T periferiche autologhe, nelle quali era stato inserito in vitro il gene umano dell'ADA integrato in un vettore retrovirale simile a quello descritto nel paragrafo successivo. La durata della correzione del difetto è stata di alcuni mesi, con un graduale ritorno ai livelli iniziali dell'attività enzimatica. Durante tale periodo il difetto T cellulare era stato peraltro in gran parte corretto, il che aveva permesso ai due bambini di uscire dall'isolamento.

Tentativi ancora in corso da parte del gruppo guidato da M. Blaese del NIH, e di quello del S. Raffaele di Milano, consistono attualmente nell'inserimento del costrutto retrovirale in cellule autologhe capaci di una sopravvivenza più lunga. La correzione del difetto genetico nel deficit di ADA è particolarmente facile da un punto di vista clinico per il fatto che il prodotto metabolico dell'adenosina deaminasi è l'inosina, metabolita non tossico, che può essere accumulato all'interno delle cellule senza disturbo funzionale alcuno.

Distrofia muscolare di Duchenne

Emanuela Gussoni, dell'Ist. Neurologico Besta di Milano, è primo autore dell'articolo comparso su Nature che sancisce definitivamente la possibilità di introdurre e far esprimere il gene codificante per la distrofina attraverso il trapianto di mioblasti normali. Sono stati tre i pazienti così trattati, con evidenza di persistenza del trascritto genico a sei mesi dal trapianto in almeno uno di loro (5).

Malattia di Gaucher

È in corso uno studio presso il Children's Hospital di Los Angeles (USA), che ha lo scopo di stabilire la possibilità di trasferire attraverso vettori virali

il gene della glucocerebrosidasi (GC) in cellule staminali midollari. Si vuole, in altri termini, stabilire un modello di terapia genica del Gaucher valido anche per altre malattie genetiche che comportino deficit delle cellule ematopoietiche. Lo studio è per ora sviluppato su topi. È stato costruito un semplice vettore retrovirale (G2) che contiene il DNA complementare al gene umano della GC, sotto il controllo del promotore del virus della leucemia murina di Moloney. Cellule prelevate dal midollo osseo di topi sono state infettate in vitro con tale costrutto retrovirale e ri-inoculate in animali irradiati letalmente e quindi privati delle proprie cellule midollari. Il funzionamento del gene trapiantato è stato seguito negli organi ematopoietici degli animali così trattati per un massimo di 4 mesi successivi all'inoculo.

Lo stesso tipo di vettore retrovirale è stato trapiantato in cellule del midollo ematopoietico prelevate da un paziente con Gaucher. Le cellule ingegnerizzate sono state fatte crescere *in vitro*, ottenendo una completa correzione del difetto genetico nelle cellule midollari. Il problema di garantire una più lunga sopravvivenza delle cellule trapiantate in vivo resta ancora non risolto. Una troppo breve sopravvivenza delle cellule trapiantate col nuovo gene significa che esse non hanno possibilità di replicare nell'organismo ospite se non per periodi di tempo limitati e, cioè, per un numero limitato di cicli cellulari. Ciò ovviamente comporterebbe la necessità di ripetere il trapianto genico più volte nel corso della malattia. Ulteriore problema nasce dal fatto che il metodo utilizzato ha un'efficacia limitata, in quanto la correzione del difetto si limita agli organi ematopoietici.

Emofilia B

Mentre la complessità della struttura e regolazione del gene del Fattore VIII ha per ora impedito la realizzazione di un modello di terapia genica per l'emofilia A, per la emofilia B i progressi sono stati più rilevanti. Il gene umano codificante per il fattore IX è stato espresso e caratterizzato in cellule endoteliali di ratto. Un vettore retrovirale derivato da virus della leucemia murina di Moloney contenente DNA complementare del gene umano codificante per il fattore IX della coagulazione ha messo in grado tali cellule endoteliali di sintetizzare una proteina di 68 kd identica al fattore IX purificato dal plasma fresco umano. Il fattore IX ricombinante aveva la stessa capacità di quello naturale di indurre coagulazione, il che ha dimostrato la capacità delle cellule ospiti di modificare attraverso gamma-carbossilazione la proteina umana, processo essenziale per la sua funzione fisiologica. I risultati ottenuti dimostrano che cellule endoteliali, facilmente accessibili e riproducibili in vitro in gran numero, oltreché capaci di entrare in contatto diretto col sangue circolante, possono rappresentare un sistema efficace di terapia genica somatica per l'emofilia A.

Terapia genica nei tumori

Carcinoma epatocellulare

L'approccio terapeutico utilizzato è stato battezzato col nome di "terapia enzimico/profarmacologica virus-diretta" (*virus directed enzyme/prodrug therapy, VDEPT*). La *VDEPT* sfrutta le differenze trascrizionali tra cellule normali e neoplastiche per pervenire ad una eliminazione selettiva delle cellule maligne. Sono stati costruiti retrovirus difettivi per replicazione che contenevano una timidina kinasi (TK) chimerica del virus della varicella-zoster. La trascrizione del gene della TK veniva regolata in un caso dall' α -proteina associata ad epatoma o, nell'altro, dalla sequenza regolatoria del gene dell'albumina. Utilizzando tali costrutti virali è stato possibile infettare epatociti *in vitro*. La TK era espressa nel primo caso dalle cellule produttrici alfa-feto-proteina, nel secondo invece da cellule produttrici albumina. La TK attiva il profarmaco non tossico 6-metossi purina arabinosilnucleoside (Ara-M) trasformandolo nel metabolita tossico Ara-ATP. Le cellule che esprimevano selettivamente la TK accumulavano Ara-ATP e morivano. È stato dunque possibile nel primo caso uccidere selettivamente le cellule in grado di metabolizzare un pro-farmaco trasformandolo in farmaco citossico. A nostra conoscenza, questo è uno dei primi modelli sperimentali di combinazione della terapia genica con la chemioterapia tradizionale.

Melanoma

Sulla base delle indicazioni cliniche ottenute con l'utilizzo della IL-2 e del TNF, S. Rosenberg e M. Blaese hanno disegnato un modello sperimentale che consentisse una rapida applicazione clinica della terapia genica nel cancro. L'idea fondamentale è quella di reinfondere al soggetto affetto da neoplasia in fase di disseminazione metastatica le sue stesse cellule maligne dopo averle transfettate *in vitro* con il gene della interleuchina 2 e/o quello del TNF. La cellula maligna autologa così modificata ha possibilità di andare a metastatizzare nelle sedi naturali della malattia, accanto alle cellule tumorali autologhe. La presenza dei geni di IL-2 e TNF, obbliga però le cellule maligne ingegnerizzate a liberare tali linfocine nel mezzo circostante. Ciò induce richiamo delle cellule immunocompetenti nel sito tumorale. La flogosi provocata dal rilascio delle due citochine ricombinanti coinvolge le cellule tumorali circostanti e garantisce il raggiungimento nel sito d'azione di concentrazioni efficaci delle due citochine. Tali concentrazioni non sarebbero raggiungibili con la somministrazione sistemica se non a rischio di intollerabili tossicità.

La richiesta di applicazione clinica di tale strategia, dopo le verifiche sperimentali positive sull'animale, ha incontrato non poche difficoltà. Sono state numerose le remore dei diversi comitati scientifici ed etici nel corso del processo di revisione del programma di ricerca. Tuttavia i primi due soggetti in fase finale di malattia sono stati già trattati ed in uno di essi verificata una

regressione parziale delle metastasi polmonari.

Etica e regolamentazione

I primi esperimenti di terapia genica sull'uomo sono in fase di avanzata valutazione, dopo esser stati sottoposti alla scrupolosa revisione da parte di numerosi comitati scientifici ed etici. Il documento conclusivo sviluppato dal RAC (Recombinant DNA Advisory Committee di Washington, USA), stabilisce le basi per la valutazione delle proposte di terapia genica. Il lavoro di tale comitato ha suscitato vive reazioni ed interesse nella pubblica opinione. In linea di massima, e nonostante la maggior attenzione del popolo statunitense allo sviluppo della moderna tecnologia, la gente è apparsa impreparata ad affrontare una terapia genica capace di trasferire il genoma "ingegnerizzato" alla progenie, ma molto più disponibile ad accettare una terapia genica somatica, limitata dunque alla manipolazione genetica di cellule non germinative. A livello internazionale sono stati numerosi i documenti prodotti sul controllo delle tecniche d'ingegneria genetica, soprattutto quando queste vengono applicate a piante ed animali che abbiano un interesse commerciale. La gran parte dei documenti politici più specificamente relativi alla medicina, ammettono l'eticità dell'intervento di terapia genica su cellule somatiche teso a curare malattie altrimenti non dominabili. Assai distanti da conclusioni simili sono invece le posizioni relative alla terapia genica che coinvolga cellule germinative e che quindi modifichi in maniera potenzialmente stabile il genoma umano.

Uno dei documenti più recenti è stato preparato dal Centro per la valutazione dei prodotti biologici e ricerca (CBER) della Food and Drug Administration (FDA) del governo statunitense. Tale documento è stato pubblicato nel novembre 1991 sulla rivista «Human gene therapy» (Mary Ann Liebert Publ, New York). In esso vengono illustrate le regole del processo scientifico e regolamentativo che sono poste alla base di ogni richiesta di sperimentazione. Ritenute troppo rigide da scienziati e ricercatori, tali regole appaiono in prima istanza improntate ad una doverosa prudenza, che scoraggi i facili e costosissimi entusiasmi. La velocità dello sviluppo tecnologico-scientifico appare accelerata rispetto alla possibilità della società di modificare i propri parametri etici e culturali. A seconda di come tale potenziale conflitto saprà evolversi, assisteremo ad una più o meno rapida risoluzione del problema malattie ereditarie che ci metterà in grado di far nascere bambini più sani.

FARMACI DERIVANTI DA DNA RICOMBINANTE

Da circa un decennio è divenuto possibile produrre in larga scala proteine codificate da geni umani. Le tecniche che hanno permesso ciò vengono indicate con il termine omni-comprendivo di biotecnologie. Alla base di essa sta la possibilità d'ibridizzare sequenze di DNA corrispondenti a geni provenienti dalla specie vegetali o animali più varie, inclusa quella umana, con vettori

di espressione virali ed inserire tali geni ibridi in batteri, lieviti o cellule di mammifero. In tal modo è possibile sfruttare la "macchina biochimica" della cellula ospite per fabbricare RNA messaggero corrispondente al gene desiderato. Se esso era umano, diviene così possibile esprimere mRNA umano in cellule di specie lontane. Tale mRNA viene poi tradotto in una proteina del tutto simile o addirittura identica a quella umana.

Proteine così prodotte vengono dette ricombinanti. Esse vengono accumulate nel sovrantante (brodo di coltura) o nel liquido intra-cellulare delle cellule ospiti, coltivate in appositi reattori biologici. La produzione di tali sostanze è divenuta rapidamente tale per qualità e quantità da soddisfare la domanda del mercato farmaceutico. Più recentemente la produzione commerciale di proteine umane utilizzate come farmaci si è avvalsa di tecniche d'ingegneria genetica su animali produttori di latte (ovini, bovini). In breve, almeno tre gruppi di ricercatori hanno dimostrato che pecore e vacche transgeniche possono produrre col proprio latte proteine umane, come il fattore IX o l' α -1-antitripsina, in quantità di grammi per litro e cioè tale da soddisfare la richiesta industriale farmaceutica. Un recente commento a questo ulteriore sviluppo della tecnologia è comparsa sull'autorevole rivista *Science* a firma di A.S. Moffat (*Science* 4.X.1991, vol 254 pag 35).

La tecnologia degli animali transgenici da latte è in fase pre-industriale e nessun prodotto così ottenuto è arrivato alla clinica. Essa tuttavia deve essere tenuta presente come passo successivo e vincente, soprattutto per le probabili maggiori economie del sistema produttivo.

Ritornando a quanto invece è già oggi prodotto farmaceutico, è bene chiarire che attraverso tale "miracolo tecnologico" è possibile utilizzare, per esempio, batteri comuni come la *Escherichia coli*, per produrre insulina umana, l'ormone umano della crescita, gli interferoni α , β e γ , altri tipi di linfocine, fattori di crescita per cellule della cute (cheratinociti), anticorpi mono-specifici "ingegnerizzati" in vario modo e persino molecole ibride non presenti in natura ma, apparentemente, più efficaci delle stesse molecole naturali. Questa tecnologia, per la quale è stato costruito il nome di *ingegneria genetica*, si è fortemente consolidata nell'arco di un periodo assai breve, così da fornire prodotti affidabili per omogeneità, e pertanto proponibili come farmaci per uso umano. Tali farmaci, detti ricombinanti per essere generati attraverso una ricombinazione di sequenze geniche, stanno rapidamente aumentando di numero. Di pari passo, l'interesse che i clinici già nutrono nei loro confronti, va gradatamente crescendo.

Classificazione

per brevità, raggruppiamo qui le varie famiglie di molecole ricombinanti ad attività farmacologica, sotto l'unica denominazione di "bio-farmaci", pur rendendoci conto della genericità di una simile definizione. Una classificazione dei bio-farmaci (tabella 1) la cui conoscenza è utile per il pediatra,

non trova ancora spazio ufficiale nei testi; ne proponiamo quindi una nostra, il cui unico scopo è di orientare il lettore tra quanto già oggi trova sicuro spazio clinico-terapeutico e quanto invece deve a tutti gli effetti essere considerato sperimentale.

Agenti analgesici

L'unico peptide di attuale interesse clinico è la β -endorfina. Stabile per 4-6 ore, non passa la barriera emato-encefalica. Il suo uso clinico è limitato al trattamento antalgico intratecale nel bambino terminale. Conserva gli effetti sul sistema cardio-vascolare e respiratorio propri della morfina. Sono in sperimentazione analoghi peptidici modificati somministrabili per spray nasale. Il composto è molto efficace, ma ancora sperimentale e pertanto limitato a centri di ricerca clinica. È prodotto da Amgen e Mitsubishi Chemical.

Agenti anti-anemici

Eritropoietina (EPO)

Glico-proteina in vettore albuminico iniettabile endovena. Si utilizza per il controllo dell'anemia nel bambino dializzato. La possibilità di utilizzare il farmaco in soggetti con anemia aplastica, leucosi o anemia emolitica severa, trasfusione dipendente, è stata prospettata, anche nel caso che i livelli dell'EPO naturale siano $> 500U$ per litro. In tali casi tuttavia i dosaggi dovrebbero essere di circa 10 volte maggiori rispetto a quelli utilizzati nell'anemia del dializzato, con costi elevati.

Figura 1 - Schema di produzione di proteine umane ricombinanti tramite ingegneria genetica su *E.coli*

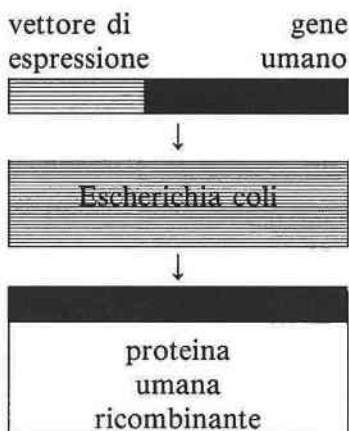


Tabella 1 - Classificazione dei farmaci derivati da DNA umano ricombinante

-
- 1. Agenti analgesici
 - 2. Agenti antianemici
 - 3. Agenti anti-neoplastici
 - 4. Citochine attive su sistema immuno-ematopoietico
 - 5. Agenti anti-infiammatori
 - 6. Agenti anti-trombotici e trombolitici
 - 7. Agenti anti-biotici e anti-virali
 - 8. Fattori plasmatici e della coagulazione
 - 9. Regolatori del metabolismo del calcio
 - 10. Agenti attivi sull'apparato cardio-vascolare
 - 11. Agenti fibrinolitici
 - 12. Ormoni della crescita
 - 13. Agenti anti-diabetici
 - 14. Agenti attivi sul sistema muscolo-scheletrico
 - 15. Agenti attivi sul sistema respiratorio
 - 16. Fattori di riparazione di ulcere e ferite
-

Un altro utilizzo prospettato sarebbe quello della somministrazione prima di interventi chirurgici complessi, per favorire l'autodonazione di sangue e l'autotrasfusione.

Un recente articolo di De Marchi e coll., comparso sul *New Engl J. of Med.* (6), propone l'utilizzo dell'EPO ricombinante nel controllo del prurito del paziente in dialisi. Per quanto singolare questa osservazione possa apparire, il lavoro citato mostra che esiste una correlazione precisa tra livelli plasmatici dell'istamina e controllo del prurito. L'EPO agisce a dosi anche molto più basse rispetto a quelle utilizzate per il controllo dell'anemia (18U/Kg \times 3 volte alla settimana).

In Italia il composto è registrato col nome di Eprex e commercializzato dalla Cilag. Sono tuttavia numerose le ditte farmaceutiche detentrici di prodotti analoghi, ivi compresa Amgen ed Hoechst.

Notizie dettagliate sul farmaco sono riportate sul Repertorio Farmaceutico Italiano ed. 1991 alla pagina A-534.

Agenti anti-neoplastici

Interferone- α umano ricombinante

L'efficacia anti-neoplastica è stata dimostrata in linfomi non Hodgkin, leucemia a cellule capellute, leucemia mieloide cronica, sarcoma di Kaposi in corso di AIDS, melanoma. L'efficacia in bambini o comunque in soggetti sotto i 18 anni di età è ancora in fase di valutazione. È tuttavia rilevante l'attività del composto nella Istiocitosi. Il farmaco è normalmente utilizzato in

ambito ospedaliero, per la frequente comparsa di effetti collaterali quali febbre, cefalea ed altri sintomi simil-influenzali. È anche utilizzato nelle epatiti croniche ed in quelle non-A non-B (vedi oltre).

Il prodotto registrato in Italia ha il nome commerciale di Roferon ed è distribuito dalla Roche su licenza Genentech. Notizie dettagliate sul farmaco sono riportate sul Repertorio Farmaceutico Italiano ed. 991 alla pagina A-1354. Non esistono altre preparazioni commerciali ricombinanti al di là del γ -Interferone (Genentech), registrato negli Stati Uniti per profilassi e trattamento delle complicanze infettive della CGD (Malattia granulomatosa cronica), ma non come anti-neoplastico. Le dosi alle quali il γ -Interferone sviluppa attività anti-tumorale sono infatti molto elevate e comportano discreta tossicità. I diritti commerciali per l'Europa sono stati acquisiti da Boehringer Ingelheim, che non lo ha ancora registrato in Italia. Sono in commercio in Italia un altro interferone- α d'origine estrattiva, registrato dalla Wellcome (Wellferon) ed un interferone β (Frone, Serono) purificato da sovrannatante di fibroblasti umani. Entrambi i prodotti non hanno le caratteristiche di omogeneità dei composti ricombinanti. In particolare il Welleferon sarebbe composto da 22 sottotipi di interferone d'origine leucocitaria. Il suo indirizzo è oggi limitato alla forma cronica di epatite.

Interleuchina-2 umana ricombinante

È un fattore di crescita di linfociti T, ha capacità di attivare una risposta immunitaria di tipo citotossico contro cellule neoplastiche. Il farmaco ha superato la sperimentazione clinica ed è commercializzato in Italia dalla Euro-Cetus col nome di Proleukin. Le esperienze sul trattamento di tumori pediatrici sono ridottissime e limitate ad alcuni centri statunitensi ed europei. Nel 1991 è stato avviato uno studio specifico a Lione su pazienti non altrimenti trattabili, in recidiva di neuroblastoma. I risultati clinici in pediatria sono per ora deludenti.

Interleuchina 3 umana ricombinante

È un fattore di crescita delle cellule staminali midollari umane, capace di indurre rigenerazione delle riserve midollari dopo dosi tossiche di radiazioni ionizzanti o farmaci alchilanti. Il brevetto è stato sviluppato da Genetics Institute, DNA-X ed Immunex in competizione con Biogen. Partners commerciali sono rispettivamente Sandoz, Beringwerke e Schering. L'esperienza in pediatria è limitatissima, ma molto promettente in emato-oncologia.

Tumor Necrosis Factor (TNF) e Linfotossina (LT)

Sono linfocine tra loro correlate. La loro attività anti-tumorale si sviluppa a livello loco-regionale. Per ottenere concentrazioni attive su una neoplasia diffusa o localizzata, si arriva a dosi troppo vicine a quelle capaci di dare shock endotossinico e coagulazione intravascolare disseminata da necrosi endoteliale. Non esiste esperienza clinica nel bambino. Nell'adulto, dopo i primi casi di decesso in fase I di sperimentazione, l'utilizzo clinico di questi potenti agenti anti-tumorali sta conoscendo una fase di revisione dei dati e di riflessione.

Tabella 2 - Esempi di proteine ricombinanti che hanno ottenuto l'approvazione per l'uso terapeutico umano nei vari paesi del mondo.

<i>Proteina</i>	<i>Industria produttrice</i>	<i>Applicazioni cliniche accertate attraverso sperimentazioni cliniche controllate</i>
AAT (α 1 anti-tripsina)	Zymo Genetics	Enfisema da deficit congenito di α 1AT
ANP (atrial natriuretic peptide)	Monsanto	Insufficienza renale
G-CSF (vedi testo)	Amgen	Leucopenia
GM-CSF (vedi testo)	Sandoz, Schering, Behringwerke, Immunex	Leucopenia
EGF (<i>epidermal growth factor</i>)	Chiron Johnson & Johnson	Riparazione ferite, ustioni
EPO (eritropoietina)	Amgen, Boehringer Mannheim	Anemia nel dializzato
Fattore VIII	Baxter Travenol	Emofilia
HGH (<i>human growth hormon</i>)	Genentech, Eli Lilly	Nanismo ipofisario, S. di Turner, ustioni, AIDS.
GRF (<i>growth hormon releasing factor</i>)	Sanofi	Deficit ipofisario, S. di Turner, bassa statura, deficit di hGH.
Interferon α 1	Amgen	Anti-tumorale; anti-virale
Interferon α 2A	Genentech, Roche	Antitumorale, Epatite B, AIDS, infezioni virali
Interferon α 2B	Schering	Antitumorale antivirale
Interferon α 2C	Boeringer Ingelheim	Antitumorale antivirale
Interferon α 2D	Genentech	Antitumorale antiherpes
Interferon β	Cetus	Antitumorale antivirale
Interferon γ	Biogen, Genentech Baxter Travenol, Boeringer Ingelheim	Antitumorale antivirale, profilassi complicanze infettive in CGD, artrite
IGF-1 (Insulin growth factor-1)	Ciba Geigy	Diabete, osteoporosi
IL-2 (Interleuchina 2)	Eurocetus, Amgen Johnson & Johnson, Glaxo, Roche	Antitumorale
IL-4 (Interleuchina 4)	Eastman Kodak	Adiuvante antitumorale
Insulina	Eli Lilly	Diabete insulino-dipendente (anche per somministrazione endo-nasale)
Pro-insulina	Univ. di Toronto	Osteoporosi
SOD (superossido dismutasi)	Bristol Meyers, Chiron	Trapianto d'organo, danno da riperfusione, ustioni, riperfusione post-chirurgica, ischemia cardiaca
TNF (<i>tumor necrosis factor</i>)	Cetus, Genentech Boeringer Ingelheim	Antitumorale
TPA (tissue plasminogen activator)	Genentech Boeringer Ingelheim, Wellcome, Genetic Institute	Infarto del miocardio, embolia polmonare, trombosi arteriosa e venosa profonda
Pro-UK (pro-urokinasi)	Sandoz, Genentech	Infarto del miocardio, trombosi arteriosa e venosa, flebite.

CFs

Citochine attive sul sistema immuno-ematopoietico

Si tratta di una famiglia di molecole il cui spazio clinico in pediatria è soprattutto garantito, per ora, dalla loro capacità di ridurre la tossicità midollare indotta dai farmaci anti-tumorali. Tuttavia, proprio per la loro capacità di mettere prontamente a disposizione dell'organismo cellule mature della serie granulocito-macrofagica, è in fase di sperimentazione un loro utilizzo clinico in stati di deficit immunitario, ipo-aplasia midollare, granulocitopenia ciclica familiare e, perfino, in casi selezionati di malattie infettive. Noti in letteratura come rCSF (recombinant colony stimulating factors), per la loro capacità d'indurre la crescita di cellule midollari *in vitro*, sotto forma di colonie, sono oggi presenti in clinica con nomi diversi, quali *filgrastim* (rG-CSF) o *sargramostin* (rGM-CSF).

Oltre al multi-CSF o interleuchina3 (IL3), già citata nel paragrafo precedente, sono disponibili il GM-CSF, il G-CSF e M-CSF.

Tutti questi fattori sono in grado di controllare proliferazione, sopravvivenza e maturazione funzionale di granulociti e monociti e dei loro precursori. Da soli o in combinazione con interleuchina 1 (IL-1), IL-4, IL-5 ed eritropietina regolano anche la produzione di eosinofili, eritrociti e mast-cellule.

In linea di massima, il bambino è più sensibile alla somministrazione dei CSF, rispetto all'adulto.

La posologia di G-CSF e GM-CSF deve dunque ancora essere messa a punto, anche in base alla malattia di base. Leucocitosi ed ipereosinofilia sono normalmente controllabili con la semplice riduzione o sospensione del prodotto e raramente rappresentano un pericolo per il paziente.

Agenti anti-infiammatori

In questo gruppo sono comprese proteine ricombinanti sviluppate per il loro potenziale uso del trattamento di malattie infiammatorie croniche, oppure di analoghi strutturali di linfocine naturali, come la interleuchina-1, capaci di competere per il sito di legame e funzionare da antagonisti. Sono molti i composti citabili, quasi tutti però allo stato di sperimentazione clinica iniziale. Tra essi ricordiamo solo brevemente due anti-infiammatori naturali, la *superossido-dismutasi (SOD)* e l'*inibitore tissutale delle metallo-proteinasi (TIMP)*.

SOD superossido-dismutasi

È un enzima presente nel siero umano normale, che ha il compito di neutralizzare i radicali O_2 liberati dai fagociti durante l'infiammazione, in risposta a diversi stimoli, come TNF ed IL-6 o a causa della riperfusione di tessuto ischemico, come conseguenza del metabolismo dell'ipoxantina.

La SOD è stata utilizzata nell'osteoartrite tramite inoculo intra-articolare con evidenze di rilievo nel controllo del dolore e della lesione funzionale. Non

esistono dati in letteratura sull'utilizzo della SOD nel bambino.

TIMP, inibitore tissutale delle metallo-proteinasi

È un inibitore naturale delle collagenasi utilizzabile per il controllo dell'artrite reumatoide. Esiste una formula somministrabile per os ed una parenterale somministrabile per via intra-articolare. Il farmaco è in fase sperimentale in tutte quelle forme che comportano attivazione delle collagenasi, come appunto artrite reumatoide, osteoartriti, epidermolisi bollosa, tumori metastatici, lesioni corneali, patologia periodontale. Non sono noti studi clinici condotti sul bambino.

Tabella 3 - Alcune delle citochine ricombinanti utilizzate in clinica pediatrica come fattori attivi sul sistema immuno-ematopoietico

<i>Prodotto</i> ®	Ditta produttrice	<i>Nome scientifico</i>	Cellula bersaglio	<i>Effetto clinico</i>
Leukine sargramostim	Immunex	rGM-CSF	precursori GM	Leucocitosi neutrofila, eosinofilia, monocitosi
Prokine sargramostim	Hoechst-Roussel	rGM-CSF	precursori GM	Leucocitosi neutrofila, eosinofilia, monocitosi
Molgramostim	Shëring-Sandoz	rGM-CSF	precursori GM	Leucocitosi neutrofila, esiosinofilia, monocitosi
Neupogen filgrastim	Amgen-Roche	rG-CSF	precursore G	Neutrofilia

Legenda. G: granulocitario. M: monocito-macrofagico. GM: granulocito-macrofagico. rCSF: colony stimulating factor ricombinante.

Agenti anti-trombotici e trombolitici

Si tratta di proteine ricombinanti ad attività anti-coagulante o trombolitica, il cui utilizzo nel bambino è molto limitato. Essi possono trovare tuttavia indicazione in forme tipicamente pediatriche, quali complicanze cardio-chirurgiche intra e post-operatorie, la sindrome di Budd-Chiari, la sindrome di Kawasaki etc. Tra tali fattori sono da ricordare: La *proteina C*, utilizzabile nelle diatesi trombofiliche da deficit congenito o nella coagulazione intravascolare disseminata (nessuna esperienza clinica in pediatria); la *proteina S*, prodotta dalle cellule endoteliali con lo scopo di attivare la proteina C in modo da consentire a questa di inibire il fattore V e VIII della coagulazione. Non sono documentati studi clinici in pediatria.

Agenti antibiofici ed antivirali

Antibiotici

Sostanze naturali prodotte dai fagociti e genericamente chiamate defen-sine, sono in grado di uccidere i microorganismi fagocitati, collaborando con il perossido di idrogeno (H_2O_2) ed i vari enzimi lisosomiali. Nessuna di tali sostanze naturali è ad oggi disponibile in clinica, tuttavia il fattore battericida derivato dai granuli azzurrofilo dei fagociti umani (*ADBF* o *azurophil derived bactericidal factor*) è stato prodotto come composto ricombinante).

La sua attività si sviluppa contro Gram + e Gram-, ma anche contro certi funghi. L'industria farmaceutica produttrice è la Searle (Monsanto) che ha acquisito i diritti di sviluppo dalla Cornell University di New York.

Antivirali

Sono numerosi (vedi tabella 2) i farmaci ricombinanti ad attività anti-virale all'interno della famiglia degli interferoni.

Fibrinolitici

La tabella 4 elenca i più interessanti composti biologici dotati di attività fibrinolitica molti dei quali già largamente in uso in clinica. L'unico tra essi derivato da DNA umano ricombinante è il TPA (nome commerciale in Italia Actilyse). Il composto deve essere somministrato unicamente endovena, in ambiente ospedaliero ed in presenza di un'accertata ostruzione trombotica, ben più rara nel bambino rispetto all'adulto (per esempio S. di Kawasaki, casi post-chirurgici, etc.).

La dose da somministrare non deve superare i 1,25 mg/Kg in 3 ore (dose d'attacco) e poi deve essere successivamente monitorata in rapporto allo stato della coagulazione. Dosi di 150 mg non dovrebbero mai essere raggiunte, essendosi dimostrate capaci d'indurre emorragia intracranica.

Deve essere tenuto presente che sicurezza ed efficacia del TPA nei bambini non sono ancora dimostrate con chiarezza definitiva.

Tabella 4 - Agenti fibrinolitici

<i>Agente fibrinolitico</i>	<i>Compagnia farmaceutica</i>	<i>Nome commerciale</i>	<i>Preparazione farmaceutica</i>	<i>Utilizzo clinico</i>
Streptokinasi	(st. Boeringh s.p.a.)	Streptase	estratto da colture di Streptococcus β -emolitico, liofilo	stabilizzato
Attivatore tissutale del plasminogeno (TPA)	(Boeringer Ingelheim)	Actilyse	flac. liofil TPA umano ricombinante	stabilizzato
Urokinasi	Alfa-fWasserman Gruppo Lepetit Sero	Alfakinasi Persolv Ukidan	estratto liofilo da urina umana	stabilizzato

Fattori della coagulazione

Antitrombina III

È uno dei più importanti inibitori fisiologici della coagulazione. Una terapia sostitutiva si è rivelata efficace in pochi casi di diatesi trombofilica da deficit congenito. Il prodotto utilizzato è estrattivo, mentre non è ancora disponibile il prodotto ricombinante, che tuttavia è stato sviluppato a livello sperimentale.

Fattore VII

Detto anche proconvertina, è utilizzato sotto forma di concentrato derivato da plasma di donatori. Esiste in Fattore VII attivato, brevettato nel 1984, (US patent n° 4,456,591). Non esiste il prodotto ricombinante.

Fattore VIII

La sperimentazione clinica col prodotto ricombinante è stata avviata nel 1989-90. Ci sono notizie sul primo paziente emofilico trattato a Chapel Hill in North Carolina con un dosaggio di 0.2 mg die e risultati apparentemente soddisfacenti.

Fattore IX

Sono numerose le sperimentazioni cliniche attuate col prodotto estrattivo. Il prodotto ricombinante esiste già ma non è stato ancora sperimentato clinicamente.

Agenti attivi sull'apparato cardio-vascolare

Atrial Natriuretic Factor (ANF)

È un peptide ad attività ormonale rilasciato dal cuore che agisce come potente vasodilatatore con potente attività diuretica e natriuretica. Ne sono state prodotte alcune varietà sia con sistemi di sintesi che biotecnologici. Le industrie detentrici di brevetti specifici sono americane, come la Auriculin e la California Biotechnology. I prodotti sono stati testati in pazienti adulti con cardiopatia congestizia, dove è stato dimostrato che l'ANF aumenta la gittata cardiaca e la secrezione renale di acqua e sodio, migliorando la funzione renale. Esiste anche una preparazione per spray nasale. Non è disponibile in Italia nessuna forma di ANF.

Superossido-dismutasi (SOD)

Come detto nel paragrafo relativo agli agenti anti-infiammatori, è un enzima capace di rimuovere i metaboliti dell'ossigeno generati in corso di ischemia o flogosi. Esiste come proteina ricombinante ed è stata testata nel rigetto di trapianti d'organo, compreso il rene, nella pancreatite e nella cardiocirurgia. Non è disponibile in Italia.

Agenti anti-diabetici

Insulina

L'insulina umana da DNA ricombinante (tabella 5) è già in uso anche in Italia da qualche anno. Le conclusioni principali relative all'utilizzo del prodotto ricombinante umano sono che esso sarebbe assorbito un po' più velocemente dell'estratto d'origine porcina essendo inoltre meno antigenico delle preparazioni porcina e bovina. In adulti non pre-trattati la percentuale di coloro che avevano sviluppato anticorpi anti-insulina è stata del 44% dopo 12 mesi di trattamento in confronto a 60% di coloro che erano stati trattati con insulina porcina. Bambini con diabete mellito di tipo 1 hanno anch'essi mostrato una minore propensione a sviluppare anticorpi circolanti anti-insulina dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento col prodotto ricombinante umano.

I preparati di origine umana sarebbero inoltre utili nei casi di lipoatrofia causata da insulina. Infine, per completezza, è bene ricordare che sono state prodotte alcune formulazioni somministrabili per spray nasale, che restano tuttavia a livello sperimentale. Esiste in tal senso un progetto della Farmitalia Carlo Erba.

Tabella 5 - Insuline umane da DNA ricombinante

<i>Insulina ricombinante</i>	<i>Compagnia farmaceutica</i>	<i>Nome commerciale</i>	<i>Preparazione farmaceutica</i>
Insulina umana monocomponente da DNA ricombinante in soluzione; Zinco insulina umana ricombinante da monocomponente in soluzione	Novo Nordisk Farmaceutici s.r.l.	Actraphane HM	Sospensione iniettabile
Insulina umana monocomponente da DNA ricombinante in soluzione	Novo Nordisk Farmaceutici s.r.l.	Actrapid HM	Soluzione iniettabile
Zinco-insulina umana da DNA ricombinante	Laboratori Guidotti	Bioinsulin I Isofano 40U/ml 100U/ml	Sospensione sterile iniettabile
Zinco-insulina umana da DNA ricombinante	Laboratori Guidotti	Bioinsulin R regolare 40U/ml 100U/ml	Sospensione sterile iniettabile
Zinco-insulina umana da DNA ricombinante	Eli Lilly	Humulin I Isofano 40U/ml 100U/ml	Sospensione sterile iniettabile
Zinco-insulina umana da DNA ricombinante	Eli Lilly	Humulin R regolare 40U/ml 100U/ml	Sospensione sterile iniettabile
Zinco-insulina umana da DNA ricombinante	Eli Lilly	Humulin U ultralenta 40U/ml 100U/ml	Sospensione sterile iniettabile
Zinco-insulina umana da DNA ricombinante	Novo Nordisk farmaceutici s.r.l.	Protaphane HM	Insulina isofano sospensione iniettabile

Ormoni della crescita

L'ormone della crescita umano (*hGH*) preparato per biosintesi rappresenta ormai un prodotto di consolidato utilizzo clinico in pediatria.

L'utilizzo clinico nei deficit staturali con evidenza diagnostica certa di ipopituitarismo (nanismo ipofisario) è sottoposto a controllo da parte degli enti locali (Regioni, province di Trento e Bolzano). La dose settimanale dell'ormone deve essere individualizzata e definita in un centro provvisto di esperienza specifica.

Altri utilizzi sono in fase di ricerca e sperimentazione. Tra questi osteoporosi, riparazione di ferite, fratture patologiche dell'osso, ustioni, S. di Turner, insufficienza renale cronica ed in ultimo AIDS pediatrico.

Nell'AIDS pediatrico, il razionale terapeutico si basa sul controllo della cachessia e sulla capacità del *hGH* di indurre risalita dei linfociti CD4 positivi, osservata in topi nudi SCID ricostituiti con midollo e timo umani ed in pochi bambini trattati presso la Pediatric Branch del National Cancer Institute a Bethesda.

Tabella 6 - Preparazioni di ormone umano della crescita derivato da DNA ricombinante

<i>Ormone ricombinante</i>	<i>Compagnia farmaceutica</i>	<i>Nome commerciale</i>	<i>Preparazione farmaceutica</i>	<i>Posologia</i>
Ormone umano somatotropo biosintetico da DNA ricombinante	Pierrel	Genotropin	flac liofilo 4 U1 + fl solvente 1ml	0,5-0,7 UI/Kg/sett.
Ormone umano somatotropo da DNA ricombinante in E.coli	Eli Lilly	Humatrope	flac liofilo 4 U1 + fl solvente	0,48 UI/Kg/settimana
Ormone umano somatotropo da DNA ricombinante senza metonina, da cellule murine trasformate	Ares Serono	Saizen	flac liofilo 4 U1 + fl solvente	0,6 UI/Kg/settimana

Agenti attivi sul sistema muscolo-scheletrico

Si tratta di molecole capaci di rigenerare osso e cartilagine. Molte sono state clonate ed espresse in E.coli o cellule di mammifero. Nessuna è arrivata alla diffusione clinica. Tra essi possono essere ricordati un fattore che stimola la formazione di collagene nell'osso, il Bone derived growth factor ed un fattore inducente la proliferazione e differenziazione di cartilagine, il Cartilage-inducing factor, rivelatosi pressoché identico al Transforming growth factor beta. Le ditte maggiormente coinvolte nello sviluppo di tali proteine sono la California Biotechnology e la Collagen Corporation. Come riportato in tabella 5 l'Insulin growth factor I (IGF-1) e la pro-insulina sono state testate nella osteoporosi con qualche successo. IGF-1 tuttavia non è un fattore di crescita specifico per l'osso.

Agenti attivi sul sistema respiratorio

Questa sezione è relativa alle proteine ricombinanti sviluppate per il loro potenziale utilizzo nei disordini respiratori.

α -1-antitripsina (AAT)

È il principale inibitore della elastasi neutrofila, una protasi rilasciata durante la flogosi capace di distruggere la parete alveolare. Bambini con deficit genetico della AAT sviluppano enfisema ed epatopatia. La somministrazione di AAT in volontari adulti con deficit congenito ed enfisema ha dimostrato di essere efficace e non pericolosa. Esiste un prodotto approvato per uso clinico in USA e denominato Prolastin, specificamente registrato per il trattamento del deficit da AAT. Il prodotto è sviluppato da Cutter Biological. Altre compagnie detentrici di brevetti relativi ad AAT ricombinante (Bayer, Genentec, Ciba) non hanno portato lo sviluppo alla clinica, altre ancora hanno dichiarato per il rapporto lo stato di "farmaco orfano", in relazione all'inedeguatezza del mercato potenziale in rapporto ai costi di produzione ed investimento.

Surfactant

Esistono già oggi preparazioni utilizzate nei centri di terapia intensiva per neonati prematuri. Esse tuttavia sono d'origine estrattiva. Vengono preparati da polmone di bovino (Survanta, Boeringer) o suino, (Cursurf, Chiesi). La proteina ricombinante umana è stata prodotta dalla Abbott e dalla California Biotechnology, ma non è ancora disponibile.

Fattori di riparazione di ulcere e ferite

Un certo numero di proteina naturali si sono dimostrate capaci di stimolare una rapida crescita di tessuti danneggiati. Tra questi ricordiamo l'Epidermal Growth Factor (EGF), il fibroblast growth factor (FGF), il transforming growth factor β etc. L'EGF è il prodotto più maturo; l'industria detentrici del know-how tecnologico è soprattutto Chiron, che ha siglato un accordo con Johnson & Johnson per lo sviluppo commerciale.

Conclusioni

Le biotecnologie hanno prodotto nell'industria farmaceutica mondiale una rivoluzione culturale, tecnologica ed organizzativo-gestionale paragonabile solo a quella generata dallo sviluppo della moderna informatica. Colossi multinazionali si sono visti affiancare su mercati potenzialmente rilevanti da iniziative di pochi ed agguerriti ricercatori, maturate in pochi anni sino a vere e proprie imprese industriali. Nella maggior parte dei casi di tali iniziative hanno generato prodotti totalmente innovativi, il cui sviluppo si è realizzato solo quando è stato concluso un accordo commerciale con le multinazionali del farmaco, le uniche a disporre dei capitoli necessari allo sviluppo clinico

dei prodotti biotecnologici. In altri casi, frequenti, le stesse multinazionali hanno rilevato il pacchetto azionario di maggioranza, acquisendo le nuove aziende all'interno del proprio gruppo. La situazione brevettuale ha generato un'intensa conflittualità. Molte delle compagnie biotecnologiche sono coinvolte in contenziosi di lunga durata. È probabile che tale situazione verrà gradatamente a correggersi man mano che la trasformazione industriale della direzione biotecnologica sarà fatto più consolidato ed il ruolo e la forza dei brevetti biotecnologici saranno più chiaramente definiti. In Italia tutto è arrivato in ritardo e, forse per questo, la situazione attualmente appare più facile. Il mondo scientifico, finanziario e, più in generale, quello politico-sociale, si muovono verso il raggiungimento dei nuovi obiettivi biotecnologici con lentezza. Sicuramente ciò, salvo recuperi derivati dalla creatività italiana, avrà un costo medico ed economico non di scarso rilievo.

Quali vantaggi e svantaggi avrà il pediatra da tutto ciò? I vantaggi appaiono ovvi. Disporre di molecole naturali d'origine umana per il trattamento sostitutivo di malattie genetiche, il controllo di tumori e leucemie, la cura di malattie virali o batteriche. Gli svantaggi, se di ciò si può parlare, sono quelli che una rivoluzione scientifica come questa porterà alla gestione clinica delle diverse terapie, che sarà caratterizzata da una fase di transizione nella quale i nuovi biofarmaci, tutti ad alto costo, si affiancheranno ai farmaci tradizionali creando, anche sotto la spinta di ragioni commerciali, difficoltà nell'oculatezza delle singole scelte e necessità di costante aggiornamento.

BIBLIOGRAFIA

a) Gene therapy

- 1) WN Kelley, *Gene therapy in humans. A new era begins*. Annals Internal Medicine 114:8 (aprile 1991).
- 2) L. Walters, *Human gene therapy-Ethics and Public Policy*. Human gene therapy 2:2 (sum 1991).
- 3) DB Khon et al., *Toward gene therapy for Gaucher disease*. Human gene therapy 2:2 (sum 1991).
- 4) MA Vega, *Prospects for homologous recombination in human gene therapy*. Human genetics 87, 3, (luglio 1991).
- 5) BE Huber et al. *Gene therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. An innovative approach to cancer therapy*. PNAS 88, 18 (settembre 1991).
- 6) Gussoni E., Pavlath GK, Blau HM, et al, *Normal dystrophin transcripts detected in Duchenne muscular dystrophy patients after myoblast transplantation* Nature, 356, 435, 2 aprile 1992.

b) Farmaci Ricombinanti

- 1) Copey DN, Dalnetto SYJ, *Genetically engineered human therapeutic drugs* McMillan Publisher Ltd, Londra, 1989.
- 2) Program Issue APS-SPR, *Editoriale*, Pediatric Research Vol 29 part 2 april 1991.
- 3) C. Spalla *Il progresso delle biotecnologie in Italia (Scienza, finanza, società e industria verso i nuovi obiettivi)*. C.E.A. - C.Ed. Ambrosiana, Milano, 1992.
- 6) De Marchi S., Cecchin E., et al., *Relief of pruritus and decreases in plasma istamine concentrations during erythro-poietin therapy in patients with uremia*. New Engl J. Med, 326, 969, 9 aprile 1992.

PREVENTION AND TREATMENT OF END STAGE RENAL FAILURE IN EUROPEAN CHILDREN

T.L. CHAMBERS

*Consultant Paediatrician and Paediatric Nephrologist, Southmead Hospital - Bristol
Clinical Lecturer in Child Health, University of Bristol*

Introduction

I work at Bristol some 200 kilometres west of London on the border with Wales.

My first slide is of a portrait of Dr Richard Bright who worked in London in the 18th century. At Guy's Hospital he established a reputation for kidney disease and the clinical classification of glomerulonephritis hence the name Bright's disease. As you will see Bright's disease makes a major contribution to end stage renal failure in children so it is appropriate I show a slide of him - also because he was born and brought up in and around the city of Bristol.

Prevention of end stage renal failure in children

Before we consider preventative measures in some detail we need to answer a few questions about end stage renal failure. First, what is it? One definition is "permanent reduction in renal function severe enough to cause uncompensatable chemical unbalance, symptoms of that imbalance or both". In other words sufficient functioning kidney tissue has been destroyed to cause symptoms and threaten life and which without further treatment would lead to the death of the patient. We might briefly consider also the definition of a child. The Confederation of European Specialists in Paediatrics — the monospecialty paediatric group of the European Commission — defines paediatrics as care of the human being up until the end of growth and development. In the United Kingdom paediatricians treat children up until the age of 16 but increasingly are looking after older patients when they have provided care for a chronic condition throughout the teens. End stage renal failure is one example.

We next have to consider what causes end stage renal failure. There is a large number but they fall into three main categories: first glomerulonephritis and the haemolytic uraemic syndrome accounting for about 35% of cases. Second, congenital malformations accounting for about a 30% and third, chronic pyelonephritis — and by this I mean small kidneys perhaps with reflux and a history of urinary tract infections. An alternative name for this is reflux nephropathy again causing about 30% of ESRF. Many single disease may cause end stage renal failure but they are too small in number to classify.

We need to consider how common end stage renal failure is in children.

It is sometimes difficult to be certain that one is ascertaining all cases in order to be able to derive an incidence. However in Western Europe I think virtually all children with end stage are seen by paediatric nephrologists and therefore the reporting data is reasonably accurate. It is estimated that approximately two children per million population per year will develop end stage renal failure. This gives us roughly 100 cases per year in the United Kingdom and a similar number in Italy. This does not give a truly accurate guide to the requirement for facilities since some of those will not be suitable for treatment.

Let us consider the cost of end stage renal failure. Dialysis is expensive — the United Kingdom estimate is the cost of a reasonable sized estate car — perhaps 22 million lire per year. More important than this is the humanitarian cost to children and their families. Clearly any methods we have to prevent end stage renal failure would be worthwhile. The preventative strategies are as follows:

Primary prevention which is preventing renal disease before it begins.

Secondary prevention, screening for and treating symptomatic renal disease.

Tertiary prevention, reducing the disabling effects of the renal disease and end stage renal failure.

Let us consider primary prevention, in order to prevent renal disease happening then we have to know what causes it and have some reasonable means of intervening to stop it happening. Two examples would be genetic counselling which might allow families to prevent the birth of children with polycystic kidney disease and improved hygienic measures reducing the risk of epidemics and therefore the haemolytic uraemic syndrome.

Secondary prevention might include antenatal diagnosis to detect congenital malformations and thereby allow their prompt treatment at birth to prevent worsening renal disease or alternatively termination of pregnancy. Screening for asymptomatic renal disease is not very profitable. Screening can be done for urinary tract infection, hypertension and proteinuria and haematuria but the effort and cost involved in screening populations of children is not justified because so few cases are detected. One selected group that might be worth studying are families where one child has vesicoureteric reflux.

Tertiary prevention means meticulous treatment of chronic renal failure to try and delay the onset of end stage renal failure. Once it happens then renal replacement therapy might be regarded as a tertiary measure to restore health and well being. We must not forget the important aspect of tertiary prevention concerning psycho-social problems both of the child and its family in a chronic and disabling condition.

In summary the possibilities for preventing end stage renal failure are really rather small. Tertiary prevention has quite a lot to offer, secondary prevention less so but primary prevention little if anything.

Treatment of end stage renal failure

The standard treatment in children is renal transplant — from a live donor or cadaver. Unless a live donor is used (and there are considerable ethical reservations about so doing now) it is unlikely that the onset of end stage renal failure can be timed to coincide with the availability of a donor kidney.

This means that a period of dialysis will need to be undertaken. If a transplant should fail for technical or immunological reasons then the child will need to return to dialysis. A small number of children will die from their renal disease either because they were for some reason not suitable for treatment in the first place or because of complications of treatment or withdrawal of medical therapy when the outlook becomes hopeless.

Renal insufficiency results in many metabolic and physiological consequences ranging from uraemia to psychological. Correction of these is possible before end stage renal failure occurs and correction of some such as hypertension might delay the onset of ESRF. The use of low protein diets, lipid lowering agents and so forth which have been advocated in adults with chronic renal failure have not really found their place in childhood practice.

Once the child has entered ESRF then we have to consider how dialysis and transplantation might be organised for this very small number of children.

Paediatric nephrology services have developed slowly but steadily in the UK as in the rest of Europe. Although most of my talk is based upon the UK experience similar developments have occurred in Europe.

In the late 1960s a few children were treated in adults units and in the 1970s paediatric nephrology started to be appointed and children over the age of five years were treated in children's units. In the 1980s infants started to be treated with chronic renal failure and local services were developed with regional support — the shared care concept. The 1990s have seen neonatal ESRF being treated and the challenge of grown-up renal patients is being considered. These grown-up renal patients are unique in that they would have died but for renal failure treatment and so they are examples of new diseases. We have to consider who should treat them, when and where they should be transferred and at what age. We also need to remember that doctors dealing with adults may not have encountered these sorts of diseases.

Let us now consider the case for having paediatric nephrology centres for dialysis and transplantation. In the 1970s and 80s research showed that children were more likely to be treated successfully if they were treated in children's units. This was not only shown for psychological and emotional well being but also for actual survival and quality of life. This is particularly true of course when infants are concerned but it applies equally to older children who need the fully integrated skills of an end stage renal failure service for children — the paediatric nephrologist, nurses, dietitian, psychologist and social worker. With so few children being treated in the United Kingdom we have developed a system of 11 centres which specialise in the care of ESRF

in childhood. They are scattered around the United Kingdom in the centres of population. In the South West of England where I come from we have a particularly geographical problem in that many children live 300 to 400 kilometres from the regional centre. We have solved this by some degree by making their visits to the centre as infrequent as possible and by the paediatric nephrologist visiting hospitals in the region to see their patients as close to home as possible. This means that the unique medical system in the UK is adapted to serve the needs of this small number of children. By unique I mean the primary care system with general practitioner and colleagues dealing with the generality of illness, referring on patients to specialist care where necessary — there are about 12 centres for specialist care around the South West of England. The specialist paediatricians will refer on the tiny number of children who need sub-specialty care in nephrology and end stage renal failure to the regional centre.

The term audit is becoming familiar to British paediatricians. This means the review of the volume and quality of work done, identifying needs for change and implementing change. This is being done on a national basis by the British Association for Paediatric Nephrology which is auditing urinary tract infection in children, long term follow-up of vesicoureteric reflux and is looking at the outcome of children treated in various centres. The most important audit of ESRF is patient survival and graft survival, three year survival of children entering ESRF treatment programmes is excellent with about 90% survival three years and beyond. The outlook for kidney transplantation is less good with between 50-80% of kidney grafts surviving for three years or more. The main cause of failure is immunological with renal transplant rejection and this is of course is less likely if a life related donor is used. Regrettably the prognosis for subsequent transplantation is a little worse each time. This is despite modern treatment with anti-rejection therapy.

To close I must mention briefly European paediatric nephrology and the European Society for Paediatric Nephrology which is gaining strength as a scientific organisation but looking towards collaborative research, the training of paediatric nephrologist in Europe and service provision and quality. ESRF is sufficiently rare for a single country to be unable to produce meaningful results or data from intervention studies. European collaboration at the political level needs to be matched at the professional and research level in order that the thousand or so European children entering end stage renal failure each year receive the best therapy available.

AFFECTIONS RESPIRATOIRES CHEZ LE NOURRISSON: ALLERGIES?

I. DAB

*AZ VUB Brussel -Dept of Pediatrics
Pediatric Pulmonology and CF Clinic*

Introduction

Dès la naissance les nourrissons présentent une vulnérabilité extraordinaire de l'appareil respiratoire. Le devoir du pédiatre est de rapidement déceler l'origine de la plainte afin d'y remédier. Pour les affections occasionnelles, mêmes sévères, le problème est relativement simple, mais devient plus complexe pour les affections, soit récidivantes, soit chroniques. La meilleure manière de protéger les patients, que ce soit de façon préventive ou curative, qu'on doive utiliser ou non des médicaments, est de poser un diagnostic précis.

Les moyens pour exprimer une souffrance respiratoire sont limités chez le nourrisson et ils ne sont pas caractéristiques. Ceci explique certains des difficultés pour le clinicien. Les signes habituels sont les différentes formes de toux et de dyspnée. Ces plaintes peuvent s'accompagner d'autres signes: la fièvre, l'abattement et la cyanose. D'autres organes, par exemple les voies aériennes supérieures ou les tissus cutanés, sont parfois touchés en alternance ou simultanément. Certaines infections ne s'accompagnent pas systématiquement de fièvre. Quelques maladies respiratoires graves peuvent longtemps passer inaperçues.

Allergies du nourrissons

Elles sont fréquentes et souvent dues à des protéines alimentaires. L'allergie la plus répandue chez nous est l'allergie au lait de vache mais aucun aliment n'est garanti inoffensif. Le diagnostic clinique peut être facile dans certains cas grâce à une anamnèse fouillée. Par exemple le bébé nourri au sein, chez qui l'asthme commence après le sevrage, ou ultérieurement après l'introduction d'une alimentation variée. Mais à ce stade trouver l'allergène alimentaire devient plus laborieux par l'anamnèse seule. Les tests allergiques, que ce soit les tests cutanés, les IgE spécifiques (RAST), les anticorps de type IgE spécifiques, peuvent être contributifs à n'importe quel âge. Un test positif facilite la décision thérapeutique et permet de convaincre les parents de faire suivre à leur enfant un régime diététique parfois difficile. Les problèmes liés aux tests allergiques sont néanmoins multiples: ils peuvent être négatifs chez des sujets allergiques et ce d'autant plus souvent que l'enfant est plus jeune. C'est une des raisons pour lesquelles malencontreusement beaucoup de médecins estiment les tests allergiques inutiles en dessous d'un cer-

tain âge. Considérer d'office que l'asthme infantile est dû à une allergie, alimentaire ou autre, et tout aussi déraisonnable. Ces malades subissent alors fréquemment, sans succès, une succession de régimes diététiques pendant de longues périodes, parfois sans se faire aider par un diététicien compétent, ou se voient imposer des mesures anti-allergiques inefficaces.

Un piège peut être la positivité de tests allergiques chez certains sujets chez qui les allergènes ne sont pas responsables des plaintes, exposant ceux-ci à des traitements longs, inutiles, parfois dangereux et toujours débutés des années '80, s'y intéressent à nouveaux. Mais l'accent est mis sur les reflux acides (10,11) et sur l'asthme (12,13).

Notre premier contact avec le problème du RGO a été assez anecdotique, via la mucoviscidose en 1985, à la suite d'une étude erronée de Prinsen (14), qui pensait que la cisapride, un médicament prokinétique, avait une action bénéfique sur le métabolisme de cette maladie. Nous avons pu démontrer que la cisapride agissait uniquement sur les reflux, particulièrement fréquents dans la mucoviscidose, et avons rapporté les résultats préliminaires aux congrès annuel de l'European Working Group for Cystic Fibrosis à Oslo en 1987, et publiés en 1988 (15). Nous avons constaté que le RGO chez les malades atteints de mucoviscidose provoquait non seulement de l'asthme mais aggravait les infections. Le contrôle, chez ces malades du RGO faisait disparaître l'asthme et diminuait la gravité des infections (16,17).

Simultanément nous étudions aussi les affections respiratoires non dues à la mucoviscidose chez des enfants qui présentaient un RGO. Alertés par les premiers résultats chez les malades atteints de mucoviscidose, résultats confirmés ultérieurement, nous avons étudié en parallèle deux populations: les enfants souffrant surtout d'asthme et ceux souffrant essentiellement d'infections chroniques ou récidivantes (18,19).

Cette étude a duré deux ans et a porté sur un total de 269 enfants âgés de 4 mois à 16 ans, dont 228 (85%) plus jeunes que 5 ans. Ils étaient sélectionnés parce qu'atteints d'une affection respiratoire chronique sans cause connue, après avoir exclu l'allergie, le déficit immunitaire, la tuberculose, l'inhalation d'un corps étranger, la mucoviscidose, une malformation bronchopulmonaire, une affection neurologique grave (20).

Le diagnostic de RGO a pu être posé chez 143 patients (53%) dont seulement 27 (19%) avaient des plaintes suggestives de RGO: coliques, vomissements, régurgitations bien perceptibles etc... Mais il est important à noter que jamais nous n'avons pu déceler chez ces 27, une fois le diagnostic de RGO posé, et malgré des recherches actives, une œsophagite peptique. Ceci démontre bien que les RGO ont une autre signification pour le pneumologue que pour le gastro-entérologue et que les critères d'appréciation du RGO ne sont pas les mêmes pour ces deux disciplines.

Afin d'augmenter les chances de ne pas passer à côté d'un reflux pathologique, nous avons utilisé deux techniques simultanées: 1) *la pH-métrie de*

l'œsophage classique sur 20-24 heures et 2) au cours de cette même période, mais sur une durée d'une heure, *une scintigraphie de reflux* (21). La pH-métrie objective les reflux acides. La scintigraphie de reflux est indépendante de l'acidité de l'œsophage et permet éventuellement d'objectiver des reflux post-prandiaux, au moment où le contenu de l'estomac est tamponné par les aliments. Nous avons trouvé 4 groupes: a) ceux chez qui les deux examens étaient négatifs (126), b) ceux chez qui uniquement la pH-métrie était perturbée (58), c) ceux chez qui à la fois la pH-métrie et la scintigraphie de reflux montraient des reflux (51), et finalement d) ceux chez qui exclusivement la scintigraphie de reflux était anormale (34). Nous avons groupé les 109 (58 et 51) malades (76%) chez qui la pH-métrie était positive, en RGO acides et nous avons considéré les 34 restants (24%), chez qui uniquement la scintigraphie de reflux était positive, comme RGO non-acide. A noter que chez 74% des malades, qui présentaient exclusivement une pH-métrie positive, le reflux était uniquement observé la nuit, ce qui explique pourquoi chez eux la scintigraphie de reflux restait négative.

Il est également intéressant d'étudier les anomalies respiratoires rencontrées chez ces 143 enfants présentant un RGO. Chez 109 malades avec un RGO acide, 86 (79%) souffraient d'asthme et 23 (21%) d'une infection chronique. Chez 34 malades avec un RGO normale, 10 seulement 29% avaient un asthme et 24 (71%) un infection chronique.

Dans 90% des cas le contrôle du reflux, par quelle que méthode que ce soit, a entraîné la guérison aussi bien de l'asthme que de l'infection. Le traitement médical a échoué dans 9 cas parce que ceux-ci présentaient une anomalie anatomique: 2 avec une hernie hiatale et 7 avec un incompetence majeure du cardia avec des reflux continus jusqu'à l'abouchement du pharynx ou jusque dans la cavité orale. Tous souffraient de pneumonies à répétition, dont un avec des broncheectasies du lobe moyen, et la plupart présentaient une ou plusieurs condensations chroniques. Deux souffraient, en plus d'infection chronique, d'un asthme rebelle à tout traitement, et un troisième avait une toux chronique même en dehors des épisodes infectieux. Tous les 9 ont subi une correction chirurgicale, la fundoplication de Nissen, avec la guérison à la fois du reflux et du problème respiratoire.

Conclusion

Si l'allergie reste une des causes premières pour expliquer les plaintes respiratoires chroniques chez le nourrisson, dans notre population elle ne dépasse pas 50% des cas. L'autre moitié comprend un éventail de maladies qui peuvent se manifester par une toux spastique chronique, par des sibillances, de la dyspnée sévère, ou des infections à répétition. Et ce n'est pas parce qu'un traitement symptomatique, tel que des cortico-stéroïdes ou des bronchodilatateurs donnent parfois un résultat transitoirement satisfaisant, qu'il faille

s'arrêter au diagnostic d'asthme allergique alors que les preuves objectives manquent.

Il faut pourtant toujours procéder par ordre et commencer par la recherche d'une allergie, ensuite des maladies comme la tuberculose, bien que celle-ci semble en régression en Europe, la mucoviscidose parce que le diagnostic tardif pourrait être désastreux, les malformations cardio-pulmonaires, les déficiences immunitaires. Et lorsqu'à ce stade aucune solution n'est trouvée il est justifié de rechercher, par tous les moyens dont on dispose, un RGO. Préférentiellement, mais pas toujours, le RGO acide donnera de l'asthme, et le RGO non-acide résultera le plus souvent, mais sans exclusivité, en une infection chronique. Presque tous les auteurs sont d'accord pour estimer que dans 50 à 60% des cas non résolus on peut trouver un RGO pour expliquer les plaintes. Si un traitement médical est instauré il est essentiel de vérifier si les plaintes respiratoires cèdent, et dans le cas contraire de refaire une étude de reflux sous traitement médical. Si les médicaments n'agissent pas, il faut en vérifier la raison en faisant des examens radiologiques, qui permettent éventuellement de trouver une anomalie anatomique qui devra être corrigée.

Parmi les 109 asthmatiques, chez qui seul le RGO a permis d'expliquer les plaintes, la majorité était traitée depuis de nombreux mois, et parfois depuis plusieurs années, pour une allergie sans la moindre preuve de l'allergie et bien entendu sans le moindre succès: régimes diététiques compliqués, mesures anti-allergiques coûteuses. Presque tous recevaient un traitement médicamenteux lourd d'aérosols de mucolytiques, associés à des bronchodilatateurs et des corticoïdes également en aérosol, souvent en plus d'un traitement intermittent ou permanent de glucocorticoïdes per os et d'un carrousel d'antibiotiques.

Il serait erroné de commencer par rechercher systématiquement des RGO, avant l'exclusion des autres causes. Il faut s'assurer que le RGO n'est pas secondaire à une maladie sous-jacente telle une allergie alimentaire pouvant irriter l'estomac ou provoquer de la gastrite allergique résultant en RGO. Un traitement médical anti-reflux au cisapride n'aurait aucune influence sur le RGO, ni sur la maladie respiratoire, alors que l'exclusion du régime diététique de l'allergène responsable, par exemple le lait de vache, fera disparaître et le RGO, et la souffrance respiratoire.

Je voudrait terminer par une note de modestie, et en même temps rassurer ceux qui sont passionnés par la recherche. Nous avons analysé 143 enfants atteints d'une affection respiratoire et qui présentaient tous un RGO. Or ces 143 provenaient d'un lot de 269 malades. Rien n'a été dit des 126 qui ne présentaient pas de reflux et qui sont restés des orphelins de diagnostic, et pour lesquels nous continuons à ramer avec les moyens symptomatiques de bord en croyant les aider.

REFERENCES

1. Vandenplas Y, Sacré-Smits L. Continuous 24 hours esophageal pH monitoring in 283 asymptomatic infants (0 to 15 months old). *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1987, 6: 220-4.
2. Vandenplas Y, Sacré-Smits L. Seventeen hours continuous esophageal pH monitoring in the newborn: evaluation of the influence of the position in asymptomatic and symptomatic babies. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1985, 5: 356-61.
3. Vandenplas Y, Dierickx A, Blecker U, Lanciers S, Deneyer M. Esophageal pH monitoring data during chest physiotherapy. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*, in press.
4. William HE, Phelan PD. Respiratory illness in children. Blackwell Scientific Publications - Oxford 1975.
5. Eigen H, Laughlin JJ, Homringhausen J. Recurrent pneumonia in children and its relationship to bronchial hyperreactivity. *Pediatrics* 1982, 70: 265-9.
6. Numaozaki K, Schiba S, Kogawa K, Umetsu M, Motoya H, Nakao T. Chronic respiratory disease in premature infants caused by *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Path* 1986, 39: 84-8.
7. Tipple MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* 1979, 63: 192-7.
8. Schur PH, Rosen F, Norman ME. Immunoglobulin subclasses in normal children. *Pediatr Res* 1979, 13: 181-3.
9. Mendelson CL. The aspiration of stomach content into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946, 52: 191.
10. Euler AR, Ament ME. Detection of gastroesophageal reflux in the pediatric-age patient by esophageal intraluminal pH probe measurement. *Pediatrics* 1977, 60: 65-8.
11. Euler AR, Barne WJ, Ament ME et al. Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1979, 63: 47-51.
12. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma. Demonstration of a possible reflex mechanism. *Am Rev Respir Dis* 1978, 117: 72.
13. Allen JL, Wohl MEB. Pulmonary function in older children and young adults with gastroesophageal reflux. *Clin Pediatr* 1986, 25: 541-6.
14. Prinsen JE, Thomas M. Cisapride in cystic fibrosis - *Lancet* 1985: 512-3.
15. Dab I, Malfroot A. Gastroesophageal reflux: a primary defect in cystic fibrosis? *Scan J Gastroenterology* 1988, 23 (suppl 143): 125-31.
16. Malfroot A, Dab I. Gastroesophageal reflux problem in cystic fibrosis infants and children. *Intern Ped* 1989, 4: 271-4.
17. Dab I, Malfroot A. New insights on gastroesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow-up. *Arch Dis Child* 1991, 66: 1339-45.
18. Malfroot A, Vandenplas Y, Dab I. Relationship between gastroesophageal reflux and chronic pulmonary disease in infants and children. *Clin Respiratory Physiology* 1986, 22 S 8: 995.
19. Malfroot A, Vandenplas Y, Verlinden M, Piepsz A, Dab I. Gastroesophageal reflux and unexplained chronic respiratory disease in infants and children. *Ped Pulmonol* 1987, 3 208-13.
20. Malfroot A, Giocoli M, Dab I. Respiratory complications of gastroesophageal reflux in children: asthma versus recurrent infections. In "Diseases of the Esophagus, Vol II: Benign Diseases. Little AG, Ferguson MK, Skinner DB Editors. Futura Publishing Company Inc, Mount Kisco, N.Y. 1990: 127-37.

3^a SESSIONE - 3^a SESSION

Tavola Rotonda

Round Table

Attualità neonatologiche

Presidenti: **P. Careddu - G. Perissi**

Coordinatore: **M. Ramenghi**

Chiusura lavori

Presidenti: **L. Perletti - C. Pototschinig**

Coordinatore: **D. Pavesio**

L'INFEZIONE DELLE VIE URINARIE: PROFILASSI DEL DANNO RENALE

CATALDI L., SALVAGGIO E., PERRONE M., CURRO' D.,
ROSELLA V., PROTA M. (*)

Istituto Clinica Pediatrica U.C.S.C. - ROMA

Clinica Pediatrica II Università - ROMA

L'infezione delle vie urinarie (I.V.U.) rappresenta ancora oggi una delle più frequenti cause di malattia in età pediatrica, ed è certamente la patologia di microrganismi più comune in età neonatale: dallo 0.1 al 5.5% di neonati a termine presenta una I.V.U., e tra il 20 ed il 50% di questi, è diagnosticata la presenza di una uropatia malformativa (U.M.).

Tra le malformazioni delle vie urinarie particolare importanza ha il reflusso vescico-ureterale (RVU) per la genesi del danno al parenchima renale, per quanto da vari decenni esista la controversia circa la patogenesi della nefrouropatia da reflusso: se cioè il RVU sia per se stesso causa del danno renale, o se sia necessaria la presenza di un'infezione delle vie urinarie (IVU), che assai spesso l'accompagna.

La coesistenza di un RVU e di una infezione urinaria infatti, porta sovente a una pielonefrite, come rilevarono fin dagli inizi del secolo Sampson e Young, i quali ribadirono l'importanza delle manovre dell'impianto dell'uretere in vescica perché si potesse instaurare o meno una pielonefrite. Hodson più recentemente ha dimostrato in uno studio contrastografico del rene che il RVU è più comune nel bambino, e che esiste una stretta correlazione tra RVU e pielonefrite cronica, e che un rilevante numero di bambini con IVU ricorrenti presentava "scars" renali. Bailey, conia il termine "nefropatia da reflusso", rilevando che il 97% dei bambini con "scars" renali presentavano appunto RVU.

Nei portatori di RVU lo sforzo della minzione, o anche la semplice variazione dalla posizione eretta a quella orizzontale, comporta un passaggio di urine dalla vescica all'uretere e alla pelvi renale.

Per alcuni Autori invece nella genesi della nefropatia da reflusso avrebbe grande rilievo la concomitante IVU, per cui all'acme della minzione si realizzerebbe la risalita delle urine infette ad una pressione rilevante (40-60 mm di Hg), che giustificherebbe il reflusso intrarenale e la presenza di "scars renali" nelle zone polari, dove le papille sono per lo più concave o piatte e presentano lo sbocco dei dotti papillari perpendicolari alla superficie.

Da quanto esposto appare di rilevante importanza, ai fini della prevenzione del danno renale in età pediatrica, l'impegno degli operatori sanitari ad ampliare e a diffondere le conoscenze su questo rilevante problema, sensibilizzando l'opinione pubblica, e quanti possono intervenire attivamente nelle sedi opportune, affinché la società mobiliti se stessa nella lotta contro l'ignoranza e la malattia.

Gli Autori sottolineano l'importanza della diagnosi ecografica prenatale per il riconoscimento precoce delle malformazioni a carico del rene e delle vie urinarie, stigmatizzano che essa debba essere espletata da personale medico adeguatamente preparato. Ricordano che la diagnosi di IVU deve essere effettuata con tempestività in particolare in età neonatale, perché quanto minore l'età del bambino tanto maggiore è il rischio che il parenchima renale venga irrimediabilmente danneggiato.

In particolare nell'esperienza del Gruppo di Studio di Nefrologia Neonatale del G.L.N. della Società Italiana di pediatria, la diagnosi precoce di IVU in età neonatale ha permesso di riconoscere più tempestivamente quelle uropatie malformative che ancora pochi anni fa erano diagnosticate assai più tardivamente, e che erano ieri e sono oggi causa o concausa del danno renale. Oggi, proprio grazie allo "screening" precoce, e a un accurato "follow-up" delle IVU e delle UM, in particolare del RVU, potremo attuare un'accurata prevenzione del danno renale nella prima infanzia.

La diagnosi precoce e tempestiva di IVU ha inoltre una grandissima importanza in età neonatale perché permette di dimostrare l'esistenza di uropatie malformative, quindi di prevenire con adeguato trattamento antimicrobico l'istaurarsi del danno renale, grazie all'attuazione di protocolli diagnostici e terapeutici appropriati. E' inoltre di estrema utilità controllare adeguatamente l'evoluzione della patologia infettiva, malformativa, e monitorare la funzione renale, applicando un corretto programma da follow-up.

Esami cistografici in bambini sani

<i>Autori</i>	<i>n. bambini</i>	<i>n. reflussi (%)</i>
GIBSON (1949)	43	1 (2)
IANNACCONE (1955)	50	1 (2)
JONES (1958)	100	1 (1)
POLITANO (1960)	50	0 (0)
KOLLERMAN (1974)	161	27 (16.7)

Esami cistografici in neonati sani

<i>Autori</i>	<i>n. neonati</i>	<i>n. reflussi (%)</i>
LICH (1964)	26	0 (0)
PETERS (1967)	66	0 (0)

RVU in bambini con IVU

STROPFNER (1970)	
♀ 1.695	(14%)
♂ 523	(19%)

Frequenza del RVU nei fratelli

STEPHENSON (1955)	nei gemelli
DWOSKIN (1976)	26,5%
JERKINS (1982)	33%

BIBLIOGRAFIA

Cataldi L., Salvaggio E., Perrone M., Perrone M., et Al.: *Ruolo dell'ecografia prenatale per la diagnosi di uropatia malformativa*. Atti del 3 Congresso Naz. della Società Italiana di Medicina Perinatale Palermo 7-9/12/1989 p. 159.

Cataldi L., Salvaggio E., Prota M.: *Il neonato con infezione delle vie urinarie*. Riv. Ital. Pediatr. (IJP) 16:354, 1990.

Cataldi L., Salvaggio E., Prota M., et Al.: *Screening for urinary tract infections for early diagnosis of urinary tract malformations*. Abstract vol. XII European Congress of Perinatal Medicine. Lyon 1990, p. 28.

Deasy P.F.: *Antibiotic treatment of urinary tract infection in: Hoey HMCV, Puri P., eds, Paediatric nephrology: progress in research and practice* Chichester: Wiley, 34:9, 1990.

Lich R., Howerton L.W., Goode L.S., et al: *The ureterovesical junction of the newborn*. J. Urol 92:436, 1964.

O'Donnel B.: *Management of urinary tract infection and vesicoureteric reflux in children*. 2- The case for surgery. Br Med J. 300: 1393, 1990.

Peters P.C., Johnson D.E., Jackson J.H., Jr: *The incidence of vesicoureteral reflux in the premature child*. J. Urol 97:259, 1967.

Risdon R.A.: *Histological Changes in reflux nephropathy*. In: Hoey HMVC, Puri P., eds "Paediatric nephrology: progress in research and practice". Chichester. Wiley, 1990, 14-7.

Salvaggio E., Ferrara P., D'Amato E. et al: *Il reflusso vescico-ureterale in età neonatale: 5 anni di follow-up in un centro di nefrologia pediatrica*. Rass. It. Chir. Ped. XXXII: 220, 1990.

Salvaggio E., Cataldi L., Prota M.: *Il libretto salute per il follow-up dei neonati con uropatia malformativa (U.M.) e/o con infezione delle vie urinarie (I.V.U.)*. Editrice C.H.S. Milano 1990.

White RHR.: *Vesicoureteric reflux and renal scarring*. Arch Dis Child 64:497, 1989.

Winberg J. Bergstrom T. Jacobsson B.: *Morbidity, age, and sex distribution, recurrences, and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood*. Kidney Int 8: S101; 1975.

White RHR.: *Management of urinary tract infection and vesicoureteric reflux in children*. 1 - Operative treatment has no advantage over medical management. Br Med J. 300: 1391, 1990.

ATTUALITÀ ED INDICAZIONI SULL'IMPIEGO DEL SURFATTANTE SUPPLETIVO NEL NEONATO

G. BEVILACQUA

Cattedra di Patologia Neonatale Università di Parma

La terapia con surfattante suppletivo della sindrome respiratoria del neonato (RDS) è una delle più importanti conquiste della medicina neonatale tanto che attualmente questa malattia non rappresenta più, almeno negli Stati Uniti, la principale causa di morte neonatale essendo stata sostituita dalle malformazioni congenite (1).

Il surfattante naturale agisce sulla funzionalità polmonare attraverso molteplici meccanismi: riduce la tensione superficiale alveolare, stabilizza gli alveoli permettendo una uniforme espansione durante la fase inspiratoria, impedisce il collabimento alla fine della espirazione. Anche nel neonato, analogamente a quanto osservato nell'animale da esperimento, il surfattante polmonare è in grado di migliorare la compliance polmonare se correttamente valutata (2, 3). Il surfattante inoltre aumenta la pressione interstiziale nel polmone, riduce la permeabilità capillare (4) e si oppone alla comparsa di edema ed al passaggio di liquido nell'alveolo polmonare, dotato fra l'altro di elevata attività di inibizione del surfattante (5-7) e responsabile della formazione delle membrane ialine.

Numerosi studi clinici, compresi i nostri, hanno ampiamente documentato l'efficacia del surfattante suppletivo esogeno per il trattamento della RDS del neonato (8-10). I surfattanti naturali sia quello bovino che quello suino hanno dato risultati migliori e più costanti che non i surfattanti sintetici sia nel trattamento che nella profilassi della RDS (11). La meccanica polmonare e gli scambi gassosi migliorano vistosamente entro pochi minuti dal trattamento con surfattante suppletivo mentre la mortalità e le complicanze si riducono significativamente rispetto a quelle osservate nei casi controllo (2, 8, 10, 12). Poiché gli effetti sugli scambi gassosi polmonari e sulla meccanica respiratoria sono molto rapidi e molto intensi (8) è necessario subito dopo la somministrazione del surfattante ridurre la FiO_2 inspirata e se il neonato è in ventilazione assistita è necessario ridurre la pressione di ventilazione, il volume corrente e il rapporto I/E al fine di evitare iperossia ed iperventilazione.

Fino ad ora dai numerosi trial clinici non sono emersi effetti indesiderati a breve e medio termine correlabili con la somministrazione del surfattante e non sono emerse controindicazioni al trattamento con surfattante suppletivo (8-11).

Solamente per un surfattante sintetico sono state indicate come controindicazioni l'ipersensibilità ad un componente del medicamento, i disturbi del

riassorbimento del liquido polmonare, l'edema polmonare, l'ipersecrezione bronchiale soprattutto in corso di infezioni batteriche. Queste controindicazioni, sebbene sembrino legate più ad alcuni componenti ad azione emulsificante quale il Tyloxapol piuttosto che ai fosfolipidi impiegati, ne limitano fortemente la possibilità di impiego nella RDS poiché queste situazioni cliniche con controindicazione spesso si sovrappongono e si intrecciano con le alterazioni della RDS. Tra gli effetti non desiderati bisogna segnalare che solamente in alcuni studi clinici è stato riscontrato un aumento anche se non significativo (8-10) della persistenza del dotto arterioso (PDA) che potrebbe essere espressione proprio dell'efficacia terapeutica del surfattante stesso (11). Tuttavia l'impiego profilattico di indometacina in associazione al surfattante non è consigliabile, solo per le forme di PDA emodinamicamente attive è indicata la terapia farmacologica o l'eventuale legatura chirurgica.

I risultati ottenuti con l'uso del surfattante in sala parto per la profilassi della RDS sono nel complesso positivi ma i dati non sono ancora così chiaramente definiti come per l'impiego terapeutico (9, 11). L'efficacia in termini di riduzione di incidenza di RDS e di mortalità è più evidente nelle età gestazionali più basse al di sotto delle 28-30 settimane. Sopra le 30 settimane è molto dubbia l'utilità dell'impiego sistematico del surfattante in sala parto per la profilassi della RDS (1, 13). Il problema più importante nel trattamento profilattico della RDS è costituito dal fatto che una percentuale variabile dal 40 al 60% di neonati verrebbero trattati senza necessità (14).

I dati preliminari riferiti a 153 casi, 79 trattati e 74 controlli, di un nostro studio multicentrico controllato ancora in corso, indicano nei casi sottoposti in sala parto a profilassi con Curosurf — surfattante naturale suino (15) — una riduzione della RDS dal 42% nei controlli al 33% nei trattati e della mortalità dal 37% nei controlli al 20% nei trattati. Inoltre nei neonati profilassati le emorragie cerebrali gravi grado III e IV (IVH) si riducono dal 23% al 12% (tab. 1).

Tabella 1 - Studio multicentrico controllato sulla profilassi della RDS neonatale mediante l'impiego di surfattante naturale (Curosurf). (Dati clinici preliminari).

Età gest. (sett.)	PROFILASSI				CONTROLLI			
	n. casi	RDS %	IVH %	deceduti %	n. casi	RDS %	IVH %	deceduti %
< 26	16	56	6	37	14	64	28	64
26-28	43	30	14	16	30	43	23	33
29-30	20	20	15	15	30	30	20	26
TOTALE	79	33	12	20	74	42	23	37

L'ipoplasia polmonare anche se non costituisce una indicazione al trattamento tuttavia può trarre alcuni benefici dal surfattante esogeno, analogamente sono stati segnalati effetti terapeutici benefici dall'impiego di surfattante naturale nelle polmoniti e nelle sindromi da aspirazione di meconio (16). Il surfattante naturale possiede infatti attività antibatterica ed antivirale poiché la proteina SP.A legandosi ai recettori superficiali dei macrofagi ne stimola la fagocitosi (17, 18); inoltre il surfattante naturale esplica un'attività antiinfiammatoria attraverso il blocco dei mediatori dell'infiammazione derivati dalle piastrine e dall'angiotensina II (19).

Mentre i primi studi clinici degli anni '80 erano tesi principalmente alla valutazione dell'efficacia e dell'innocuità del trattamento con surfattante supplementivo quelli più recenti hanno cercato di individuare il modo più corretto di impiego del surfattante supplementivo nel neonato.

L'efficacia infatti del trattamento con surfattante supplementivo sia per la profilassi che per la terapia della RDS è fortemente condizionato da una corretta modalità di impiego.

Innanzitutto la somministrazione deve essere eseguita da un medico esperto di intubazione e rianimazione neonatale attraverso iniezione, meglio a bolo unico, del surfattante nella parte inferiore della trachea. L'efficacia di altre modalità di somministrazione quali aerosol, instillazione a goccia non è documentata ed il rischio di una non uniforme distribuzione risulta particolarmente elevato.

La somministrazione deve essere la più rapida e meno traumatizzante possibile, cercando di evitare reazioni riflesse di broncospasmo e di bradicardia; somministrazioni frazionate e ripetute aumentano le manipolazioni, i traumi, il rischio di danno ipossico ischemico ed infettivo.

L'impiego di un adeguato apporto di fosfolipidi è in grado di esplicare un effetto terapeutico completo con una sola somministrazione. Solo in alcuni casi e soprattutto quando vengono utilizzati dosaggi iniziali di surfattante troppo bassi è necessario utilizzare dosi multiple.

Alcuni neonati, soprattutto quelli con età gestazionale molto bassa (inferiore a 27 settimane) possono avere una immaturità anatomica polmonare grave che limita l'effetto terapeutico del surfattante supplementivo.

Dosi iniziali relativamente elevate di surfattante supplementivo comportano una migliore risposta terapeutica (1, 14) e riducono la necessità di ritrattamento; nel neonato infatti una percentuale rilevante, fino al 90%, di surfattante esogeno viene riciclata dai pneumociti di tipo II (20-22).

È stato dimostrato che alte dosi di surfattante naturale esogeno non inibiscono la sintesi del surfattante endogeno (21).

Entro i limiti dei dosaggi fino ad ora utilizzati negli studi clinici non sono segnalati rischi di iperdosaggio; la clearance polmonare infatti si adatta alla quantità di sostanza somministrata (20).

La somministrazione del surfattante per il trattamento della RDS deve

essere fatta il più precocemente possibile. Nella nostra esperienza la somministrazione durante le fasi meno avanzate della malattia (neonati con RDS e necessità di IPPV con FiO_2 0,40-0,59) è in grado di ridurre la mortalità, la frequenza di emorragie cerebrali gravi, il tempo di ventilazione meccanica e di ossigenoterapia ad alta concentrazione (tab. 2).

Tabella 2 - Studio multicentrico controllato sul trattamento precoce della RDS (IPPV con FiO_2 0,40-0,59) con surfattante naturale (Curosurf). Le differenze sono tutte significative.

	<i>TRATTAMENTO PRECOCE</i> (n. 86)		<i>CONTROLLO</i> (n. 96)	
Mortalità n. (%)	8	(9,3)	22	(22,9)
Emorragia cerebrale grado III-IV n. (%)	6	(7,0)	17	(17,9)
Ore di ossigenoterapia $FiO_2 > 0.21$ media (s.d.)	281	(195,6)	382	(226,2)
Ore in IPPV mediana (range)	125	(3-672)	168	(25-672)

Da quando abbiamo iniziato ad utilizzare il surfattante suppletivo per il trattamento della RDS le nostre conoscenze sulla modalità di impiego sono aumentate in modo considerevole tuttavia non tutti gli aspetti di questo importante trattamento sono ancora completamente chiariti, pertanto data la gravità della malattia di base, la relativa complessità e delicatezza delle manovre necessarie per la somministrazione del surfattante, questo trattamento deve essere riservato a quei centri di terapia intensiva neonatale in grado di garantire una completa assistenza ventilatoria.

I medici, siano essi neonatologi o anestesisti, prima di iniziare l'impiego nel loro centro del surfattante suppletivo, dovrebbero svolgere un periodo di preparazione anche breve presso centri con esperienza acquisita. Piccole imprecisioni nelle tecniche di somministrazione o di assistenza comportano gravi rischi per il neonato che possono andare dalla emorragia polmonare al pneumotorace, alla retinopatia, alla morte del piccolo paziente.

Sulla base dei dati emersi nel trattamento precoce dei neonati più gravi tuttavia è importante che anche nei punti nascita dove è presente un pediatra o un anestesista esperto in intubazione e rianimazione ventilatoria sia disponibile il surfattante per il trattamento dei neonati più gravi. Un trattamento precoce prima di iniziare il trasporto all'unità di terapia intensiva permette di migliorare notevolmente le possibilità di sopravvivenza senza esiti nella RDS grave.

I risultati ottenuti fino ad ora sono particolarmente entusiasmanti ma è prevedibile che con l'aumento delle esperienze e con l'identificazione di nuove indicazioni terapeutiche, il surfattante avrà un ruolo ancora più importante nella patologia respiratoria non solo del neonato ma anche del bambino e dell'adulto.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Avery M.E., Merritt T.A.: *Surfactant replacement therapy*. N. Eng. J. Med., 324, 910, 1991.
- 2) Parmigiani S., Bevilacqua G., Volante E. et al.: *Pulmonary mechanics after surfactant replacement for neonatal respiratory distress syndrome*. In: *Surfactant in clinical practice*, Harwood Academic Publishers, 1992, pag. 211.
- 3) Davis J.M., Veness-Meehan K., Notter R.H. et al.: *Changes in pulmonary mechanics after the administration of surfactant to infants with respiratory distress syndrome*. N. Engl. J. Med., 19, 476, 1988.
- 4) Bredenberg C.E., Nieman G.F., Paskanik A.M. et al.: *Microvascular membrane permeability in high surface tension pulmonary edema*. J. Appl. Physiol., 60, 253, 1986.
- 5) Raj J.U.: *Alveolar liquid pressure measured by micropuncture in isolated lungs of mature and immature fetal rabbits*. J. Clin. Invest., 79, 1579, 1987.
- 6) Ennema J.J., Kobayashi T., Robertson B., Curstedt T.: *Inactivation of exogenous surfactant in experimental respiratory failure induced by hyperoxia*. Acta Anaesthesiol. Scand., 32, 665, 1988.
- 7) Jobe A., Ikegami M., Jacobs H. et al.: *Permeability of premature lamb lungs to protein and the effect of surfactant on that permeability*. J. Appl. Physiol., 55, 169, 1983.
- 8) Collaborative European Multicenter Study Group: *Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial*. Pediatrics, 82, 683, 1988.
- 9) Hennes H.M., Lee M.B., Rimm A.A., Shapiro D.L.: *Surfactant replacement therapy in respiratory distress syndrome: meta-analysis of clinical trials of single-dose surfactant extracts*. Am. J. Dis. Child., 145, 102, 1991.
- 10) Halliday H.L.: *Clinical experience with exogenous natural surfactant*. Dev. Pharmacol. Ther., 13, 173, 1989.
- 11) Yee aw.f.h., Scarpelli E.M.: *Surfactant replacement therapy*. Pediatr. Pulmonol., 11, 65, 1991.
- 12) Parmigiani S., Bevilacqua G.: *Analisi computerizzata della meccanica polmonare del neonato pretermine*. Atti 3° Congresso Nazionale Società Italiana di Medicina Perinatale, Palermo, 1989, pag. 145.
- 13) Dunn M., Shennan A., Possmayer F.: *Bovine surfactant replacement therapy in infants less than 30 weeks' gestation - a randomized trial of prophylaxis versus treatment*. Pediatr. Res., 27, 204A, 1990.
- 14) Kendig J.W., Notter R.H., Cox C et al.: *A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation*. N. Engl. J. Med., 423, 865, 1991.
- 15) Robertson B., Curstedt T., Johansson J. et al.: *Structural and functional characterization of porcine surfactant isolated by liquid-gel chromatography*. In: von Wichert P., Muller B. Eds, *Basic research on lung surfactant*. Progress in respiration research, Karger, Basel, 1989, vol. 25, pag. 237.
- 16) Auten R.L., Notter R.H., Kendig J.W. et al.: *Surfactant treatment of fullterm new-*

borns with respiratory failure. *Pediatrics*, 87, 101, 1991.

17) Van Twaarden J.F., Ebscomp M., Van Strijp J.A.G. et al.: *Surfactan protein A is an important mediator of phagocytosis of viruses by rat alveolar macrophages*. Proceedings Congress "60 years of surfactant research", Rotterdam, Erasmus University, 1989.

18) Van Golde L.M.G., Van Iwaarden J.F., Batenburg J.J., Verhoef J.: *Metabolic aspects of surfactant lipids and proteins*. Proceedings Congress "60 years of surfactant research", Rotterdam, Erasmus University, 1989.

19) Hein T., Lachmann B., Armbruster S.: *Pulmonary surfactant inhibits the cardiovascular effects of platelet-activating factor (PAF), 5-hydroxytryptamine (5-HT) and angiotensin II*. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135, A506, 1987.

20) Pettenazzo A., Oguchi K., Seidner S. et al.: *Clearance of natural surfactant phosphatidylcholine from 3-day-old rabbit lungs: effects of dose and species*. *Pediatr. Res.*, 20, 1139, 1986.

21) Oguchi K., Ikegami M., Jacobs H., Jobe A.: *Clearance of large amounts of natural surfactant and DPPC from lungs of 3-day-old rabbits following tracheal injection*. *Exp. Lung Res.*, 9, 221, 1985.

22) Morton N.S.: *Exogenous surfactant treatment for the adult respiratory distress syndrome? A historical perspective*. *Torax*, 45, 825, 1990.

LA DISPLASIA BRONCOPOLMONARE: TERAPIA MEDICA E ASSISTENZA DOMICILIARE

FIRMINO F. RUBALTELLI, CARLO ZORZI

Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

La displasia broncopolmonare (BPD) è una pneumopatia cronica caratterizzata da tachipnea, dispnea, ipossia e ipercapnia con un quadro radiologico tipico (1). Si classificano come affetti da BPD tutti quei pazienti che presentino ancora ossigenodipendenza a 28 giorni di età postnatale, dopo essere stati trattati con ventilazione meccanica nei primi giorni di vita (1). La maggior parte dei soggetti affetti da BPD è costituita da nati pretermine, spesso di bassissima età gestazionale, nella maggior parte dei casi affetti da malattia delle membrane ialine polmonari, che evolve poi gradualmente in un quadro di pneumopatia cronica. La BPD può peraltro manifestarsi anche in soggetti ventilati inizialmente soltanto per la presenza di apnee ripetute (neonati pretermine di bassissimo peso senza una malattia respiratoria) oppure, anche se più raramente, in neonati più maturi sottoposti a ventilazione meccanica per varie indicazioni. L'incidenza della BPD varia a seconda dei centri fra il 5 e il 40 per cento dei neonati sottoposti a ventilazione meccanica. La più bassa incidenza sembra essere appannaggio dei centri che utilizzano in maggior grado metodiche poco invasive come la pressione positiva continua mediante cannule nasali (2).

la patogenesi della BPD non è chiara; sembrano giocare un ruolo i mediatori della flogosi (PAF, leucotrieni, enzimi proteolitici, elastasi, radicali dell'ossigeno, etc.) rilasciati nel polmone come conseguenza del barotrauma, dell'ossigenoterapia, delle infezioni, etc. (3).

La prevenzione della BPD si basa essenzialmente sullo svezzamento quanto più precoce possibile dalla ventilazione meccanica, su una ossigenoterapia attentamente monitorizzata, su un apporto non eccessivo di liquidi (130-140 ml/Kg/die) mantenendo un adeguato apporto calorico (120-140 Kcal(Kg/die). È essenziale mantenere una ossigenazione ottimale; infatti l'ipossia determina una vasocostrizione polmonare con un evidente peggioramento del quadro clinico (4). Ne consegue spesso la necessità di dover riventilare un paziente già in respiro spontaneo. D'altra parte l'eccessiva somministrazione di ossigeno comporta, per la tossicità che ha l'O₂ in elevate concentrazioni sull'apparato respiratorio, un ulteriore peggioramento delle lesioni che sono alla base della BPD. Zinman e Coll. hanno dimostrato che i bambini affetti da BPD ormai in aria ambiente con saturazioni arteriose fra 90 e 92% da svegli andavano incontro durante il sonno a frequenti desaturazioni (SaO₂ < 88%) (5). Se quindi appare accettabile nella BPD una SaO₂ del 90-92% in aria ambiente

quando i bambini sono svegli, bisogna considerare la possibilità che durante il sonno si verifichino episodi di desaturazione e somministrare O_2 durante il sonno per ulteriori 2-15 mesi (5) o per lo meno finché la SAO_2 sia stabilmente superiore al 92% in aria ambiente. D'altra parte la desaturazione durante il sonno è poco frequente nei soggetti ancora in ossigenoterapia continua.

Il trattamento della BPD e dei sintomi correlati si basa, oltre che sulla ossigenoterapia, sulla restrizione dei fluidi, su un adeguato apporto calorico, sull'impiego dei diuretici, della teofillina e di altri farmaci broncodilatatori.

Diuretici

L'uso dei diuretici (furosemide, spironolattone-idroclorotiazide) determina una riduzione dell'edema interstiziale polmonare con un rapido miglioramento della compliance e una riduzione delle resistenze polmonari (6,7). Purtroppo questo effetto è di solito transitorio e spesso non si traduce in un miglioramento dei valori emogasanalitici; inoltre l'uso dei diuretici si complica con ipokaliemia, iposodiemia, alcalosi metabolica, ipercalciuria e nefrocalcinosi.

Teofillina

La teofillina viene utilizzata nei soggetti affetti da BPD per il suo effetto broncodilatatore e diuretico, per il suo effetto stimolante sul centro respiratorio e per la sua capacità di migliorare la contrattibilità del diaframma (8). Non vi sono però dimostrazioni che le xantine abbiano un reale effetto sulla evoluzione della BPD.

Comunque sono spesso in grado di prevenire gli attacchi di dispnea che compaiono sia spontaneamente che durante la fisioterapia.

Broncodilatatori

L'inalazione di broncodilatatori si è dimostrata utile, nel breve periodo, nei pazienti affetti da BPD; infatti si osserva una riduzione delle resistenze delle vie aeree (9). Purtroppo tale effetto è di solito transitorio.

Corticosteroidi

L'uso dei corticosteroidi, proposto da Mammel nel 1983, è ormai entrato nell'uso corrente anche se esistono vari protocolli di utilizzo di questi farmaci (10,11). Attualmente si tende ad impiegarli precocemente, cioè non appena sia chiara l'evoluzione verso un quadro di broncodisplasia grave. Fra i vari corticosteroidi viene preferito il desametasone alla dose di 0,5 mg/Kg/die. L'utilizzo dei corticosteroidi non è però privo di effetti collaterali anche gravi. Oltre all'iperglicemia, all'ipertensione e al ritardo di accrescimento si può osservare una importante demineralizzazione ossea con nefrocalcinosi e un'ipertrofia del setto interventricolare e della parete del ventricolo sinistro.

Chetotifene

La somiglianza del quadro clinico della BPD cronica con l'asma (aumento delle resistenze delle vie aeree, broncospasmo, etc.) ha indotto vari autori a tentare anche nella BPD la somministrazione di farmaci che si sono dimostrati utili nella prevenzione dell'asma: i cromoni e il chetotifene. In particolare quest'ultimo è stato impiegato in uno studio controllato e randomizzato da Rubaltelli e Coll. (12). I soggetti trattati per 6 mesi hanno avuto, in confronto ai controlli, una minor incidenza di fenomeni di wheezing, un minor fabbisogno di terapia con beta₂-stimolanti e non hanno mai dovuto ricorrere a ulteriori ricoveri ospedalieri.

Conclusioni

Il trattamento della pneumopatia cronica è particolarmente difficile perché si basa sull'utilizzo di quei mezzi terapeutici che sono stati la causa dell'insorgenza della pneumopatia (soprattutto l'ossigenoterapia). Attualmente vi è la tendenza a dimettere dai reparti di terapia intensiva numerosi pazienti ancora bisognosi di ossigenoterapia e di trattamento medico. Questo per due motivi principali: 1) il ricovero potrebbe prolungarsi per molti mesi e anche anni, comportando nel piccolo bambino enormi problemi psicologici, di apprendimento neuro-motorio, di infezioni contratte in ambiente ospedaliero, etc. 2) I genitori soffrono con grande frustrazione questa forzata separazione, si sentono inadeguati e inutili nei confronti dell'assistenza al loro bambino e sviluppano non di rado dei sentimenti di colpa per la nascita di un neonato prematuro con problemi così gravi.

La dimissione di un piccolo lattante affetto da broncopneumopatia cronica comporta una stretta collaborazione fra medici del reparto di terapia intensiva da un lato e genitori e pediatra di famiglia dall'altro. I genitori debbono familiarizzarsi sia con i problemi del bambino che con l'uso di attrezzature quali il concentratore di ossigeno, l'ossigeno liquido in bombola sia per l'uso quotidiano che per il trasporto del bambino (passeggino, auto, etc.). Inoltre devono imparare ad utilizzare l'apnea monitor, l'apparecchio a ultrasuoni per l'aerosolterapia, etc. Il pediatra di famiglia dal canto suo oltre a sorvegliare lo stato di salute del bambino, deve fungere da trait d'union tra famiglia e unità di terapia intensiva neonatale. Viene quindi ad assumere un ruolo chiave per il buon esito della cura a domicilio del bambino con broncopneumopatia cronica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Northway DK, Rosan RC, Porter DY: *Pulmonary disease following therapy for hyaline membrane disease*. New Engl J Med 1967; 267: 357-368.
- 2) Farrel PM, Taussig LM: *Bronchopulmonary Dysplasia and Related Chronic Respiratory Disorders*. Report of the Ninetieth Ross Conference on Pediatric Research, Ross Laboratories, 1986.

- 3) Rubaltelli FF, Benini F: *Pharmacotherapy in bronchopulmonary dysplasia*. In: EV Cosmi, GC Di Renzo, MM Anceschi (Eds.): *The Surfactant System of the Lung*. Macmillan Press 1991, pp. 177-182.
- 4) Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, et al.: *Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia*. *Pediatric* 1985; 75:80-84.
- 5) Zinman R, Blanchard PW, Vachon F: *Oxygen saturation during sleep in patients with bronchopulmonary dysplasia*. *Biol Neonate* 1992; 61:69-75.
- 6) Engelhardt B, Blalock WA, DonLevy S, et al.: *Effects of spironolactone-hydrochlorothiazide on the lung function in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia*. *J Pediatr* 1989; 114:619-624.
- 7) Kao LC, Warburton D, Sargent CW, et al.: *Furosemide acutely decreases airways resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia*. *J Pediatr* 1983; 103:624-629.
- 8) Nahata MC, Serafini D, Edwards R: *Theophylline pharmacokinetics in patients with bronchopulmonary dysplasia*. *J Clin Pharmacol Therapeut* 1989;14:225-229.
- 9) Kao LC, Warburton D, Platzker AC: *Effects of isoproterenol inhalation on airway resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia*. *Pediatrics* 1984; 73:509-513.
- 10) Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson JT: *Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia*. *Lancet* 1983; 1:1356-1357.
- 11) Benini F, Rubaltelli FF, Greiffith P, et al.: *Dexamethasone in the treatment of bronchopulmonary dysplasia*. *Acta Pediatr Scand* 1990; Suppl. 360:1109-1112.
- 12) Rubaltelli FF, Zorzi C, Businco L: *Ketotifen in severe bronchopulmonary dysplasia (BPD): A pilot study*. *Pediatr Res* 1990; 27:316A, 1990.

LE INFEZIONI BATTERICHE EMERGENTI

SERRA G., GIOVANNELLI L.

*Istituto di Puericultura e Medicina Neonatale - Servizio di Patologia Neonatale Università
Istituto G. Gaslini Genova*

Introduzione

La sepsi batterica rappresenta ancor oggi una delle patologie più frequenti dell'epoca neonatale, con una incidenza variabile a seconda del peso del neonato, dell'età gestazionale, delle condizioni cliniche associate, del tipo di assistenza praticata (1).

L'osservazione della variazione delle specie batteriche responsabili delle infezioni neonatali negli ultimi 60 anni consente di avere un quadro epidemiologico sufficientemente completo sulla patologia infettiva nel primo mese di vita.

In epoca pre-antibiotica le infezioni neonatali erano sostenute soprattutto da batteri gram positivi ed in particolar modo dallo *Streptococco beta emolitico* di gruppo A.

Alla fine degli anni '40 e nella prima parte degli anni '50 gli agenti patogeni più frequenti erano i Gram negativi: in particolar modo l'*E.coli*, la *Klebsiella*, l'*Enterobacter*, lo *Pseudomonas Aeruginosa* e gli *Enterococchi*. Il predominio di questi germi negli anni '50 e nella prima parte degli anni '60 è stato solo periodicamente interrotto da infezioni da *Stafilococco aureo* a carattere epidemico (2).

Dalla fine degli anni '60 e nella prima parte degli anni '70, in particolar modo nei paesi anglosassoni, venivano segnalati numerosi casi di sepsi da *Streptococco* del gruppo B, gravati da una elevata incidenza di complicanze temibili quali lo shock settico e presentanti un andamento spesso fatale.

Dalla fine degli anni '70 è stato segnalato un incremento delle sepsi da *Stafilococco epidermidis* (3) (4); più recentemente è stata segnalata anche l'emergenza di infezioni micotiche in particolare da *Candida Albicans* (5).

Questo incremento ha coinciso con il miglioramento dell'assistenza intensiva neonatale e, come conseguenza, con la riduzione della mortalità di neonati di peso molto basso e il prolungamento dei tempi di degenza nei Reparti di Terapia Intensiva Neonatale (NICU).

Tenuto conto che le infezioni nosocomiali da *Stafilococco* rappresentano una causa sempre più frequente di sepsi, dovendo trattare di infezioni batteriche "emergenti", abbiamo ritenuto opportuno occuparci essenzialmente delle infezioni causate da questo germe.

Cenni microbiologici ed epidemiologici

Tra le numerose specie di Stafilococco identificate, hanno importanza in patologia umana essenzialmente lo stafilococco aureo (S.A.), lo Stafilococco epidermidis (S.E.) e lo Stafilococco saprophyticus (S.S.). Tutti questi microrganismi sono di facile identificazione microbiologica, sono caratterizzati da un'intensa reazione catalasica e dalla presenza di enzimi del citocromo.

Sulla base della capacità di produrre acido dal mannitolo lo Stafilococco aureo è coagulasi positivo mentre lo Stafilococco epidermidis e lo Stafilococco saprophyticus sono coagulasi negativi. Si ritiene che circa il 10% delle infezioni ospedaliere siano sostenute da Stafilococco aureo; lo stesso germe è responsabile del 35% delle infezioni delle nurseries e del 20% di quelle dei reparti di pediatria (6).

Lo Stafilococco epidermidis, considerato per molti anni a bassa patogenicità, era ritenuto un comune commensale dell'organismo ed era riscontrato frequentemente nella flora normale del naso e dell'ombelico del neonato (7,8,9).

È degli anni 60 l'osservazione che i soggetti portatori di protesi valvolari e/o di cateteri endoperitoneali ed i neonati con tubi endotracheali e/o con cateteri venosi andavano facilmente incontro a batteriemie da Stafilococco coagulasi negativo (10, 11, 12). In una nostra indagine del 1977 riguardante la valutazione del rischio infettivo legato al cateterismo della vena ombelicale, lo Stafilococco epidermidis è risultato essere il germe predominante negli esami colturali dei cateteri e l'unico germe responsabile della batteriemia (13).

Numerose osservazioni successive hanno evidenziato la relazione esistente tra gli stafilococchi coagulasi negativi ed infezioni associate a corpi estranei in materiale plastico; alcuni stafilococchi sono produttori di una matrice glicopeptidica esterna al peptidoglicano definita glicocalice o "slime" che rimane direttamente attaccato alla superficie batterica (9, 10, 11, 12) e conferisce ai microrganismi la capacità di aderire ai polimeri sintetici che sono i principali costituenti dei dispositivi plastici (cateteri intravcolari, cateteri per dialisi endoperitoneale, shunt liquorali, valvole cardiache protesiche, elettrodi di pacemaker...) (14, 15). Lo slime ingloba i batteri in rapida moltiplicazione, creando pertanto delle vere e proprie "colonie di crescita" parzialmente protette dalla penetrazione degli antibiotici; ciò spiega il motivo per cui spesso la guarigione si ottiene solo con la rimozione del dispositivo protesico. Lo slime presumibilmente esalta il potere patogeno dei batteri produttori interferendo non tanto con la fagocitosi neutrofila quanto con la capacità battericida dei polimorfonucleati umani e provoca la degranolazione dei granulociti neutrofili con conseguente inefficienza funzionale ed inibizione della chemiotassi; ad alte concentrazioni infine inibisce la coagulazione.

Gli S.E. possono anche essere responsabili di infezioni materno-fetali, come è recentemente documentato (16).

Numerose casistiche riportano lo Stafilococco epidermidis come germe

predominante nelle terapie intensive neonatali (NICU), dove questo germe trova le condizioni idonee per sviluppare una sepsi che ha essenzialmente le caratteristiche di una infezione opportunistica in un ospite compromesso (17,18,19).

Nella tabella 1 sono riportati i fattori più importanti che predispongono all'infezione da *Stafilococco epidermidis*. Nei neonati di basso peso, oltre alla immaturità di diversi organi ed apparati, l'effetto dello stress e della patologia di base gioca un ruolo importante nel deprimere la funzionalità leucocitaria. Un ruolo determinante nel favorire l'infezione è svolto dalle manovre invasive quali il cateterismo dei vasi ombelicali o dei vasi centrali, la presenza di un tubo naso-oro-tracheale (20), le frequenti manipolazioni dei cateteri, la pregressa colonnizzazione della cute nei siti di introduzione dei cateteri stessi, il tempo di permanenza del neonato nelle NICU e l'affollamento della struttura assistenziale (21).

L'uso frequente e la durata della nutrizione parenterale aumentano di circa quattro volte il rischio di infezione da SE (7).

In una recente indagine l'incidenza delle sepsi da *Stafilococco epidermidis* è dello 0,4 per mille nati (22) mentre nei neonati con peso inferiore ai 1.000 g. si arriva a valori del 27% (23).

Tabella 1 - Condizioni favorenti l'infezione da *Stafilococco Epidermidis* nel neonato.

<i>Condizione</i>	<i>Conseguenza</i>
1) IMMATURITÀ (peso < 1500 g.)	1) DEFICIT UMORALE, RIDOTTA FAGOCITOSI
2) NUTRIZIONE PARENTERALE (numero e durata)	2) CATETERI VENOSI (colonnizza- zione cutanea, ceppi produttori di sli- me, manipolazione)
3) TERAPIA ANTIBIOTICA AD AMPIO SPETTRO	3) IMMUNOSOPRESSIONE
4) ASSISTENZA INTENSIVA	4) SALTO BARRIERE

Sintomatologia clinica

Le sepsi stafilococciche nel neonato non si differenziano dal punto di vista sintomatologico dalle altre sepsi. Oltre alla presenza di sintomi vaghi ed aspecifici, le sepsi stafilococciche sono caratterizzate da una difficoltà di diagnosi precoce e da una elevata incidenza di complicanze; il quadro clinico

può essere generalizzato o localizzato o focale (24). Nelle forme generalizzate possono essere presenti i seguenti sintomi: scarso incremento ponderale, intolleranza all'alimentazione, abnorme distensione addominale, episodi di vomito, crisi di apnea, episodi di bradicardia, instabilità glicemica, colorito grigiastro della cute, cianosi, ipotonia, stato letargico ecc. (25). È noto che tutti questi sintomi possono essere presenti anche in patologie non infettive dell'epoca neonatale come la sindrome post-asfittica e la sindrome respiratoria neonatale. Nelle forme localizzate riscontriamo con maggiore frequenza i seguenti quadri clinici: meningite, pleurite, enterocolite necrotizzante ed ascessi (24, 26, 27).

Aspetti diagnostici

L'approccio diagnostico alle sepsi stafilococciche risulta difficile, poiché tra i fattori che contribuiscono a complicare la diagnosi può essere ricordata la frequente contaminazione delle emocolture da parte dello S.E. Perché si possa parlare di infezione da germi commensali non è sufficiente il riscontro della positività di una sola emocoltura. Il Center for Disease Control (CDC) ha recentemente definito i criteri sulla base dei quali deve essere fatta la diagnosi di infezione da parte di un germe commensale. Oltre al riscontro della positività dell'emocoltura devono essere presenti due dei criteri sottoelencati: — almeno uno dei seguenti quattro segni presenti al momento dell'esecuzione dell'emocoltura:

- 1) apnea
- 2) bradicardia
- 3) temperatura centrale superiore a 38°C
- 4) temperatura centrale inferiore a 36°C

— e uno dei due segni seguenti:

- 1) un'altra emocoltura positiva dallo stesso germe nell'arco delle 24 ore successive alla prima;
- 2) presenza di un catetere vasale in situ prima della comparsa dei sintomi, con una terapia antibiotica di più di 4 giorni.

È d'altra parte indiscussa l'utilità di una diagnosi precoce, presupposto basilare per una corretta impostazione terapeutica al fine di evitare le complicanze spesso temibili delle sepsi e l'uso indiscriminato degli antibiotici. Per questi motivi, in particolar modo negli ultimi anni, diversi Autori hanno cercato di definire alcuni test di laboratorio con un sufficiente grado di attendibilità, da adottare come "Sepsis screen", in attesa delle risposte microbiologiche (28, 29, 30, 31, 32). In base ai dati desunti dalla letteratura i parametri biologici utili per la diagnosi sono riportati nella tabella 2. Sulla base della personale esperienza gli "indici di flogosi" più utili sono la leucopenia (presente nel 44% dei casi), un aumentato rapporto I:T (28% dei casi), un aumento della VES (28% dei casi), un aumento delle PCR (20% dei casi). Questi parametri presentano discreti valori di sensibilità e di predizione della positività (32).

Tabella 2 - Criteri biologici e radiologici per la diagnosi

1) LEUCOPENIA ($< L. 5.000 \text{ mm}$)	5) ACIDOSI METABOLICA
2) LEUCOCITOSI ($> 25.000 \text{ mm}$)	6) PCR ($> 60 \text{ mg/dl}$)
3) RAPPORTO I/T ($> 16\%$)	7) INSTABILITÀ GLICEMICA
4) TROMBOCITOPENIA ($< 100.000 \text{ mm}$)	8) INFILTRATI ALL'RX POLMONARE

Aspetti terapeutici

L'associazione farmacologica Ampicillina-Aminoglicoside, spesso ancora utilizzata nel trattamento delle sepsi neonatali, non risulta efficace nelle sepsi da Stafilococco. Sulla base dell'esperienza clinica, Munson nel 1982 ha proposto l'impiego delle cefalosporine, in particolar modo della cefazolina (7). Nel 1984 Noel e Edelson hanno riportato un'incidenza del 75% di meticillino-resistenza tra i ceppi di Stafilococco epidermidis isolati da infezioni, in contrasto con l'esperienza di Munson (21). Altri autori, utilizzando tecniche di diluizione con brodo, hanno dimostrato che il 60% degli Stafilococchi epidermidis meticillino-resistenti sono sensibili alla cefazolina (33); altri, mediante diluizione con agar, hanno dimostrato percentuali ancora più basse di sensibilità degli Stafilococchi MRSA ed in particolare 32% nei confronti della cefazolina, 39% nei confronti della cefapirina, 48% nei confronti del cefamandolo e 56% nei confronti della cefalotina (34).

In una recente indagine epidemiologica condotta nel 1989 da Varaldo è stato evidenziato come gli Stafilococchi presentino una percentuale di meticillino resistenza variabile da reparto a reparto raggiungendo anche il 50%, nei reparti di terapia intensiva (35).

In un recente studio D'Angelo e coll. hanno riportato una incidenza nelle NICU di ceppi resistenti a più antibiotici variabile dal 32% all'82% (8).

Attualmente l'optimum di attività nei confronti degli Stafilococchi è posseduto essenzialmente da due gruppi di farmaci: i fluorochinoloni ed i glicopeptidi. I primi non vengono impiegati in epoca neonatale per la loro azione tossica sulle cartilagini di accrescimento mentre i secondi rappresentati dalla Vancomicina e dalla Teicoplanina rappresentano i farmaci di scelta (37, 38, 39, 40, 41). Entrambi questi antibiotici sono attivi sugli Stafilococchi meticillino-resistenti (MRS) (42).

Per la teicoplanina lo schema posologico da noi adottato è di 10 mg/Kg endovena o intramuscolo ogni 12 ore per 3 somministrazioni e successiva-

mente un'unica dose giornaliera; per la vancomicina è di 15 mg/kg endovena ogni 12 ore se l'età del paziente è inferiore ad una settimana, oppure 15 mg/kg endovena ogni 8 ore se l'età è superiore ad una settimana, oppure 40 mg/kg/die endovena in 4 somministrazioni giornaliere (tabella 3).

Tabella 3

A) *Dosaggio della Teicoplanina nelle sepsi neonatali da Stafilococco.*

10 mg/kg EV o IM ogni 12 ore per 3 somministrazioni, successivamente 10 mg/kg EV o IM ogni 24 ore.

Durata media del ciclo terapeutico: 10 giorni.

B) *Dosaggio della Vancomicina nelle sepsi neonatali da Stafilococco.*

15 mg/kg EV ogni 12 ore se età < 1 settimana

15 mg/kg EV ogni 8 ore se età > 1 settimana

oppure

40 mg/kg die EV in 4 somministrazioni giornaliere.

Durata media del ciclo terapeutico: 10 giorni.

C) *Provvedimento indispensabile per garantire il successo terapeutico = Rimozione del catetere intravasale.*

L'uso della vancomicina richiede il monitoraggio farmacologico del farmaco per evitare concentrazioni ematiche non superiori a 30 mg/L che possono essere nefrotossiche.

Una nostra recente valutazione della cinetica della teicoplanina ha consentito di precisare alcuni dati utili quale per la definizione dello schema posologico.

Il picco sierico di teicoplanina dopo 30 minuti dalla somministrazione è risultato di 31, 43 mg/L; il tempo di dimezzamento della fase di eliminazione rapida del farmaco è stato 1,21 h, mentre l'emivita (fase β) è risultata 36,2 h.

Un provvedimento importante per garantire il successo terapeutico è rappresentato dalla rimozione del catetere intravasale se ancora in situ al momento della diagnosi.

Conclusioni

Dalla fine degli anni '70, nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale, le infezioni stafilococciche rappresentano una realtà con la quale il neonatologo deve confrontarsi sempre più frequentemente. L'approccio diagnostico e terapeutico a questo tipo di infezione può presentare aspetti particolarmente complessi. Le condizioni predisponenti quali impiego di antibiotici ad ampio spettro, basso peso di nascita, effettuazione di manovre invasive, presenza

di cateteri endovasali, assumono particolare importanza. La diagnosi certa di una sepsi stafilococcica non è facile. Secondo il Center for Disease Control di Atlanta è necessario seguire un preciso protocollo. Secondo la nostra recente esperienza molto utile per la diagnosi risulta l'utilizzo di alcuni indici di flogosi.

La terapia può attualmente avvalersi dell'impiego dei glicopeptidi Vancomicina e Teicoplanina, poiché le associazioni comunemente impiegate nella terapia di prima istanza risultano inefficaci. Sulla base della nostra esperienza entrambi questi farmaci si sono dimostrati efficaci e privi di effetti tossici. L'impiego della vancomicina comporta il monitoraggio sierico del farmaco.

La possibilità di utilizzo della teicoplanina in monodose giornaliera, l'impiego per via endovenosa o intramuscolare, il mancato riscontro di tossicità, rendono l'utilizzo di questo farmaco molto vantaggioso in epoca neonatale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Wilson H.D., Eichenwald H.F.: *Sepsis neonatorum*. *Pediatr. Clin. North Am.* 1974; 21:571,82.
- 2) Jarvis Wr. *Epidemiology of nosocomial infections in pediatrics patients*. *The pediatr. Infect. Dis. J*1987; 6:344.
- 3) Placzek M.M., Withlaw A.: *Early and late septicemia*. *Arch. Dis. Child.* 1983; 58:728-34.
- 4) Battisti O., Mitchison R., Davies P.A.: *Changing blood cultures in a referral neonatal intensive care unit*. *Arch. Dis. Child.* 1981; 56:755.
- 5) Serra G.: *Infezioni da miceti*, Relazione al Terzo Congresso Nazionale del Gruppo di lavoro di Neonatologia della Società Italiana di Pediatria. Stresa 30-5/2-6 1989; Atti pag. 103:110.
- 6) Cohen M.: *Staphylococcus aureus: Biology, mechanism of virulence, epidemiology*. *J. Pediatr.* 1986; 108: 796-9.
- 7) Munson D.P., Thompson T.R., Johnson D.E.: *Coagulase-negative staphylococcal septicemia. Experience in a neonatal intensive care unit*. *J. Pediatr.* 1982; 101:601.
- 8) D'Angio C.T., McGowan K.L., Baumgart S., St Geme J., Harris M.C.: *Surface colonization with coagulase-negative staphylococci in preterm neonates*. *J. Pediatr.* 1989; 114: 1029-34.
- 9) Patrick C.C.: *Coagulase-negative staphylococci: Pathogens with increasing clinical significance*. *J. Pediatr.* 1990; 116:497-507.
- 10) Costerton J.W., Irvin R.T., Cheng K.J.: *The bacterial glycocalyx in nature and disease*. *Ann. Rev. Microbiol.* 1981; 35:299-324.
- 11) Hals S.L., Barnes W., Iznegbu J., Rogolsky M., Zorbas I.: *Characteristics of coagulase-negative Staphylococci from infants with bacteremia*. *Pediatr. J. Dis.* 1987; 6:377-383.26.
- 12) Quie P.G., Belani K.K.: *Coagulase-negative staphylococcal adherence and persistence*. *J. Infect. Dis.* 1987;56:543-547.
- 13) Serra G., Bonacci W., Fabbri A.: *Valutazione del rischio infettivo nella caterizzazione ombelicale nel neonato di peso basso e profilassi delle infezioni neonatali*. *Min. Ped.* 1977; 29:25.
- 14) Peters G., Locci R., Pulverer G.: *Adherence and growth of coagulase-negative Staphylococci on surface of intravenous catheters*. *J. Infect. Dis.* 1982; 146:479-82.
- 15) Christensens G.D., Simpson W.A., Bisno A.L., Beachey E.H.: *Adherence of slime-*

producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect. Immun.* 1982; 37:318-26.

16) Hall S.L.: *Coagulase-negative staphylococcal infection in neonates*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1991; 10:57-67.

17) Bennet R., Eriksson M., Zetterstrom R.: *Increasing incidence of neonatal septicemia: causative organism and predisposing risk factors*. *Acta Paed. Scand.* 1981; 70:207.

18) Baumgart S., Hall S.E., Campos J.M., Polin R.A.: *Sepsis with coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns*. *Am. J. Dis. Child.* 1983; 137:461-3.

19) Oto A.: *Major bacterial infection in a referral neonatal invasive care unit*. *Journal of Infection* 1982; 5:117.

20) Fler A., Verhoef J., Hernandez A.P.: *Coagulase-negative staphylococci as nosocomial pathogens in neonates*. *Am. J. of Med.* 1986; 80:161.

21) Eshali H., Ringertz S.: *Septicaemia with coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit*. *Acta Paediatrica Scand. Suppl.* 1989; 360: 127-134.

22) Faxelius G., Ringertz S.: *Neonatal septicemia in Stockolm*. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1987; 6:262-265.

23) La Gamma E.F., Drusin L.M., Mackles A.W., Machalek S., Auld P.A.M.: *Neonatal Infections*. *Am. J. Dis. Child.* 1983; 137:838-841.

24) Noel G.J., Edelson P.J.: *Staphylococcus Epidermidis bacteremia in neonates: Further observation and the occurrence of focal infection*. *Pediatrics* 1984; 74:832.

25) Serra G., Licata G.: *Le infezioni batteriche neonatali. Aspetti diagnostici e terapeutici*. *Rivista di pediatria preventiva e sociale* 1989; vol. 39, n. 2; 43-58.

26) Gruskay J.A., Abbasi S., Anday E., Baugart S., Gerdes J.: *Staphylococcus epidermidis-associated enterocolitis*. *Journ. Pediatr.* 1986; 109:520.

27) Mollitt D.L., Tepas J.J., Talbert J.L.: *The role of coagulase-negative staphylococcus in neonatal necrotizing enterocolitis*. *Journ. Pediatr. Surg.* 1988; 23:60-63.

28) Philip A.G.S., Hewitt J.R.: *Early diagnosis of neonatal sepsis*. *Pediatrics* 1980; 65:1036-41.

29) Kite P., Millar M.R., Gorham P., Congdon P.: *Comparison of five tests used in diagnosis of neonatal bacteraemia*. *Arch. Dis. Child* 1988; 63:639-43.

30) Philip A.G.S.: *Decreased use of antibiotics using a neonatal sepsis screening technique*. *J. Pediatr.* 1981; 98:795-9.

31) Philip A.G.S.: *Detection of Neonatal Sepsis of late onset*. *Jama* 1982; 247:489-92.

32) Serra G., Giovannini L., Mezzano P., Campone F., Buoncompagni A., Nattero G., Palmero C., Bonacci W.: *Aspetti epidemiologici e diagnostici delle infezioni neonatali*. *Atti 30 corso di aggiornamento in Neonatologia dell'Italia Settentrionale per medici ed infermieri professionali*. Torino, 15-17 novembre 1990; 171:179.

33) Siebert W.T., Monrecand N., Williams T.W.: *Synergy of Vancomycin plus Cefazolin against Methicillin-resistant staphylococcus epidermidis*. *J. Infect. Dis.* 1979; 132:452.

34) Laverdiere M., Peterson P.K., Vrhoeft J., Williams D.N.: *In vitro activity of cephalosporins against methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci*. *J. Infect. Dis.* 1978; 137:245.

35) Valardo P.E.: *Epidemiological study of staphylococcus strains isolated from clinical material in 24 italian hospitals*. *Eur. Journ. Epidemiol.* 1986; 2: 208-214.

36) Shaad U.B., Mc Crachken G.H., Nelson J.D.: *Clinical pharmacology and efficacy of Vancomycin in pediatric patients*. *J. Pediatr.* 1980; 96: 119.

37) Nelson S.W.B.: *Vancomycin*. *J. Antimicrob. Chemoter.* 1982; 10:257.

38) Tarral E., Jehl F., Tarral A., Simeoni U.: *Pharmacokinetics of Teicoplanin in children*. *J. Antimicrob. Chemoter.* 1988; 21: (suppl. A) 47-51.

39) Solbiati M., Bassetti D.: *Microbiological and clinical efficacy of Teicoplanin in severe gram-positive infections*. Proceed. of the International Symposium on the control of hospital infections, Rome 1987; 98.

40) Bonacci W., Mezzano P., Campone F., Giovannini L., Serra G.: *Dati preliminari nell'impiego della Teicoplanina nelle infezioni neonatali*. Consulenze specialistiche in neonatologia. Incontro interregionale di patologia neonatale. Asiago 13-10-1990, atti p. A-12.

41) Millar M.R., Keyworth N., Lincoln C., King B.: *Methicillin-resistant staphylococcus aureus in a regional neonatology unit*. J. Hosp. Infect. 1987; 10:187-197.

INDICAZIONE E LIMITI ALLO STUDIO E ALL'IMPIEGO DI NUOVI ANTIBATTERICI

G. CARAMIA, E. RUFFINI

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

A partire dal 1941 sono state isolate più di 4.000 sostanze ad attività antibatteriche e ne sono state sintetizzate in laboratorio oltre 30.000, però poco più di un centinaio di esse sono state introdotte nella pratica clinica (1).

Dagli anni '60 la frequenza di immissione in commercio di antibiotici è andata comunque aumentando a causa del sommarsi di diversi motivi che possono essere così riassunti:

- 1) la necessità di contrastare la comparsa di germi divenuti resistenti anche o in particolare per l'abuso di antibiotici;
- 2) la necessità di contrastare l'azione infettiva di germi emergenti o in precedenza saprofiti che negli ultimi anni sono divenuti patogeni;
- 3) lo sviluppo tecnologico;
- 4) gli interessi commerciali.

Il primo punto rappresenta certamente il motivo più valido per la commercializzazione di nuovi prodotti ed una conferma di quanto detto, circa la comparsa di germi resistenti, deriva dal fatto che ad esempio meno di 5 anni dopo l'introduzione della penicillina il 75% dei ceppi di *S. aureus* risultava già resistente a questo antibiotico. Per risolvere pertanto il problema si è ricorso in un primo momento alle cefalosporine di 1^a generazione e negli anni successivi alle penicilline penicillinasi-resistenti, quindi alle penicilline meticcillino-resistenti ed infine ai glicopeptidi, ultima tra questi la teicoplanina che, almeno per il momento, sembra in grado di risolvere una notevole parte delle infezioni da *S. aureus* meticcillino-resistente. Come è noto però la resistenza batterica non è limitata solo allo *S. aureus* ma è un problema di notevole importanza per altri germi sia gram positivi che negativi, sia aerobi che anaerobi quali lo *S. epidermidis*, l'*H. influenzae*, lo *S. pneumoniae*, le enterobatteriacee, etc.

La comparsa sia di nuovi germi patogeni emergenti responsabili di malattie quali la malattia da *Legionella pneumophila*, le infezioni da *Chlamydiae*, le infezioni da *Helicobacter pylori*, la Borreliosi di Lyme, la sindrome dello shock tossico e la colite pseudomembranosa sia di germi saprofiti quali la *Moraxella catarrhalis*, lo *Stafilococco epidermidis*, etc. ha indotto la ricerca scientifica e la classe medica allo studio e all'impiego di farmaci capaci di controllare e dominare sempre meglio tali patologie.

I recenti progressi tecnologici, cui si è assistito in quest'ultimo decennio, hanno inoltre consentito la sintesi chimica della maggior parte degli antibio-

tici conosciuti e la loro manipolazione con la conseguente maggiore disponibilità di nuove molecole ad azione antibatterica.

Certamente un aiuto allo studio e all'impiego di nuovi antibatterici è stato dato anche dagli enormi interessi commerciali che ruotano intorno agli antibiotici, dato che sono tra i farmaci di più ampia prescrizione. Negli USA vengono somministrati in circa il 30% dei pazienti ospedalizzati e nella medicina ambulatoriale alcuni dati evidenziano che sono secondi solo agli psicofarmaci mentre in Italia il fatturato (prezzo al pubblico) degli antibiotici supera di molto i 1.500 miliardi (2).

Da quanto sopra esposto appaiono evidenti le indicazioni che hanno spinto allo studio prima e all'impiego poi dei nuovi antibiotici pur sottolineando che gli interessi commerciali non sempre hanno giocato un ruolo positivo in tal senso.

Analizzando criticamente i nuovi antibiotici immessi in commercio, appaiono evidenti le indicazioni al loro impiego visti i miglioramenti rispetto alle vecchie molecole ma emergono anche alcuni limiti, legati strettamente ai farmaci o al loro costo, che dovranno in un prossimo futuro essere superati. Le caratteristiche ottimali che dovranno presentare i nuovi antibiotici e verso cui la ricerca farmaceutica da tempo ha orientato i suoi sforzi interessano:

- 1) lo spettro antibatterico;
- 2) il superamento delle resistenze batteriche;
- 3) le proprietà farmaco-cinetiche;
- 4) la tollerabilità;
- 5) le interazioni tra farmaci.

Spettro antibatterico

Per quanto riguarda lo spettro antibatterico fin dagli inizi dell'era antibiotica vi sono state le indicazioni ad una produzione di antibatterici a spettro sempre più ampio e comunque diversificato per contrastare quei germi che via via emergevano per effetto dei farmaci stessi.

Nella tabella 1 vengono riportate le modificazioni della prevalenza dei germi, in particolare nelle infezioni ospedaliere, strettamente legate e in parte responsabili della introduzione dei vari antimicrobici (es. la famiglia delle penicilline).

Tra gli ultimi antibiotici a largo spettro di nuova sintesi ricordiamo le indicazioni delle ureidopenicilline, dell'imipenem e delle cefalosporine di 3^a generazione che vengono principalmente impiegate quando non è ancora noto l'agente batterico dell'infezione (terapia empirica) e nelle gravi infezioni degli ospiti immunocompressi (3). Chiaramente la maggior sicurezza dell'utilizzo di tali molecole si paga in termini di maggior numero di effetti collaterali e di maggiore probabilità di selezionare ceppi batterici resistenti. Per superare tali svantaggi la ricerca farmaceutica ha sintetizzato anche farmaci con spettro limitato come i monobactamici, la teicoplanina e la temocillina il cui im-

Tab. 1 - Evoluzione temporale dei germi patogeni nelle infezioni ospedaliere e dei farmaci della famiglia delle penicilline.

<i>Anni</i>	<i>Batteri Patogeni predominanti o emergenti</i>	<i>Penicilline commercializzate</i>
'40 ed era pre-ATB	Gram +	Penicillina G
'50	Gram — (E. Coli)	Penicillina G
'60	Gram — (Pseudomonas) " + (Stafilococchi)	Aminopenicilline Isossazolil-Penicilline
'70	Gram — (KES) " + (Stafilococchi)	Carbossipenicilline Meticillina
'80	Altri Gram - resistenti (Pseudomonas), Germi saprofiti patogeni Stafilococchi meticillino-resistenti	Ureidopenicilline
'90	Germi divenuti resistenti a: — Aminopenicilline — Ureidopenicilline	Penicilline/inibitori Beta-lattamasi: — Amox + Ac. Clavulanico — Amp + Sulbactam * — Ticar + Ac. Clavulanico * — Piper + Tazobactam * Temocillina (selettivo su Gram-)

* Farmaci non ancora in commercio in Italia.

piego (terapia mirata) realizza sia una elevata attività antibatterica verso i ceppi sensibili sia un maggior rispetto dell'ecologia microbica che è un fattore di prevenzione allo sviluppo di germi patogeni e alla comparsa di effetti avversi (4).

Oltre allo spettro antibatterico, più o meno ampio, presentato da un antibiotico si deve tener conto dell'azione battericida che sarà tanto migliore quanto più elevata sarà la velocità di batteriocidia fattore quest'ultimo legato, in particolare, alla capacità del farmaco di penetrare rapidamente all'interno della cellula batterica alterandone le funzioni (5).

Accanto a tale fenomeno bisogna poi ricordare che per svolgere l'effetto antibatterico il farmaco deve raggiungere livelli di concentrazione tali da inibire la crescita batterica (MIC; pari almeno al 25% del picco plasmatico), livelli che a loro volta dovrebbero essere poco più bassi della concentrazione minima battericida (MBC) e che l'antibiotico, per risultare efficace, deve trovarsi nella sede dell'infezione in concentrazioni circa 8 volte la MIC o la MBC.

Superamento delle resistenti batteriche

Il superamento delle resistenze batteriche, se realizzato rappresenta una notevole evoluzione nell'ambito di una famiglia di antibiotici e una indica-

zione all'impiego di nuovi farmaci. Come è noto la resistenza batterica, osservata ancora prima della scoperta degli antibiotici, è un fenomeno di adattamento all'ambiente esterno che compare nelle popolazioni batteriche. Le tabelle 2 e 3 descrivono le caratteristiche salienti delle resistenze batteriche e i meccanismi di sviluppo delle stesse.

La battaglia contro questo fenomeno si può vincere non solo utilizzando farmaci capaci di resistere (aztreonam, carbapenemici, temocillina, etc.) o di inibire (acido clavulanico, sulbactam, etc.) gli enzimi inattivanti ma anche con minor dispendio di energia e spesa attuando una terapia mirata e seguendo procedure "empiriche" come ad esempio l'impiego razionale degli antibiotici, lo scoraggiare l'utilizzo della antibioticoterapia di copertura, l'impiego di antibiotici di 1^a scelta a spettro ristretto nonché il miglioramento dell'igiene ospedaliera (6, 7, 8, 9, 10).

Tab. 2 - Caratteristiche salienti delle resistenze batteriche.

	- R. Naturali	(Preesistente-non legata allo spettro antibatterico-immodificabile nel tempo)
	- R. Acquisite	(Compaiono in batteri prima sensibili o suscettibili all'antibiotico)
	- Cromosomica (Riproduzione clonale di mutanti selezionati)	- Extracromosomica o Plasmidica (Presenza di elementi extracromosomiali o fattori R)
Frequenza	Rara (10-20%)	Frequente (80-90%)
Stabilità	Stabile - Trasmessa ereditariamente	Instabile - Perdita dei fattori R per replicazione difettosa
Evento	Spontaneo (gli ATB ruolo selettivo)	Indotto dagli ATB
Trasmissione	Ridotta	Rapida - Elevata - Contagiosa
Resistenze	Unica o max. 2 ATB	Multipla a 4-5 ATB
Associazione di 2 ATB	Impedisce e ritarda la resistenza	Favorisce la resistenza
ATB Favorenti	Rifampicina - Macrolidi Beta-lattamine	ATB a largo spettro Aminoglicosidi
Caratteri resistenza	Lenta (improvvisa per Rifampicina)	Improvvisa e spiccata
Batteri	Stafilococchi - Enterobatteri	Enterobatteri - Stafilococchi - Gonococchi - Haemophilus - Pseudomonas - Pneumococchi
Fattori favorenti	Infezioni con n. elevato di batteri (Es. Urinarie - Polmonari)	Antibioticoterapia a largo spettro - ambiente ospedaliero - ATB e Zootecnia

Tab. 3 - Meccanismi di sviluppo delle resistenze batteriche e famiglie ATB interessate.

-
- 1) Inattivazione da enzimi batterici (Es. Beta-lattamasi a supporto sia cromosomico che plasmidico)
Beta-lattamine - Aminoglicosidi - Cloramfenicolo
 - 2) Impermeabilità della parete (Resistenza Intrinseca)
Beta-lattamine - Aminoglicosidi - Tetraciclina
 - 3) Modificazione del bersaglio batterico
Macrolidi - Penicilline resistenti alle penicillinasi stafilococciche
-

Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche, caratteristiche molto importanti degli antibiotici che si traducono sul piano clinico nella praticità e nella efficacia della terapia, sono elementi di primaria importanza nelle indicazioni allo studio di nuovi antimicrobici.

Uno degli aspetti farmacocinetici più interessati da migliorare, anche per la compliance dei pazienti, è la biodisponibilità per via orale intesa come migliore stabilità delle molecole nell'ambiente acido dello stomaco e migliore assorbimento intestinale anche se nelle patologie gravi la variabilità di quest'ultimo non permette di farvi eccessivo affidamento. Da segnalare in tale ambito la buona biodisponibilità dei nuovi macrolidi come rokitamicina e claritromicina e dei nuovi cefemici orali quali il cefixime e soprattutto il cefitibuten che rappresentano pertanto un progresso terapeutico (11, 12, 13, 14).

Altra caratteristica importante è la protratta emivita plasmatica degli antibiotici che ci permette somministrazioni ad intervalli più lunghi con maggiore praticità e compliance. L'emivita plasmatica è strettamente legata al legame siero-proteico: un maggior legame determina concentrazioni plasmatiche più elevate, emivita più lunga (dovuta al rallentamento della biotrasformazione e della eliminazione) e di conseguenza un prolungamento della durata d'azione sia a livello sierico che tissutale.

Tra le molecole che hanno come caratteristica una lunga emivita si possono ricordare il ceftriaxone, la teicoplanina, la temocillina, il cefixime e il cefitibuten (14, 15, 16). I nuovi macrolidi long-acting come ad esempio l'azitromicina e la roxitromicina oltre alla lunga emivita presentano il caratteristico effetto post-antibiotico, che permette loro una ulteriore efficacia e comodità di somministrazione. Tale effetto consiste nella ritardata ripresa della proliferazione dei microrganismi dopo essere stati esposti all'antibioti-

co malgrado l'assenza del farmaco stesso. Questi batteri durante l'effetto post-antibiotico sembrano più sensibili all'azione dei leucociti e al termine di questo, alla ripresa della proliferazione, sono più sensibili all'azione della successiva dose di antibiotico (17).

Il superamento di alcune membrane biologiche è un altro degli aspetti farmacocinetici importanti ai fini dell'efficacia terapeutica. Da ricordare a tal proposito che una diffusione tissutale elevata e rapida, favorita anche dalla liposolubilità, dallo stato di ionizzazione e dal basso peso molecolare del farmaco, aumenta la penetrazione dell'antibiotico nel settore extravascolare con effetti terapeutici migliori.

Tra le barriere organiche da superare in corso di infezione quella che desta le maggiori preoccupazioni cliniche, soprattutto per la drammaticità dell'intervento, è la barriera emato-liquorale. I farmaci che sono stati commercializzati di recente quali le ureidopenicilline ed alcune cefalosporine di 3^a generazione come il ceftriaxone e il ceftazidime presentano una buona diffusione liquorale e quindi costituiscono un progresso nella terapia delle meningiti soprattutto da gram negativi (18). Accanto alla barriera emato-liquorale, ugualmente importante è quella emato-bronchiale per la sua scarsa permeabilità agli antibiotici. I farmaci che la superano meglio sono i macrolidi ed in particolare quelli di ultima generazione come l'azitromicina che per la maggior concentrazione tissutale, rispetto a quella sierica, rappresenta un progresso nella terapia (17).

Tra le caratteristiche farmacocinetiche degli antibiotici negli ultimi anni si valorizza sempre di più quella della penetrazione intracellulare. Il motivo di tale importanza risiede nel fatto che sempre più di frequente si diagnosticano infezioni da germi intracellulari obbligati (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Listeria*, *Stafilococchi*, *Brucelle*, *Salmonelle*, *Meningococchi*, *Rickettsie*, *Mycobatteri*, etc.) e che è in notevole aumento il numero dei piccoli pazienti con deficit immunitari intracellulari nei quali è utile l'azione di farmaci capaci di penetrare bene nei fagociti. Esistono in commercio antibiotici capaci di penetrare ottimamente all'interno delle cellule quali i macrolidi, la rifampicina, il cotrimoxazolo ed il CAF ma ulteriori progressi si potrebbero ottenere vista la possibile tossicità di alcuni dei farmaci sopra citati (17, 19).

Il metabolismo e la eliminazione degli antibiotici rappresentano ulteriori aspetti interessanti che devono essere sempre attentamente analizzati e che possono rappresentare indicazioni o limiti per i nuovi antibatterici. Infatti l'efficacia di un farmaco è di solito legata alla integrità della sua molecola anche se non raramente i metaboliti possono ancora svolgere attività terapeutica. Per essere il più possibile ottimale un antibiotico non dovrebbe essere metabolizzato a livello intestinale, plasmatico ma soprattutto epatico e renale

e dovrebbe essere eliminato come tale in forma attiva, svolgendo quindi efficacia terapeutica anche nella sua via di eliminazione senza dar luogo nel contempo a fenomeni di accumulo.

Tollerabilità

La maggiore tollerabilità di un farmaco è uno degli aspetti più apprezzati dalla classe medica e rappresenta un importante progresso terapeutico rispetto ad altri farmaci. In questo campo le β -lattamine di nuova generazione (es. il cefixime e il ceftibuten) e i nuovi macrolidi per la migliore tollerabilità rispettivamente gastrica ed epatica stanno trovando, anche per questo aspetto, la giusta indicazione terapeutica (20, 21, 17). Altrettanto dicasi per la netilmicina e la più recente isepamicina che rappresentano un miglioramento all'interno della famiglia degli aminoglicosidi per la minore nefrotossicità (22), per i monobactamici per la minore capacità di sensibilizzazione rispetto alle altre β -lattamine (23) e per le ultime cefalosporine per l'assenza di gravi effetti avversi come le emorragie da ipoprotrombinemia (19).

Interazioni tra farmaci

La possibilità di interazione con altri farmaci rappresenta una seria limitazione per il terapeuta. Le nuove molecole immesse in commercio negli ultimi anni hanno costituito un notevole vantaggio; infatti le nuove cefalosporine non presentano più un potenziamento della loro ototossicità se somministrate contemporaneamente ai diuretici dell'ansa ed i nuovi macrolidi a 16 atomi di carbonio non determinano una aumentata neurotossicità se somministrati con i teofillinici, mentre i macrolidi di ultima generazione, in generale non influenzano eccessivamente il metabolismo della carbamazepina e dell'ergotamina (24).

Dopo aver analizzato i molteplici miglioramenti dei nuovi antibiotici e le possibili prospettive future è giusto sottolineare anche i limiti posti dal costo al loro impiego. In questi ultimi anni infatti il costo della terapia antibatterica si è fatto sempre più pressante anche se è in parte giustificato dalle notevoli spese sostenute dalla ricerca farmaceutica che deve prima identificare un nuovo composto poi sperimentarlo sia in vitro, sia sugli animali, sia sull'uomo e quindi produrlo e commercializzarlo.

Se è vero che tutti questi nuovi composti possiedono una migliore efficacia e tollerabilità e permettono in alcuni casi un minor numero di somministrazioni giornaliere è pur vero che a volte, soprattutto per i farmaci somministrati per os, la differenza di costo è notevole ed il progresso terapeutico modesto. Inoltre i fenomeni di resistenza batterica progrediscono interessando anche i nuovi composti, come dimostra la tabella 4, per cui una notevole importanza assume il corretto uso degli antibiotici affinché non perdano la loro efficacia (25).

Tab. 4 - Percentuali di resistenza di alcuni Gram - verso alcune nuove Beta-lattamine

	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Pseudomonas</i>
Cefotaxime	20%	75%	77%
Ceftriaxone		100%	59%
Ceftazidime	12%	90%	16%
Aztreonam	23%	38%	27%
Imipenem			18%

Manso E.: 1992.

Conclusione

La notevole disponibilità di antibatterici con le caratteristiche più varie, permettono oggi al medico di affrontare con mezzi adeguati, nella maggioranza dei casi, la terapia delle malattie infettive.

L'obiettivo terapeutico primario è quello di avere sempre a disposizione un farmaco dotato di un indice terapeutico ottimale verso l'agente infettante, in particolare verso i germi difficili, anche se ciò non sempre è facile anche per la costante capacità di questi di porre in atto dei meccanismi di difesa e di resistenza.

Da tutto ciò sono nate e nascono le indicazioni allo studio e all'impiego di nuovi antibiotici.

L'ampia disponibilità dei farmaci antibatterici ed il susseguirsi di nuovi composti oltre al limite determinato dall'aumento dei costi, pone anche il problema di scelte corrette che richiedono un continuo e costante aggiornamento per evitare da un lato l'incremento della spesa sanitaria e dall'altro la compromissione dei potenziali benefici dei farmaci disponibili, spesso messi in difficoltà dal loro uso non adeguato o abuso.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Reiner R; *Vademecum degli antibiotici*. Ed. Martinucci, Napoli, 1984.
- 2) Kunin CM: *Problems in antibiotic usage*. In: Mandell GL, Douglas RG Jr and Bennet JE (Ed.), *Principles and practice of infectious disease* (2nd ed.) New York: Wiley, 301-307, 1985.
- 3) Brown AE: *Neutropenia, fever and infections*. *Am J Med* 76, 421, 1984.
- 4) Peterson PK, Verhoef J: *Antimicrobial agents*. Annual, I, Elsevier Science Publishers, 1986.
- 5) Bauernfeind A: *Antibacterial activity and stability toward new betalactamases of eleven and cephalosporins*. *Infection* 18, S155, 1990.
- 6) Greenwood D, Cowshaw A, Bley A: *In vitro activity of temocillin, a new betalactamase stable penicillin active against enterobacteria*. *Antimicrob Ag Chemother* 22, 198, 1982.

- 7) Neu HC: *Carbapenem, special properties contributing to their activity*. Am J Med 78, 33, 1985.
- 8) Sykes RB, Bonner DP, Bush K et al.: *Aztreonam (SQ 26, 776) a synthetic monobactam specifically active against aerobic gram-negative bacteria*. Antimicrob Ag Chemother 21, 85-92, 1982.
- 9) Reading C, Farmer T, Cole M: *The beta-lactamase stability of amoxicillin with the beta-lactamase inhibitor, clavulanic acid*. J Antimicrob Chemother 11, 27, 1983.
- 10) Bush K, Sykes RB: *Beta-lactamase inhibitors in prospective*. J Antimicrob Chemother 11, 97, 1983.
- 11) Morishita M: *In vivo behavior of a new macrolide antibiotic Rokitamycin*. Antibiotics and Chemotherapy 3, 53-61, 1987.
- 12) Frascini F: *Caratteristiche farmacologiche e farmacocinetiche della Claritromicina*. In: 30° Congresso Nazionale A.I.P.O. Pisa, 19-22 settembre 1990.
- 13) Silber BM: *Pharmacokinetics of Cefixime in young and elderly volunteers*. In: Shimada K, Kiani r (Ed.), *Adv Exp Clin Chemother*, 1, 18-20, 1988.
- 14) Barr WH: *The pharmacokinetics of Ceftibuten in humans*. Diagn Microbol Infect Dis 14, 93, 1991.
- 15) Bassetti D: *Vecchi e nuovi antibatterici: è sempre necessario un rinnovamento?* Riv Inf Ped, Suppl 2, 3-10, 1989.
- 16) Faulkner RD, Sia LL, Look ZM, et al.: *Pharmacokinetics profile of Cefixime in man*. Pediatr Infect Dis 6, 963-970, 1987.
- 17) Kirst HA: *New directions for macrolid antibiotics: pharmacokinetics and clinical efficacy*. Antimicrob Ag Chemother 33, 1419-1422, 1989.
- 18) Word BM, Klein JO: *Current therapy of bacterial sepsis and meningitis in infants and children: a poll of directors of programs pediatric infectious disease*. Pediatr Infect Dis J 7, 267-270, 1988.
- 19) *The Medical Letter: Guida alla terapia antimicrobica*. Ed. Abramowics M, 46, 1990.
- 20) Tally FP, Desjardins RE, Mc Carthy EF, et al.: *Safety profile of Cefixime*. Pediatr Infect Dis 6, 976-980, 1987.
- 21) Periti P; *Profilo chemioterapico del Ceftibuten*. Farmaci e terapia VIII (Suppl 2), 5, 1991.
- 22) Kahlmeter G, Dahlager JR: *Aminoglycoside toxicity: a review of clinica studies published between 1975 and 1982*. J Antimicrob Chemother 13 (Suppl A), 9, 1984.
- 23) Principi N: *I macrolidi in età pediatrica*. In: Intermed Communications, Roma 1989.
- 25) Manso E: *Gli antibiotici da salvare dallo sviluppo di resistenze*. In: Seminari Ospedaliieri Anconetani. Ancona, 7 febbraio 1992.

LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE DELL'INTESTINO

M. ASSUMMA

Unità Sanitaria Locale RMI - Ospedale Nuovo Regina Margherita - Roma
Divisione di pediatria

Negli ultimi anni la frequenza della colite ulcerosa (CU) e del morbo di Crohn (MC o CD), le più importanti malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), è progressivamente aumentata. L'incremento è più significativo per il MC che da 7,5 casi/milione di bambini è passato a 22,3 casi/milione di bambini, mentre la CU da 12 casi/milione di bambini è aumentata a 18 casi/milione di bambini (1, 2).

Negli Stati Uniti le MICI sono la causa più frequente di diarrea cronica in età infantile.

Il 30% dei casi di CU e di MC inizia prima di 20 anni di vita: all'età media di 9 anni per la CU e di 10 anni per il MC (3). L'esordio ad un'età inferiore a 5 anni si riscontra nell'1% dei casi.

Un recente studio multicentrico (4) ha reso noto gli aspetti epidemiologici delle MICI in Italia (Tabella 1).

Tabella 1 - Distribuzione geografica dei pazienti, sesso, età, origine.
Patients geographic distribution, sex, age, origin.

	CU		CD		CD IBD
	M	F	M	F	
Nord	10	16	16	8	48%
Centro	7	15	6	6	35%
Sud	6	9	5	3	35%
Totale	23 (36,5%)	40 (63,5%)	27 (61%)	17 (39%)	42%
Età diagnosi	9 a. e 3/12 (1-15 a.)		10 a. e 10/12 (4 m-15,5 a.)		
<i>Origini</i>					
Urbana	52%		82%		
Rurale	48%		18%		

(da Castro, 1991)

La frequenza è maggiore nell'Italia settentrionale, nell'area urbana rispetto alla rurale, nelle città industrializzate e a più elevato livello socio-economico.

La diagnosi viene formulata ad un'età media di 9 anni 3/12 per la CU e di 10 anni 10/12 per il MC.

La familiarità è poco significativa.

La CU prevale nel sesso femminile, il MC nel sesso maschile.

La frequenza delle complicanze è correlata, prevalentemente, alla durata della malattia, infatti dopo 10 anni il 25% dei pazienti presenta una ed il 6% più di una delle seguenti complicanze:

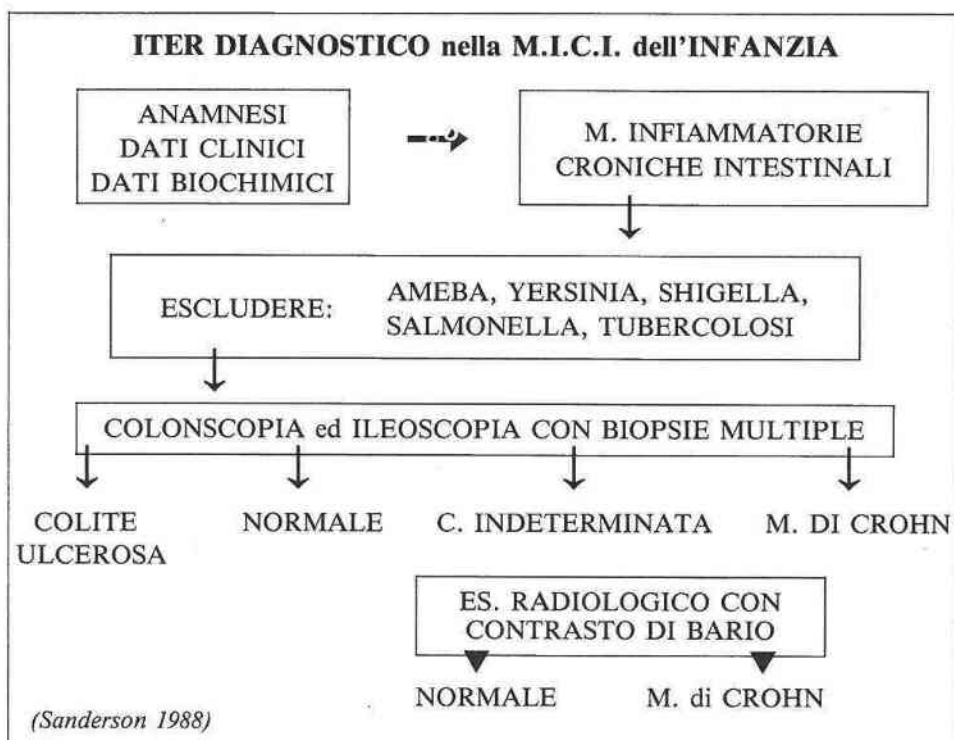
stenosi, fistole, lesioni perianali, ascessi, perforazione, megacolon e carcinoma.

In riferimento al carcinoma del colon esiste una correlazione non univoca con le MICI: per alcune indagini il rischio è risultato pari a quello della popolazione generale, per altre aumenta da 4 a 20 volte (5).

La programmazione di una opportuna strategia preventiva delle complicanze è correlata alla diagnosi precoce. Purtroppo è ricorrente un ritardo medio di 2-4 anni tra l'inizio della malattia e la diagnosi, tanto maggiore quanto minore è l'età del bambino.

La procedura diagnostica proposta da Sanderson è la più seguita (Tabella 2) (6).

Tabella 2



Il ritardo nel formulare la diagnosi può condizionare anche la presentazione clinica. Infatti prevalgono, in fase iniziale, i sintomi secondari allo stato infiammatorio a sede intestinale (Tabella 3) e/o extraintestinale (Tabella 4), in fase avanzata, le complicanze.

Tabella 3 - MICI nell'infanzia: sintomatologia intestinale

<i>Sintomo</i>	<i>CU</i>	<i>MC</i>
Dolori addominali ricorrenti	79%	80%
Diarrea acuta, ricorrente o cronica con o senza sangue	70%	61%
Anoressia persistente	20%	30%
Vomito	13%	11%
Tenesmo rettale	39%	9%
Rettorragia	32%	9%
Patologia perianale (ascessi, fistole, fissurazioni)	4%	6%
Stomatite aftosa	2%	23%

Tabella 4 - MICI nell'infanzia: sintomatologia extraintestinale

Pallore
Febbre persistente o ricorrente
Ridotto accrescimento staturale-ponderale
Ritardo puberale
Anemia
Epatopatia
Splenomegalia
Manifestazioni cutanee
epatobiliari
oculari
osteoarticolari
renali

Gli esami ematochimici da eseguire debbono definire lo stato di nutrizione del paziente, il grado di infiammazione e l'indice di attività della malattia.

Dirimente per la diagnosi è il ricorso sia alle metodiche radiologiche che all'indagine endoscopica. Quest'ultima consente di definire la diagnosi nel 90% dei casi, di stabilire l'estensione della malattia, di valutare la situazione pre- e post operatoria e di attuare la sorveglianza pre-cancerosa.

Riceve sempre maggior valutazione la qualità di vita del paziente affetto da MICI. Infatti l'insorgenza della malattia in età giovanile, la sua lunga durata, le frequenti recidive causa di inattività, le ricorrenti terapie mediche e chirurgiche, creano inevitabili problematiche psico-sociali, familiari, sessuali ed economiche.

Di conseguenza al pediatra compete non solo l'impegno della diagnosi precoce, ma anche la capacità ed il compito di fornire i supporti adeguati ad assistere una malattia cronica, complessa, di difficile trattamento e disabilitante.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Barton J.B., Gillon S., Ferguson A. *Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish Children between 1968 and 1963*. GUT 1989,30,618-622.
- 2) Kirschner B.S.: *Inflammatory bowel disease in children*. *Pediatr. Cl. North America* 1988,35,189-208.
- 3) Castro M., Papadatou D., Ferretti F., et al.: *Le malattie infiammatorie croniche intestinali*. *Impegno ospedaliero - Sezione Scientifica*, n. 6, novembre-dicembre 1990.
- 4) Castro M., Ansaldi N., Bianchi C. et al.: *Malattie infiammatorie croniche intestinali: studio multicentrico italiano*. *Riv. Ital. Pediatr.* 1991,17,137-144.
- 5) Glotzer D.J.: *The risk of cancer in Crohn's disease*. *Gastroenterology* 1985,89,438-441.
- 6) Sanderson I.R.: *Malattie infiammatorie croniche dell'intestino*. *Gastroent. Cl.* 1986,XV,2,42-51.

CELIACHIA LATENTE E SOGGETTI A RISCHIO DA SCREENARE

A. GIUNTA, L. PRAMPOLINI

Milano

Oltre alla celiachia (CD) "classica" caratterizzata clinicamente da diarrea cronica e dai tipici sintomi gastroenterici e malnutrizionali, è noto ormai da tempo un quadro atipico, oligo-monosintomatico, ad insorgenza sia precoce che tardiva, caratterizzato da sintomi estremamente vari, spesso a carico non solo dell'apparato gastroenterico, ma anche di altri organi ed apparati.

L'identificazione di questi casi ha portato a rivalutare l'incidenza della CD ed attualmente si ritiene che essa si verifichi, nei paesi europei, con una frequenza intorno ad 1 ogni 1000 nati vivi.

Anche in Italia l'incidenza è stata stimata in un'indagine epidemiologica, condotta in alcune regioni nel 1991 e coordinata da Luigi Greco, intorno ad 1 caso ogni 600-1000 nati.

Recentemente, nei paesi del Nord Europa, sono stati ripresi studi sui familiari di 1° grado dei celiaci. Già nel decennio 1975-1985 studi analoghi avevano evidenziato un'incidenza della CD, nell'ambito dei familiari, variabile dal 2,4% al 9,2%; in particolare in una verifica della casistica del Centro di Milano l'incidenza della CD nei familiari è del 4,4%.

In uno studio comparso su *Lancet* del 1991 (1) alcuni ricercatori finlandesi hanno esaminato 148 parenti di 1° grado di celiaci per complessive 42 famiglie. Tutti i soggetti sono stati sottoposti alle seguenti indagini: dosaggio degli Ab antigliadina di classe IgG e IgA, dosaggio degli Ab antiendomio di classe IgA, tipizzazione HLA.

Sono stati sottoposti a biopsia enterica 122 soggetti (82,4%) di essi; 13 hanno evidenziato una atrofia della mucosa, mentre 109 avevano una mucosa integra.

Gli Ab antiendomio sono risultati positivi in 18 soggetti (12 dei 13 soggetti con danno intestinale), l'unico soggetto negativo presentava un deficit di IgA. Gli AGA IgA sono risultati positivi in 4 su 13 individui e gli AGA IgC in 6 su 13. I dati di questo studio permettono di trarre alcune considerazioni:

1) Gli Ab antiendomio sono più sensibili nell'identificare i soggetti celiaci privi di sintomi. Inoltre in uno studio condotto recentemente alcuni ricercatori (2) hanno notato, durante il challenge con il glutine, una positivizzazione più tardiva, ma più a lungo persistente degli EMA rispetto agli AGA.

2) Esiste una celiachia "silente", la cui incidenza è stata stimata nel 10% dei familiari di celiaci: si tratta di individui clinicamente sani, pur in presenza di atrofia della mucosa.

Accanto a questi quadri i ricercatori hanno recentemente individuato una quarta possibilità definita "pre-celiachia" o "celiachia latente".

Questa è stata identificata da autori finlandesi (2) e successivamente sono comparse segnalazioni da più parti d'Europa di casi sporadici.

La "pre-celiachia" è una situazione in cui non è ancora presente alcuna sintomatologia clinica né danno della mucosa, ma sono evidenti caratteristiche genetiche (HLA Dr3, Dr7, DQw2), immunologiche (positività per gli Ab antiendomisio IgA) e tessutali (aumento dell'infiltrato intraepiteliale di T-linfociti con recettori γ/δ , che sono tipiche della CD).

Negli individui sani circa l'80% dei linfociti intraepiteliali sono CD8+, il 10% CD4+ e circa il 6% CD4- CD8-; nei celiaci sia a dieta priva di glutine sia a dieta libera vi è un aumento dei linfociti CD4- CD8 (dal 10% al 60%) con un aumento altrettanto significativo dei linfociti con recettori γ/δ (30%) anziché α/β (90% nei soggetti sani). Tale condizione, che persiste anche a dieta priva di glutine, è stata osservata anche nella pre-celiachia o celiachia latente. Ai linfociti intraepiteliali con recettori γ/δ è stata attribuita una funzione citotossica/citolitica.

In particolare, nel corso dello studio condotto dai finlandesi, 7 individui hanno presentato queste caratteristiche: di essi 2 hanno sviluppato la CD e 1 la dermatite erpetiforme a distanza di 3 anni dalla prima osservazione.

Quali siano le sollecitazioni dietetiche, ambientali (infezioni da adenovirus 12?) e metaboliche che, agendo su questi soggetti a rischio, scatenino la CD non è a tutt'oggi comunque documentato.

Tutte queste osservazioni portano a rivalutare la reale incidenza della CD che, tenendo conto sia della forma latente che della forma silente, potrebbe giungere a 1:300 nati vivi.

La CD sarebbe quindi la più frequente patologia cronica del tratto gastroenterico.

Allo stato attuale delle conoscenze è lecito interrogarsi sull'opportunità di diagnosticare i soggetti affetti da celiachia silente o i portatori della forma latente e su quali siano le categorie più a rischio alle quali indirizzare la ricerca poiché non sembra ovviamente giustificato uno screening "di massa" dal momento che l'unico test che potrebbe essere utilizzato a questo scopo, e solo per le forme silenti, è la determinazione degli Ab antiendomisio. Infatti l'alto costo della determinazione di questo test ne esclude l'utilizzo per ricerche di massa e d'altro canto gli AGA IgA e IgG non danno sufficienti garanzie di sensibilità e specificità.

Da uno studio policentrico condotto recentemente in Lombardia sembra inoltre emergere a questo proposito un dato interessante, vale a dire la

minore sensibilità del test a evidenziare le forme di CD atipiche nelle varie fasce d'età.

Sembra pertanto opportuno rivolgere lo sforzo diagnostico ai famigliari di primo o secondo grado dei pazienti celiaci o ai pazienti affetti da patologia frequentemente associata a CD (ad es. diabete mellito insulino-dipendente) ed a favorire in ogni modo le conoscenze sui sintomi atipici e rari che possono evidenziarsi in corso di enteropatia da glutine o che possono esserne sintomi d'esordio (ad es. anomalie dello smalto dei denti, epilessia con calcificazioni occipitali).

La diagnosi di forme di CD latente continuerà ad essere probabilmente ancora per anni oggetto di ricerca o diagnosi occasionale.

BIBLIOGRAFIA

1) *Seriological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease.* Markku Maki, Kati Holm et Coll. *Lancet*, 1991, 338:1350-53.

2) *Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease.* A. Burgin-Wolff, H. Gaze, F. Hadziselimovic et Coll. *Arch. Dis Child*, 1991, 66:941-47.

COMUNICAZIONI

DISPNEA INSPIRATORIA DA COMPRESSIONE TIMICA, PRESENTAZIONE DI UN CASO

QUINTINI G., BAROCCI G., GIAMMATTEI M., FRANCHI G., RIPANTI G., RICCI T.

DIVISIONE DI PEDIATRIA USL 4 (Primario : T.Ricci)

Nel periodo neonatale e nei primi anni di vita, il timo è un organo voluminoso rispetto al peso corporeo; successivamente aumenta di poco fino al periodo della pubertà allorché raggiunge in media il peso di 30 gr. In seguito, poi, forse a causa dell'aumento delle funzioni delle gonadi e del corticosurrene, si verifica una progressiva contrazione volumetrica, con riduzione della popolazione linfocitaria e sostituzione dei follicoli timici con tessuto adiposo. In bambini in buone condizioni generali esso ha dimensioni relativamente maggiori rispetto ad individui distrofici, che hanno già perduto riserve di grasso. In ogni caso il timo è una struttura con grande variabilità nella forma, dimensione e posizione; la diagnosi anatomica e radiologica, perciò, di iperplasia o ipoplasia timica si basa su dati ancora incerti e non ben definiti. Un ingrandimento del timo può essere dovuto oltre che a ipertrofia-iperplasia anche a cisti e tumori (timomi, timolipomi, teratomi), per la verità assai rari nel bambino, spesso asintomatici e casualmente scoperti; timomegalia può riscontrarsi, inoltre, in leucemie, linfosarcomi, linfogranuloma M.

T.A.C. e R.M.N. sono spesso mezzi diagnostici importanti per differenziare una ipertrofia iperplasia da tumore: la valutazione di alcuni parametri (larghezza, grandezza, margini, forma, densità) sono di norma sufficienti per la diagnosi e questo perché il timo patologico si presenta in genere allargato, multilobato, disomogeneo per la presenza di degenerazione cistica, emorragia, fibrosi, sepimentazione. Al di sopra dei 18 mesi di età è più facile che la massa sia riferibile a tumore e pertanto se essa tende ad allargarsi e a diventare sintomatica è necessario sottoporre il paziente, oltre che alle indagini sopramenzionate, anche ad esplorazione chirurgica.

In passato venivano frequentemente attribuiti ad aumento di volume del timo per iperplasia-ipertrofia una serie di disturbi, quali stridore nella respirazione e tirage, specie se ricorrenti nelle prime settimane o mesi di vita, e tale eziologia sembrava confermata dall'ingrandimento radiologico dell'ombra timica. Successivamente si è data scarsa o nessuna importanza all'ipertrofia di tale organo, ma recenti studi sulla secrezione ormonale in bambini con allargamento timico, hanno documentato un significativo aumento del G.H. in pazienti sotto i 3 anni, una ipofunzione tiroidea, una diminuzione dell'ACTH e idrocortisone, una riduzione dei linfociti T e B ed immunoglobuline, un aumento dei lipidi totali, trigliceridi e colesterolo.

E' comunque da ritenere, dopo aver escluso altre cause, che, a volte, un ingrandimento del timo possa dare sintomi da compressione.

Il caso clinico che presentiamo ne è la riprova.

CASO CLINICO : G.S., anni 9, giunge alla nostra osservazione dopo ripetuti episodi di dispnea inspiratoria, iniziati all'età di 6 anni, interpretati e trattati come laringiti ipoglottiche. Qualche tempo prima del ricovero i genitori hanno notato la comparsa di saltuaria e fugace tumefazione, della grandezza di una mandorla, in sede giugulare. Una ecografia pone in risalto una formazione ovalare di cm. 3x1, a contorni ben definiti ed ecostruttura anecogena, dando il

sospetto di un linfangioma cistico. La T.A.C e la R.M.N., successivamente eseguiti, evidenziano invece, un processo espansivo solido del comparto mediastinico antero-superiore a densità omogenea del diametro cranio-caudale-trasverso di cm. 3x4 ed antero-posteriore di cm. 5x2, localizzato sotto il giugolo, posteriormente al manubrio sternale, con tronchi venosi anonimi dislocati lateralmente e vasi epiaortici modicamente compressi posteriormente.

La massa, a contorni regolari, si presenta a manicotto intorno alla trachea.

Permanendo il dubbio diagnostico, nonostante gli esami strumentali, il bambino viene sottoposto ad intervento chirurgico con asportazione radicale e completa (mediante accesso cervicale e, quindi, senza sternotomia) di una massa timica retrosternale solida, di aspetto adiposo plurilobato, delle dimensioni di cm. 8x6. All'esame istologico, la massa di circa 20 gr., risulta essere timo ipertrofico con frequenti aspetti di dilatazione cistica e calcificazione dei corpuscoli di Hassal. A circa 1 anno dall'intervento il bambino non ha più presentato episodi di dispnea inspiratoria.

Il caso evidenzia come un inizio tardivo di episodi di dispnea inspiratoria possa trovare la sua collocazione anziché in patologia di carattere allergico, più frequente nei primi anni di vita, in problemi anatomici da compressione del laringe e/o della trachea da parte di masse che, come nel nostro caso, richiedono l'intervento chirurgico per la risoluzione sintomatologica e la certezza diagnostica.

IL MONCONE OMBELICALE CADE PRIMA CON LO ZUCCHERO

Guerrini D., Castellini R.
Divisione Pediatria U.S.L. 20 Camerino

L'articolo apparso sulla rivista *Pediatrica* dell'ottobre-dicembre 1991 "MEDICAZIONE DEL MONCONE OMBELICALE: UN RITORNO ALL'ANTICO" ha suscitato in noi un notevole interesse.

Il trattamento del cordone ombelicale effettuato con zucchero salicilico al 3%, secondo le modalità esposte dal dott. P. La Ricca e dai suoi collaboratori, ha evidenziato dei risultati sorprendenti per quanto riguarda la caduta precoce e la assenza di complicazioni e controindicazioni.

Nonostante nel nostro reparto venissero applicati tutti gli accorgimenti utili al trattamento medicando con alcool assoluto con frequenza pluriquotidiana (ad ogni cambio di pannolino) e rispettando una rigorosa asepsi, non avevamo ottenuto risultati incoraggianti tanto che la caduta del cordone ombelicale avveniva mediamente intorno al 18° giorno con punte fino al 30° giorno.

Una moderata anticipazione dell'epoca di caduta veniva ottenuta mediante l'uso di garze sterili previamente imbevute con alcool assoluto senza però risultati significativi. Abbiamo quindi iniziato il trattamento con zucchero salicilico al 3% come indicato nell'articolo citato modificando alcuni comportamenti come segue:

- 1) la prima medicazione dopo la nascita è stata effettuata con alcool assoluto (per non compromettere una eventuale operazione di incannulazione),
- 2) dopo 12-24 ore si inizia la medicazione con zucchero salicilico, cospargendo abbondantemente il moncone e chiudendo con garza sterile,
- 3) la frequenza delle medicazioni avviene ad ogni cambio di pannolino cambiando la garza e facendo attenzione che lo zucchero salicilico venga a contatto con le zone umide,
- 4) alla caduta del cordone ombelicale residua di solito una secrezione siero-ematica che deve essere trattata medicando con acqua ossigenata o alcool denaturato ed eventualmente cospargendo con polvere antibiotica oltre che proteggendo con garza sterile.

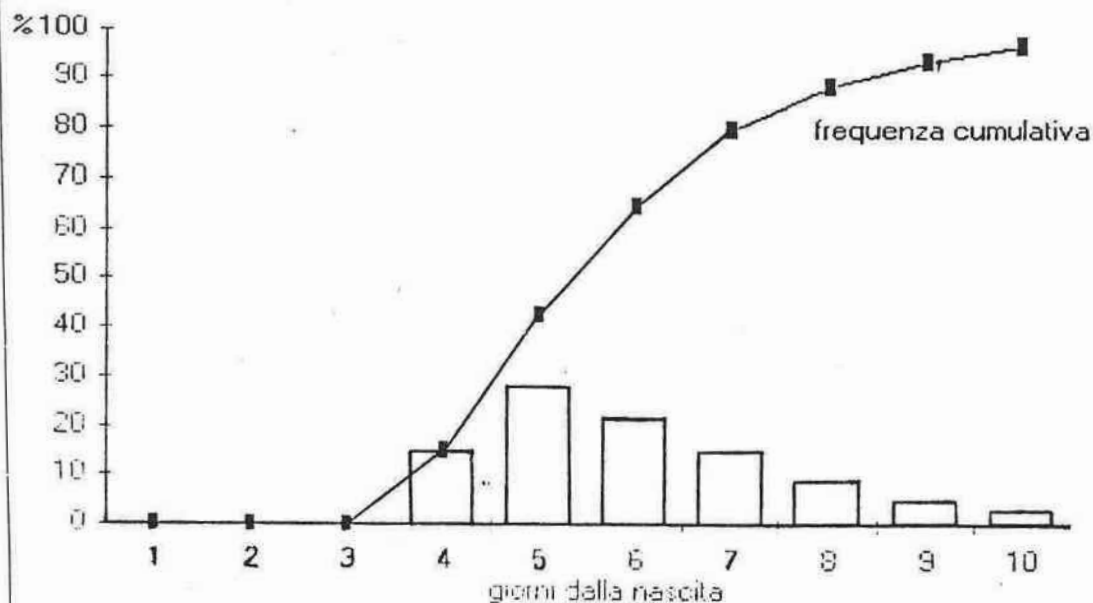
I risultati da noi ottenuti concordano ampiamente con quelli dell'articolo preso in considerazione.

La caduta precoce del cordone ombelicale a nostro giudizio rende più agevole il rapporto madre-bambino eliminando una causa di preoccupazione materna per la gestione del tralcio ombelicale che tanta apprensione dà ai genitori.

La persistenza di secrezione siero-ematica che residua è molto frequente, anche se di scarsa entità, e viene tollerata dai genitori in maniera meno stressante che non la persistenza del cordone ombelicale.

In questo periodo di prova del metodo non abbiamo assistito a nessun tipo di complicazione concordando quindi con le conclusioni dell'articolo citato.

CADUTA DEL MONCONE OMBELICALE



BIBLIOGRAFIA

- 1) La Ricca P. e coll.
"Medicazione del moncone ombelicale: un ritorno all'antico"
Pediatrica n° 4 ottobre-dicembre 1991.
- 2) Maglietta V.
"Puericoltura" 3° edizione 1991.
- 3) Bucci G. e coll.
Neonatologia 1986.

STUDIO PER LA PREVENZIONE DEI DANNI DA FUMO MATERNO SUL FETO E SULL'INFANTE.

R.Biadaoli, M.Pezzati, C.Carbone, C.Cianciulli, G.Mainardi.

U.S.L. 10/D Firenze. Clinica Ostetrica dell'Università di Firenze.

Nel corso della gravidanza l'abitudine al fumo di sigaretta provoca danni al prodotto del concepimento, che in genere si limitano a una riduzione del suo peso corporeo (1), ma che possono essere ben più gravi (2).

D'altra parte, nel corso della gravidanza, le donne hanno l'opportunità di frequenti contatti con sanitari; fortissimo è, inoltre, il legame affettivo con il prodotto del concepimento.

Abbiamo voluto considerare le caratteristiche (delle gestanti) che più si correlavano con la loro decisione di interrompere l'abitudine al fumo di sigaretta e la percentuale di ripresa dell'abitudine a distanza di sei mesi dall'evento parto.

MATERIALI E METODI: negli anni 1988-1991 hanno partorito nella nostra Clinica 3865 donne. Durante la degenza sono state loro richieste le seguenti informazioni: titolo di studio conseguito, se coniugate o no, il numero di sigarette fumate al dì nei sei mesi che avevano preceduto la gravidanza, se avevano interrotto l'abitudine al fumo in gravidanza. Abbiamo quindi telefonato a 317 mamme che avevano partorito nel corso del primo semestre del 1991, seguendo un ordine cronologico, per accertare se avevano ripreso l'abitudine al fumo entro i sei mesi successivi al parto.

RISULTATI: 1203 donne (31,1%) erano abituali fumatrici prima della gravidanza; di queste 440 (36,5%) hanno cessato in gravidanza.

La percentuale di cessazione dell'abitudine al fumo è direttamente e significativamente correlata con il grado di scolarità, col numero di sigarette fumate al dì, con lo stato di coniugata.

Delle 317 mamme intervistate telefonicamente, 150 (47,3%) avevano ripreso l'abitudine al fumo entro il primo semestre dal parto.

COMMENTO: questi dati possono essere molto utili per programmare correttamente un intervento di educazione sanitaria per la prevenzione dei danni dal fumo di sigaretta sul feto. Quando la casistica sarà arricchita dai dati che chiariranno in maniera numericamente più significativa, le caratteristiche socio-anagrafiche di chi riprende l'abitudine al fumo, sarà possibile una migliore comprensione del fenomeno e un più mirato intervento per ridurre anche le negative conseguenze del fumo passivo sull'infante (3).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Chernik V., Childiaeva R., Ioffe S.. AM. J. Obstet. Gyn 146,41,1983.
- 2) Bewley B.R.. Brit. Med. J. 288,424,1984.
- 3) Tager I.B., Weiss S.T., Munoz A. et al.. N. Engl. J. Med. 309,699,1983.

CISTINOSI NEFROPATICA : TRATTAMENTO PRECOCE CON CISTEAMINA, PRESENTAZIONE DI 2 CASI

RIPANTI G., CASCIATI A.M., QUINTINI G., TORDINI M.L., RICCI T.

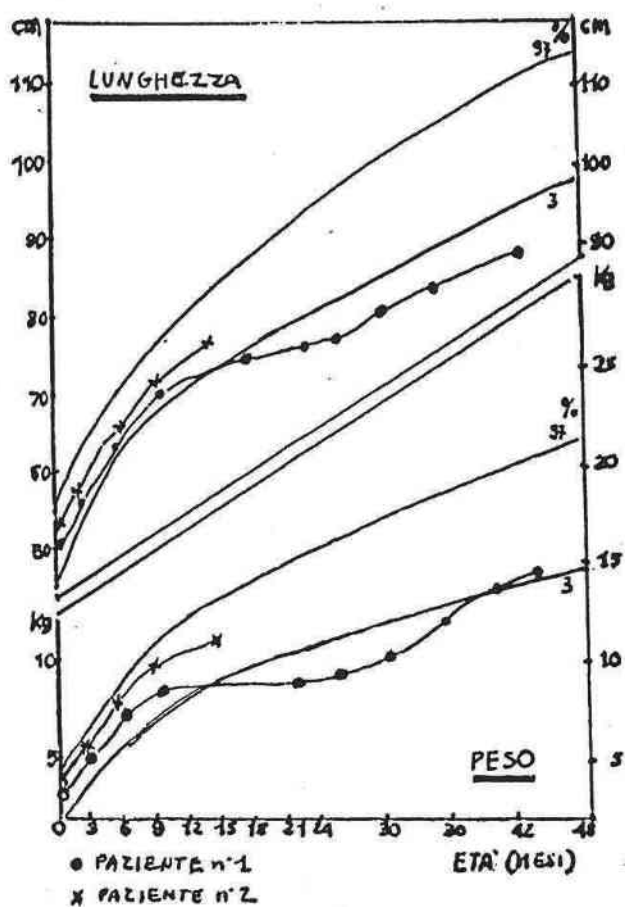
DIVISIONE DI PEDIATRIA USL 4 FANO (Primario : T. Ricci)

La Cistinosi è una rara malattia ereditaria (autosomica recessiva) caratterizzata dall'accumulo intralisosomiale di cistina, le cui caratteristiche clinico-laboratoristiche sono rappresentate da tubulopatia renale prossimale (Sindrome di Fanconi), rachitismo ed importante ritardo della crescita. L'esordio clinico-metabolico avviene in genere tra i 3 e i 12 mesi di vita, con progressiva evoluzione in insufficienza renale terminale, entro i 7-10 anni di età. L'introduzione in terapia, da alcuni anni, della cisteamina, agente capace di ridurre l'accumulo intracellulare di cistina, ha cambiato il decorso della malattia con positiva incidenza sulla crescita e sulla velocità di deterioramento della funzione renale, soprattutto se la cisteamina è iniziata precocemente entro i primi 2-3 anni di vita. La Sindrome di Fanconi, generalmente presente al momento della diagnosi non sembra invece risentire positivamente della terapia con cisteamina.

Presentiamo 2 pazienti con Cistinosi Nefropatica, fratelli, giunti alla nostra osservazione e trattati con cisteamina con beneficio dall'età di 26 e di 2 mesi rispettivamente, per un periodo di oltre un anno. Paziente n°1: M.Al. Diagnosi a 26 mesi di vita, con Sindrome di Fanconi completa (poliuria, acidosi metabolica, glicosuria normoglicemica, iperaminoaciduria generalizzata, proteinuria tubulare, ipopotassiemia con iperpotassiuria, ipofosforemia con iperfosfaturia) insorta gradualmente dal 9° mese di vita, associata ad importante rachitismo ed arresto della crescita staturale-ponderale dall'età di 10 mesi. All'ingresso, creatinina clearance di 73 ml/min/1,73mq; dopo 15 mesi di terapia con cisteamina e vitamina D più supplementazione di potassio, fosforo e bicarbonati, valori sostanzialmente stabili del filtrato glomerulare (attualmente a circa 70 ml/min/1,73mq). Ripresa invece della crescita sia staturale che ponderale (Figura) con normalizzazione del quadro clinico. Paziente n°2: M.An. Fratello del paziente n°1. Diagnosi di cistinosi a un mese di vita tramite dosaggio della cistina intraleucocitaria, francamente patologico (9,67mmol l/2cistina/mg proteina). Iniziata terapia con cisteamina al 2° mese di vita. Comparsa precoce (a 3 mesi) di glicosuria (0,4 gr/die) normoglicemica, ipercalciuria (10mg/kg/die) e iperaminoaciduria generalizzata. A 14 mesi, dopo un anno di terapia con cisteamina, glicosuria, iperaminoaciduria e ipercalciuria invariate; nella norma i restanti parametri di laboratorio ed in particolare la creatinina clearance (146ml/min/1,73mq), con crescita sempre buona (Figura).

Discussione: La terapia con cisteamina ha cambiato il decorso della Cistinosi Nefropatica, per quanto riguarda soprattutto la crescita ed i tempi di deterioramento del filtrato glomerulare. Tale efficacia si rivela però se la cisteamina è introdotta precocemente (prima dei 2-3 anni di età), a dosaggi adeguati e senza interruzione, comunque prima che si sia instaurato un danno parenchimale. Nel paziente n°1 il beneficio della cisteamina è stato finora modesto sia sulla funzionalità renale che sulla crescita, probabilmente perchè è giunto alla nostra osservazione con malattia clinicamente manifesta da oltre un anno, e con deposizione renale intraparenchimale di cistina in fase già avanzata, come risultava agli accertamenti ecografici e radiologici eseguiti. Essa ha permesso comunque di mantenere finora

stabile la funzionalità renale, con miglioramento della velocità di crescita. Nel paziente n°2, la diagnosi precoce e l'immediato inizio della terapia ha consentito di garantire al piccolo una crescita al momento normale e senza insorgenza di rachitismo, comunque migliore del primogenito, in cui diagnosi e terapia sono state effettuate al 26° mese di vita (Figura). Non sembra aver inciso invece, come del resto riportato in letteratura, sulla comparsa della tubulopatia renale, anche se al momento essa è ancora incompleta. Il decorso clinico dei nostri pazienti, così come di altri che hanno beneficiato di diagnosi e terapia molto precoce, fa ritenere che in ogni famiglia in cui ad un 1° figlio con Cistinosi se ne aggiunga un secondo, quest'ultimo possa presentare decorso clinico più favorevole e complicitanze meno severe rispetto al primo. Tale fatto può riflettere sia il beneficio apportato dalla terapia iniziata già dai primi mesi di vita, che un atteggiamento medico più aggressivo dato la precocità della diagnosi. In ogni caso sono necessari ulteriori studi per definire l'effetto a lungo termine della terapia precoce con cisteamina che rappresenta comunque una possibilità incoraggiante soprattutto per chi, avendo già un figlio con Cistinosi, si trovi ad averne un altro.



DIVISIONE DI PEDIATRIA, SERVIZIO DI NEONATOLOGIA DEL NUOVO
OSPEDALE S.GIOVANNI DI DIO DI FIRENZE.

S. TOFANI, S.FREDIANI, G.PACCIANI, S.BERNARDINI.

SINDROME RESPIRATORIA NEONATALE; MODALITA' DI ASSISTENZA IN UNA
DIVISIONE OSTETRICO-NEONATOLOGICA.

I neonati di basso peso e di bassa età gestazionale presentano un elevato rischio di problemi respiratori con alta possibilità d'interessamento di altri apparati, primo fra tutti il Sistema Nervoso Centrale. Pertanto prima di tutto la profilassi deve essere ostetrica, con somministrazione di farmaci alla madre in modo da facilitare la maturità polmonare o prevenire l'edema polmonare, con conseguente compromissione della funzione respiratoria; tutto ciò quando sia possibile, per l'andamento della gravidanza, programmare una terapia preventiva.

Dopo la nascita la profilassi o la terapia nel reparto di neonatologia prevede un trattamento farmacologico ed eventuale somministrazione di ossigenoterapia con varie metodiche.

Nell'ultimo anno la profilassi farmacologica si è avvalsa della somministrazione di surfattante nella nostra divisione come in altre, con notevole diminuzione dell'incidenza e della gravità della Sindrome da Distress Respiratorio da membrane ialine.

L'uso di surfattante bovino o suino ha dimostrato, secondo la letteratura, un miglioramento dei sintomi respiratori. I risultati della nostra attività in quest'ultimo anno, hanno dimostrato una minore incidenza di problemi respiratori anche grazie a questo nuovo metodo che ha permesso di ridurre, oltre alla mortalità, le complicazioni dell'ossigenoterapia.

LA PRESSIONE ARTERIOSA NEL PRETERMINE: RAPPORTI CON SITUAZIONI DI RISCHIO DEL NEONATO. DATI DEFINITIVI.

Caramia G., Taddei G., Jorini M., Brunelli G., Caucci A.*

Divisione Pediatria-Neonatologia Ospedale "G.Salesi" Ancona

Divisione Pediatria Ospedale Chiaravalle (AN)

Presso la Divisione di Pediatria-Neonatologia dell'Ospedale "G.Salesi" di Ancona abbiamo portato a termine uno studio riguardo i valori pressori nei neonati SGA e pretermine utilizzando il metodo di misurazione oscillometrico. Tale metodo è semplice da realizzare ed è in grado di fornire una informazione continua o misurazioni ad intervalli frequenti delle pressioni sistolica, diastolica e media con minimo disturbo per il neonato.

Materiali e metodi: sono stati studiati 95 neonati degenti presso la Sezione di Patologia Neonatale dell'Ospedale "G.Salesi" di Ancona, 58 dei quali SGA e 37 pretermine, 53 femmine e 42 maschi, 55 nati da taglio cesareo e 40 da parto spontaneo, 62 con Apgar ad 1 minuto ≥ 7 e 33 con Apgar ad 1 minuto < 7 . Ad ogni neonato sono state valutate le pressioni sistolica, media e diastolica mediante apparecchio oscillometrico automatico con due controlli programmati (ad 1 e a 60 minuti) per un arco di 60 minuti. I neonati sono stati studiati al mattino (dalle 9.00 alle 11.00), in posizione supina, tra un pasto e l'altro, in stato di quiete, con controlli sempre al braccio destro utilizzando un bracciale alto 1 cm. e, mediante stampante collegata all'apparecchio, sono stati registrati i dati in seguito elaborati da computer. I neonati sono stati controllati quotidianamente per i primi 7 giorni di vita, successivamente al 10° giorno e poi una volta per settimana fino al 70° giorno.

Risultati: i dati ottenuti sono stati elaborati da computer con metodo descrittivo: essi si riferiscono alle pressioni sistolica, media e diastolica dei 95 neonati durante la prima settimana di vita. Sono stati poi elaborati i dati delle pressioni medie dal 1° al 7° giorno di vita mettendo a confronto gli SGA con i pretermine ed i nati da parto spontaneo con i nati da cesareo: per tale elaborazione è stato usato il metodo di statistica inferenziale detto t di Student.

Dallo studio emerge che:

- le pressioni arteriose medie (sistolica, media e diastolica) aumentano lentamente dalla 1^a alla 3^a giornata di vita, subiscono un calo in 4^a per poi risalire e rimanere a valori per lo più costanti fino alla 7^a giornata (Fig. 1). Tale andamento, simile a quello riscontrato da altri M. (1,2), può essere posto in relazione al fatto che anche i nostri neonati nei primi tre giorni di vita vengono sottoposti ad idratazione parenterale con soluzioni glucosate e glicoflattidiche le quali aumenterebbero, anche se di poco, la massa sanguigna circolante richiedendo un ulteriore sforzo pressorio per mantenere il circolo sanguigno;
- i valori di pressione sistolica, media e diastolica sono lievemente più elevati nei

nati da parto cesareo rispetto ai nati da parto spontaneo: differenze significative ($p < 0.05$) sono state riscontrate in 1^o giornata per la pressione diastolica (Fig.2), in 5^o giornata per la media ed in 7^o giornata per la sistolica. Il primo di tali dati potrebbe essere legato 1) ad uno stato di ipovolemia del neonato (conseguente alla lieve ipotensione materna da anestesia) con successiva reazione vasocostrittoria periferica, 2) nei nati da parto cesareo con sofferenza fetale ad una iperincrezione catecolaminica. Per quanto riguarda gli altri due dati relativi al 5^o ed al 7^o giorno non siamo riusciti a dar loro una spiegazione e pertanto potremmo affermare che la meccanica del parto incide poco sulla pressione arteriosa dopo i primi giorni di vita;

- gli SGA ed i pretermine, presi separatamente, hanno pressioni arteriose medie che, complessivamente non differiscono nelle due categorie;
- non esistono differenze significative di pressione tra SGA e pretermine se si considera l'indice di Apgar alla nascita. Questo dato avvalorava ancor più quanto detto più sopra : infatti le differenze di pressione risultate non significative tra neonati con Apgar ≥ 7 e < 7 , così come la scarsa significatività tra tipo di parto, starebbero ad indicare che la meccanica del parto incide poco sulla pressione arteriosa neonatale e le pur minime differenze riscontrate tra i nati da parto cesareo e spontaneo sarebbero da imputare non tanto al tipo di parto quanto ai farmaci usati nell'anestesia praticata alle gestanti sottoposte a cesareo o alla eventuale sofferenza fetale;
- i neonati a termine ad una settimana hanno pressioni arteriose inferiori a quelle di SGA o pretermine a 6-10 settimane (cioè quando sarebbero giunti a circa 40 settimane di gestazione) come riscontrato anche da Tan. I neonati a termine raggiungono tali valori pressori solo a quattro settimane di età;
- la pressione arteriosa aumenta progressivamente dopo la 1^o settimana di vita e fino al 70^o giorno (Fig.3) (3).

Bibliografia essenziale

- 1) Menghetti E.: Monitoraggio continuo della pressione arteriosa neonatale: nuove tecnologie. Atti 3^o Simposio Nazionale sull'Ipertensione Arteriosa nell'Infanzia, Roma 11-12 dicembre 1987
- 2) Tan K.L.: Blood pressure in Very Low Birth Weight Infants in the first 70 days of life. J. Pediatr. 112, 266, 1988
- 3) Menghetti E.: Utilità del monitoraggio, a lungo termine, della pressione arteriosa neonatale. La Pediatria Medica e Chirurgica 12, 61, 1990

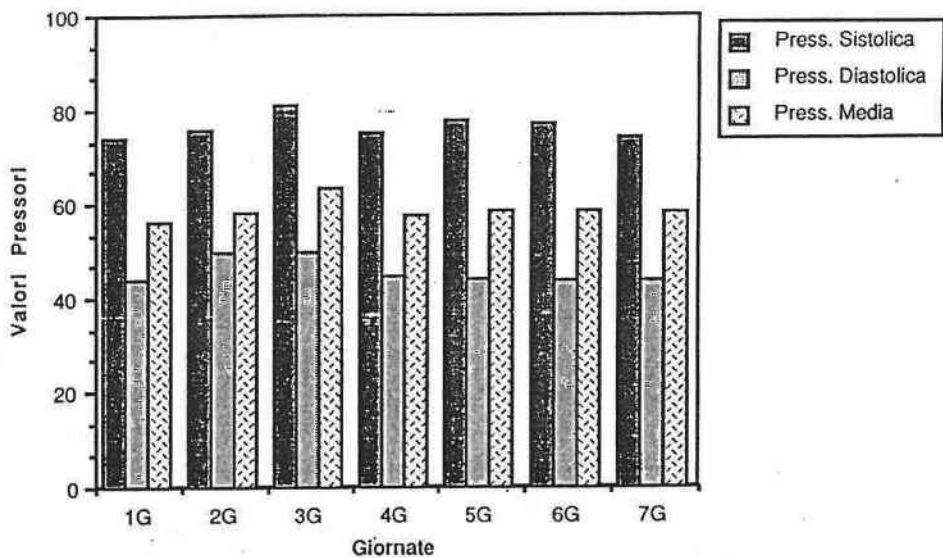


Fig. 1 Valori pressori medi nei primi 7 gg. di vita

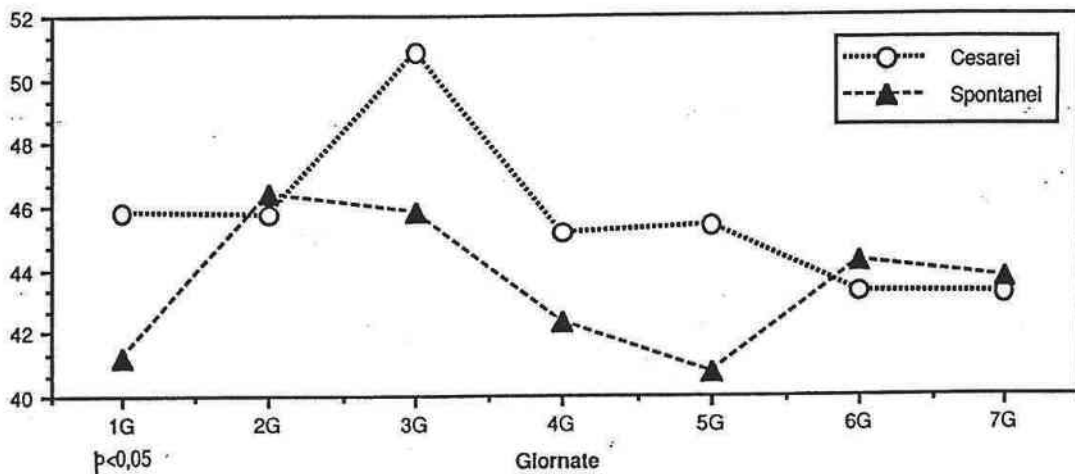


Fig. 2 Valori della pressione diastolica nei primi 7 gg. di vita nei nati da parto cesareo e spontaneo

	10*	14*	21*	28*	35*	42*	49*	56*	63*	70*
SISTOLICA	73,5	75,5	79,2	76	76,1	78	80,3	84,7	82,3	87,6
MEDIA	42,3	44,1	46	47	45,2	49,1	47,3	50,7	52,2	55,3
DIASTOLICA	55,3	59,8	60,7	57,9	59,2	59,9	62	61,8	64,3	67,9

Fig. 3 Valori della pressione arteriosa dal 10° al 70° giorno

ECMO IN INFANT AND CHILDREN: OUR EXPERIENCE.

Gentili M. ; Gentili S. ; Pagni R. ; Nataloni S. ;
Ferretti A.; Santelli F.; Lagana' I.; Antonelli D.

Salesi Children's Hospital - ECMO CENTER

In our pediatric and neonatal intensive care unit, in the last ten years, different techniques for the management of neonatal respiratory failure have been introduced:

- surfactant replacement therapy
- high frequency ventilation.

Since october 1990, we have carried out the extracorporeal lung support for the treatment of acute respiratory failure unresponsive to optimal therapy.

We have considered as entry criteria for ECMO:

- A-a DO₂ over 600 mmHg for more then 6 hours;
- Oxigenation Index greater than 0,4.

Veno-arterial by-pass has been chosen to supply a cardiac support if required; following ECMO we are used to reperfusing carotid artery. Blood flow is maintained at a rate of 80-100 cc/Kg/min and it is gradually reduced as lung function improves. At the beginning of the by-pass we immediately decrease ventilator setting to not damaging level, that is: FiO₂ 0.3 - PIP 20/25 cm H₂O - PEEP +5 cm H₂O - RR 10/min. Anticoagulation is obtained with continuous infusion of heparin after a loading dose of 30 U/Kg to have an ACT of 185 seconds. Venous and arterial saturation, pH, pO₂, pCO₂ are monitored in line. A pulsoximetry is carried out continuously so to reduce systemic blood sample to six-eight hours intervals. To cannulate the vessels we employ Elecath catheters of different size according to the weight of the patient. The extracorporeal circuit is composed of: a roller or vortex pump, a membrane oxygenator, a heat exchanger.

Since october 1990 in our neonatal intensive care unit we have treated 6 patients. Three patients presented MAS, one CDH, one HMD, one viral pneumonia.

The survival rate was 50%. At the doppler control the three patients who survived have presented a normal flow in the right common carotid artery. The respiratory clinical feature has resulted normal. The neurological development has been satisfactory.

IMPORTANZA DELLA ECOGRAFIA CEREBRALE DURANTE ECMO

M. Pupillo, G. Fabrizzi, G. Pieroni, V. Bolli.

Ospedale Pediatrico "G. Salesi"

L'ECMO (extra corporeal membrane oxigenation) è una nuova metodica di assistenza respiratoria che permette di supportare una funzione polmonare gravemente alterata tramite un circuito extracorporeo (bypass veno-arterioso) e un ossigenatore di membrana.

Si usa nei neonati che, affetti da sindrome da distress respiratorio, sindrome da aspirazione da meconio, sepsi, sindrome da persistenza della circolazione fetale, patologia congenita di cuore e ernia diaframmatica congenita, non hanno risposto a terapia convenzionale e si trovano in pericolo di vita con un rischio di mortalità compreso tra l'80 e il 100%. Controindicazione all'ECMO sono: 1) anomalie anatomiche che possono determinare danno cerebrale irreversibile, 2) emorragia endoventricolare, 3) età gestazionale inferiore alla 35° settimana o neonati di peso inferiore a 2 Kg, 4) coagulopatie. Poichè, inoltre, per prevenire la coagulazione del sangue nel circuito ECMO è necessario somministrare eparina e questa deve essere infusa continuamente, a basse dosi (20-100 U/Kg/ora), è molto importante il controllo delle condizioni emocoagulative del paziente. L'entità della eparizzazione deve essere quella necessaria a mantenere il tempo di coagulazione attivata da 2 a 3 volte superiore alla norma. E' inoltre necessario controllare il comportamento del numero delle piastrine perchè in ECMO si verifica una continua formazione di aggregati piastrinici che vengono continuamente allontanati dal circolo dalla cellule reticoleondoteliali provocando una piastrinopenia che richiede infusione di piastrine se il numero delle piastrine scende sotto 50.000.

L'ECMO è continuato fino alla ripresa della funzione polmonare, tipicamente dopo 3 - 6 giorni. In mani esperte e nei neonati con peso alla nascita superiore a 2 Kg la percentuale di sopravvivenza è dell'80% circa.

A causa della significatività della emorragia intracranica, lo studio con ultrasuoni deve avvenire prima dell'ECMO e, in serie, durante

l'ECMO. Poichè il rischio di emorragia appare certo in neonati al di sotto della 34^a settimana di gestazione e di scarso peso, i controlli vanno ripetuti più frequentemente nei più piccoli. Ogni bambino viene studiato immediatamente in seguito ad un peggioramento. L'emorragia intracranica viene stadiata secondo la classificazione di Papile e altri. La presenza di emorragia intracranica controindica l'ecmo perchè l'ipossia, le coagulopatie, rapide variazioni nella pressione arteriosa possono incrementare il gradiente pressorio nei vasi cerebrali e causare rotture di piccoli vasi. Inoltre durante l'ECMO l'eparinizzazione può permettere rapida progressione dell'emorragia, così come la trombocitopenia che richiede trasfusioni piastriniche che aumentano il rischio di emorragie o ne estendono l'entità.

Il fine dell'ECMO non è solo la guarigione polmonare ma quello di avere bambini sani, senza ritardi mentali e pertanto non vanno sottoposti ad ECMO quelli con E.I. e i prematuri che hanno immaturità dei vasi sanguigni della matrice germinale periventricolare (nelle prime 34 settimane di gestazione)

La nostra casistica comprende 6 neonati trattati nella Rianimazione Pediatrica dell'Ospedale dei bambini "G. Salesi" di cui 3 affetti da sindrome da aspirazione meconiale, 1 con polmonite virale, 1 con ernia diaframmatica e 1 con malattia della membrana Jalina di cui 3 sono sopravvissuti e 3 sono morti.

Ai ripetuti controlli ecografici cerebrali solo uno ha presentato emorragia subependimale al controllo pre-trattamento e, sottoposto alla ECMO, non ha avuto conseguenze negative. Gli altri non hanno presentato nessuna patologia cerebrale.

BIBLIOGRAFIA:

1. Bartlett RH, Rodolf DW, Cornell RG, et al: Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: A prospective randomized study, *Pediatrics* 1985;76:479-487
2. Bowerman RA, Zwishenberger JB, Andrews AF, et al: Cranial sonography membrane oxygenation. *AJNR* 1985 6:377-382.

3. Ahmann PA, Lazzara A, Dykes FD, et al: Intraventricular hemorrhage in the high-risk preterm infants: Incidence and outcome. *Ann Neurol* 1980; 7:118-124.:
4. Leech RW, Kohlen P: Subependymal and intraventricular hemorrhages in the newborn. *Am J Pathol* 1974;77:465-476.
5. De Coutern GM, Rabinowicz TH: Intraventricular hemorrhage in premature infants: Reappraisal and new hypothesis. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:389-403.
6. Towne BH, Lott IT, Hicks DA, et al: Long term followup of infants and children treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *J Pediatr Surg* 1985;20:410-414.

FIGLI DI MADRE DIABETICA E SVILUPPO PSICOMOTORIO

S. DOMIZIO, L. SABATINI, L.A. RAMENGI, A. VERROTTI*, G. SABATINO

CATTEDRA DI PUERICULTURA E DI CLINICA PEDIATRICA*
UNIVERSITA' DI CHIETI

Numerosi studi hanno evidenziato il maggior rischio di eventi patologici in epoca pre, peri e neonatale nei figli di madre diabetica, mentre è relativamente poco noto il loro sviluppo psicomotorio. I dati della letteratura suggeriscono una correlazione tra grado di ritardo ed alcuni parametri relativi al monitoraggio metabolico del diabete durante la gravidanza.

Allo scopo di verificare la reale incidenza del ritardo psicomotorio abbiamo studiato, mediante una scala globale di sviluppo psicomotorio (Brunet-Lezine), 20 bambini nati da madre diabetica (10 maschi e 10 femmine) nei primi due anni di vita.

Le madri sono state tutte monitorizzate durante la gravidanza, con dosaggi periodici dell'emoglobina glicosilata. Il controllo metabolico era buono in 14 donne, scarso in 6; in queste ultime si sono registrate complicanze direttamente legate al diabete rappresentate da iperglicemia in 2 casi, nefropatia in 1 caso, ipoglicemia in 3 casi e gestosi in 1 caso.

Tutti i bambini hanno presentato alla nascita macrosomia (ad eccezione del figlio di madre gestosica), ipocalcemia transitoria ed ipoglicemia (di difficile controllo, nei primi due giorni di vita, in sei casi).

Tutti i soggetti sono stati valutati col test di Brunet-Lezine effettuando per ognuno una doppia valutazione (età anagrafica ed età corretta per l'età gestazionale).

I valori dei quozienti di sviluppo (QS) erano bassi a 3 m. (71,95 +/- 16,18), mentre in seguito si è assistito ad un progressivo aumento (6 m.: QS = 86,56 +/- 5,22) fino al raggiungimento di valori pressochè normali a 12 m. (QS = 93,10 +/- 6,31)

e a 24 m. (QS = 95,21 +/- 5,50). I valori di QS ottenuti calcolando l'età anagrafica si sono sempre mostrati significativamente inferiori a quelli calcolati correggendo per l'età gestazionale ($p < 0,01$).

I punteggi più bassi si sono ottenuti con maggiore frequenza in quei bambini le cui madri hanno presentato uno scarso controllo metabolico durante la gravidanza ed in cui l'ipoglicemia neonatale è stata più persistente.

I nostri dati, per quanto preliminari e riferiti ad una casistica relativamente esigua, confermano che i nati da madre diabetica possono continuare a presentare, al di fuori del periodo neonatale, eventi patologici ed in particolar modo una lenta evoluzione maturativa del S.N.C. e che quest'ultima si correla perfettamente con la qualità del monitoraggio metabolico in gravidanza.

E' importante sottolineare come la maturazione del S.N.C. può essere valutata semplicemente con il Test di Brunet-Lezine cui può essere affiancato nei casi dubbi o gravi un accurato esame neurologico ed esami neurofunzionali.

DOMPERIDONE VS MOLOCO NELLA GALATTOPOIESI.

Maddaloni D., Deales A., Bolzonetti P., Grassi R., Lombardi M.

Divisione di Pediatria-Ospedale "E.Profili" Fabriano

E' stato eseguito uno studio longitudinale sul volume di latte prodotto e sul relativo introito da parte del bambino in tutto il periodo di allattamento in 65 donne primipare o pluripare, tutte sposate, di classe sociale da media ad alta, altamente motivate, che avevano frequentato un corso di preparazione alla nascita del bambino. Tutte, pur accomunate da una lattazione inadeguata, hanno allattato esclusivamente al seno fin dai primi giorni.

Sono state divise in 3 gruppi: il 1°, di 22 pz., ha ricevuto Domperidone alla dose di 10 mg x 3 x os/die; il II° gruppo, di 25 pz., ha assunto Moloco alla dose di 3 cnf. x 3 x os/die; le restanti 18 pz. sono state trattate con Placebo seguendo la stessa frequenza di somministrazione. L'arruolamento è avvenuto secondo la "tavola dei numeri casuali". Il latte ricevuto dal bambino è stato misurato con procedure che controllavano il peso del piccolo prima e dopo l'allattamento; in alcuni casi con il peso del latte estratto prima della poppata.

Nel 1° gruppo 18/22 pz. (81%) hanno presentato un graduale aumento del latte prodotto dopo le prime 24 ore dall'inizio del trattamento seguito da un brusco aumento a 96 ore, dopo il quale la produzione si è livellata. I volumi di latte prodotti in questo gruppo hanno soddisfatto i bisogni nutrizionali del bambino fino a 5 mesi.

Nel II° gruppo 15/25 pz. (60%) non hanno mostrato un incremento significativo nella resa giornaliera di latte. Cinque di queste pz. hanno chiesto poi di essere trattate con Domperidone, riuscendo così ad avere una lattazione adeguata.

Il gruppo trattato con Placebo ha mostrato in 13/18 pz. (72%) una scarsità di latte (meno di 20 cc per poppata) con valori medi giornalieri di latte notevolmente insufficienti.

Oggi giorno, pur essendo l'incidenza di allattamento al seno in aumento, rimane il problema dell'interruzione precoce dello stesso. Con questo studio, sebbene si basi su un piccolo campione, abbiamo voluto considerare l'influenza di due galattogeni e del placebo sulla stimolazione e/o mantenimento della lattazione.

L'efficacia clinica e l'assenza di effetti collaterali sia nelle madri che nei neonati conferma la validità del trattamento con Domperidone per un'adeguata produzione di latte nelle puerpere.

Referenze:

-Hofmeyr G.J.,Van Iddekinge B.:"Domperidone and lactation".The Lancet,19,647,1983.

-Hofmeyr G.J.,Van Iddekinge B.,Blott J.A.:"Domperidone:secretion in breast milk and effect on puerperal prolactin levels".British Journal of Obstetrics and Gynaecology,feb.1985,vol.2,pp. 141-144.

-De Leo,Petraglia F.,Sardelli S. et al.:"L'uso del Domperidone nella induzione e nel mantenimento dell'allattamento materno".Minerva Ginecologica,38,1986,p. 311.

-Michiels M.,hendriks R.,Heykants J.:"On the pharmacokinetics of Domperidone in animals and man".European Journal of drug metabolism and pharmacokinetics 1981,vol. 6,n.1,pp. 37-48.

COMUNICAZIONE GENITORI-PEDIATRA :MOMENTO DI PREVENZIONE E TERAPIA NEL FOLLOW -UP
DEL NEONATO PRETERMINE.

P.M. MARAZZINI ,R.M.CROSSIGNANI

DIVISIONE DI PEDIATRIA E NEONATOLOGIA OSPEDALE DI MAGENTA.

Il follow-up del neonato pretermine rappresenta un momento importante quando, al di là del semplice screening, sappia valorizzare in pieno le risorse della famiglia nello affrontare e, se possibile ,superare lo stress adattivo. Da semplice momento di controllo, con il suo fitto e formale calendario di visite, di esami, di consulenze ,il follow-up dovrebbe allora spaziare oltre il bambino per una osservazione più ampia del bambino ,dei genitori e delle loro iniziali relazioni. In questa nuova dimensione, la visita diventa necessariamente un vero incontro dove il Pediatra si dedica con altrettanta attenzione anche ai genitori, coinvolgendoli nella scoperta del bambino, persona già propositiva nel versante motorio, fisico, psichico e relazionale, educandoli ad aspettative compatibili con le competenze e le risorse reali del bambino.

Affrontare insieme, genitori e pediatra, il bambino nato pretermine nei suoi progressi, bisogni, vuol dire offrire la chiave per sintonizzare, in modo sincrono, i propri comportamenti a quelli del bambino, evitando frustrazioni ,illusioni quali espressione della distorsione tra desiderato e realizzato. Va sempre chiaramente ripetuto che il bambino nato pretermine ha una sua modalità evolutiva, che è ben lontana, soprattutto nei primi due anni, da ogni schema di riferimento. Il Pediatra, quale naturale interlocutore della famiglia, ha un ruolo fondamentale nel favorire le prime e non facili relazioni intrafamiliari , se sa trovare soluzioni nuove, flessibili, modellate e plasmate ai veri bisogni del bambino e dei genitori , evitando di chiudersi in una posizione tradizionale e rigidamente ancorata a schemi. In ogni incontro viene dunque dato ampio spazio ai genitori, amplificando le nostre capacità di ascolto e di osservazione.

Le loro ipotesi vengono sempre recepite e messe a confronto con le nostre, con l'obiettivo di tentare di costruire insieme ,pur nel reciproco rispetto, una ipotesi unificata, in quanto modulata ad un progetto comune di lavoro in parallelo.

E' la comunicazione stessa genitori-bambino-pediatra che diventa possibilità di prevenzione e terapia.

La valorizzazione delle risorse genitoriali , ed in particolari materne, diventa presupposto per dare avvio alla costruzione e ricostruzione continua di nuovi adattamenti creativi.

PIASTRINOPENIA NEONATALE:CONSIDERAZIONI SU DI UN CASO

N. Romeo, A. Cecchini, G. Ambrosioni

Ospedale Maggiore C.A. Pizzardi-Bologna-Div. Pediatria-
Sezione di Patologia Neonatale-U.T.I.N.

Le Piastrinopenie Neonatali possono riconoscere diverse cause eziologiche, tra le quali ricorrono con maggior frequenza quelle di natura immunologica, siano esse autochealloimmuni.

Recentemente A.A. francesi hanno segnalato una Trombocitopenia "Pura Genetica" le cui caratteristiche peculiari possono essere così schematizzate:

- persistente assenza di anticorpi antiplastrine dimostrabili con le comuni indagini diagnostiche;
- mancata risposta alla terapia steroidea, protratta per circa un anno;
- inutilità della splenectomia;
- regolare piastrinopoiesi;
- presenza in circolo di plastrine modicamente ingrandite.

Riferiamo un caso di piastrinopenia neonatale, da noi osservato, la cui madre presentava un quadro di piastrinopenia riconducibile, sulla base dei dati clinico-anamnestici, alla forma "Pura Genetica".

CASO CLINICO

Ilaria Z., nata alla 42° sett. di gravidanza fisiologica, da parto operativo (TC) per sofferenza fetale acuta.

Indice di APGAR 8/8, peso alla nascita 3240 g, lunghezza 52 cm, circonferenza cranica 36 cm.

La madre presentava piastrinopenia insorta nove anni prima del parto, le cui caratteristiche clinico-evolutive rispecchiavano quelle della Trombocitopenia Pura Genetica. Sulla base di questi dati anamnestici la neonata, subito dopo la nascita, veniva sottoposta ad un esame morfologico che evidenziava la presenza di una severa piastrinopenia. Nella tabella 1 sono riportati i diversi controlli eseguiti nel tempo.

Alla terapia intrapresa (concentrati piastrinici, ciclo di Ig e.v., terapia corticosteroidea per tre settimane)

non ha fatto riscontro una risalita stabile delle piastrine per cui in 27° giornata di vita si eseguiva una mielobiopsia che evidenziava: elevata percentuale di elementi trombocitoformatori con assenza del fenomeno del campeggiamento. Le rare piastrine circolanti avevano l'aspetto del megatrombocita.

Al compimento del primo mese di vita fu intrapreso un nuovo ciclo di Ig e.v. al termine del quale si è riscontrato un numero di piastrine circolanti normale.

I controlli successivi fino all'anno di età sono sempre risultati nella norma.

DISCUSSIONE

Il caso clinico da noi segnalato presenta alcune caratteristiche cliniche della Trombocitopenia Pura Genetica:

- familiarità positiva con trasmissione di tipo autosomico dominante - assente risposta alla terapia steroidea
- presenza in circolo di megatromboplasti.

Pur tuttavia alcune caratteristiche indirizzano verso un'eziopatogenesi di tipo immunologico: la mielobiopsia evidenziava un "blocco della piastrinopoiesi"; inoltre la risoluzione della piastrinopenia, dopo il primo mese di vita, può essere conseguenza del ciclo di terapia con Ig, ma può anche aver coinciso con l'allontanamento di un ipotetico fattore "bloccante" trasmesso dalla madre.

CONCLUSIONI

Il futuro decorso clinico della piccola ed il perfezionarsi delle indagini diagnostiche di tipo immunologico potranno fornire utili chiarimenti non solo per l'eziopatogenesi ma anche per le decisioni terapeutiche da intraprendere in questo ed in altri analoghi casi.

BIBLIOGRAFIA

1) Y. NAJEAN, TH LECOMPTE.

"THROMBOCYTOPENIES PURES, GENETIQUES"

Una nouvelle entité clinique.

Arch. Fr. Pédiatr. 1990; 47: 85-9.

Tabella 1. Livelli di piastrine circolanti (mm^3) nello arco del primo mese di vita

12°h	24°h	48°h	72°h	96°h
9000	27000	15000	52000	33000
7 gg.	10 gg.	15 gg.	21 gg.	30 gg.
77000	50000	15000	87000	15000

EMORRAGIA SURRENALICA MASSIVA BILATERALE: DESCRIZIONE DI UN CASO IN ETÀ NEONATALE

N. Romeo, A. Cecchini, G. Ambrosioni.

Ospedale Maggiore C.A. Pizzardi-Bologna-Div. Pediatria- Sezione di Patologia neonatale-U.T.I.N.

L'Emorragia Surrenalica in età neonatale sembra ricorrere con maggior frequenza da quando nella pratica diagnostica è stata introdotta la ultrasonografia.

Nella gran parte dei casi (90-95%) l'emorragia risulta monolaterale con maggiore frequenza a destra e solo in piccola percentuale (5-10%) può essere bilaterale. A seconda dell'estensione, inoltre, l'emorragia viene distinta in parziale o massiva.

L'eziopatogenesi (1) non è definita anche se alcuni fattori "scatenanti" sembrano intervenire su un terreno predisponente.

Tra i fattori scatenanti presi in considerazione quello più importante sembra essere il trauma da parto.

La sintomatologia è per lo più sfumata o assente (ittero precoce o protratto, massa palpabile in addome).

Riportiamo qui di seguito un raro caso di emorragia surrenalica massiva bilaterale da noi osservato in età neonatale.

CASO CLINICO

Leonardo C., nasce da parto spontaneo a termine di gravidanza fisiologica. Durante il travaglio viene segnalata comparsa di sofferenza fetale (liquido fortemente tinto e brusche e durature cadute del BCF). Alla nascita è presente un giro stretto di funicolo intorno al collo.

L'indice di APGAR è 5-7; i dati antropometrici sono i seguenti: Kg 3980, l. 53 cm, cc. 37 cm. In seconda giornata di vita si apprezza alla palpazione dell'addome una massa delle dimensioni di una noce, localizzata in regione paramediana sn a livello dell'ombelicale trasversa.

L'ecografia dell'addome evidenzia a destra un'emorragia surrenalica ed a sinistra un'estesa area ipoecogena con fini echi al suo interno, che circonda quasi per intero il rene. Il quadro depone per una probabile emorragia

surrenalica massiva.

In quinta giornata si assiste ad un improvviso peggioramento clinico per cui si esegue una TAC addominale che conferma la presenza di una lesione bilaterale retroperitoneale, molto più voluminosa a sinistra. Viste le dimensioni dello stravaso ematico ed in considerazione dell'effetto compressivo da questo esercitato si procede a laparotomia esplorativa che conferma l'ipotesi diagnostica ed evidenzia la completa assenza di tessuto ghiandola re a sinistra, sostituito completamente da materiale necrotico, mentre a destra è parzialmente riconoscibile tessuto ghiandola re. Si procede pertanto a toilette bilaterale delle logge surrenali con posizionamento di drenaggio laminare.

Il decorso postoperatorio è risultato regolare così come il follow-up eseguito fino all'anno di età.

CONCLUSIONI

Ci è sembrato utile riferire questo caso in quanto rare sono le segnalazioni, in letteratura, di emorragia bilaterale massiva ad insorgenza in età neonatale.

Si conferma l'importanza, quale fattore patogenetico scatenante della sofferenza fetale insorta durante il travaglio di parto. Lo scarso residuo ghiandola re è in grado di permettere un regolare accrescimento in assenza di terapia sostitutiva. Si conferma l'utilità diagnostica dell'esame ecografico. Necessario risulta un attento follow-up al fine di individuare prontamente sintomi clinici evocatori di insufficienza surrenalica in particolare di fronte a situazioni stressanti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Di Fabio e Coll.-Riv. Ital. Ped. 15, 390-92, 1989.
- 2) Blanc J.F. e Coll.-Annal-Pediatr, 32, 457, 1985.
- 3) Chiara A. e Coll.-Atti Convegno Assisi 1988.
- 4) Lawson E.E. e Coll.-J. Pediatr, 92, 423, 1978.
- 5) Vasmat D. e Coll.-Pediatrie, 161, 1983.
- 6) Metreveli C. e Coll.-Ann Radiol 13, 24, 1981.

Tabella 1

Aldosterone	750 pg/ml
Att. reninica	10,1 ng/ml
Cortisolo	58 ng/ml
ACTH	133 pg/ml
17 KS	2,6 mg%
17 OH-CS	1,0 mg%

Tabella 2

ORMONI SERICI	età			
	3	6	9	12 mesi
Aldosterone (pg/ml)	603	424	210	322
Att. reninica (ng/ml/h)	4,5	3,4	3,3	3
Cortisolo (ng/ml)	80	99	143	135
ACTH (pg/ml)	21	58	137	114
METABOLITI URINARI				
17 KS (mg%)	0,5	1,1	0,9	1,5
17 OH-CS (mg%)	2,2	1,4	1,5	2,7

Ipoplasia dermica focale (sindrome di Goltz): descrizione di un caso clinico

G. Caramia, M.P. Catalani, G. Brunelli, R. Freddara

Divisione di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale "G. Salesi", Ancona

L'ipoplasia Dermica Focale è una rara displasia mesoectodermica descritta per la prima volta da Goltz e coll. nel 1962, caratterizzata da diffuse anomalie cutanee, ossee, oculari e dentali.

Il disordine è trasmesso con modalità X-linked dominante ad espressività variabile, con letalità nei maschi emizigoti. Frequenti sono le mutazioni spontanee.

Descrizione del caso clinico

B. V., femmina, nasce da parto cesareo a termine, da gravidanza regolare e da genitori giovani non consanguinei. Nella norma sono i parametri auxologici alla nascita. Il quadro clinico si caratterizza per la presenza di: 1) numerose lesioni cutanee a distribuzione pressochè ubiquitaria costituite da cute apparentemente assottigliata, depressa, ipopigmentata, che confluendo assumono aspetto reticolato; in alcune aree (collo, regione ascellare) le lesioni hanno un diametro maggiore ed appaiono di colorito rosso verosimilmente per la presenza di teleangectasie; lesioni simili interessano anche il cuoio capelluto dove si associano ad alopecia; 2) sindattilia tra 3° e 4° dito della mano sinistra e tra 4° e 5° dito del piede destro; 3) voluminosa ernia ombelicale; 4) displasia ungueale. La facies è caratterizzata da lieve asimmetria del volto, orecchie prominenti con elice povero e punta del naso arrotondata. Nella norma risulta l'esame neurocomportamentale. La radiografia dello scheletro dimostra, oltre alla sindattilia, l'esistenza di schisi vertebrale da D3 a D6. Gli apparati oculare, cardiaco e renale sono nella norma.

L'esame istologico delle regioni di cute interessata evidenzia una riduzione del tessuto connettivo negli strati superficiali del derma, all'interno del quale si osservano noduli adiposi e vasi ectasici.

Conclusioni

L'insieme dei dati clinici ed istologici ci ha permesso di formulare la diagnosi di sindrome di Goltz. L'assenza di lesioni anche minime nella madre della probanda fa pensare che si tratti di una mutazione recente. Il decorso della sindrome si dovrebbe caratterizzare ulteriormente nelle epoche successive con la comparsa, a livello delle zone di cute atrofica, di noduli giallastri e soffici detti "ernie di grasso", e, prevalentemente a livello delle giunzioni muco-cutanee, di papillomi. La patogenesi delle lesioni cutanee è tutt'ora discussa; l'ipotesi più accreditata è che si tratti di una complessa anomalia di sviluppo del tessuto connettivo in grado di causare sia la ipoplasia dermica che lo sviluppo di amartomi adiposi. La maggior parte dei pazienti riportati in letteratura (175 casi in tutto) ha uno sviluppo psichico normale.

Bibliografia

- Uitto J., Bauer E.A., Santa-Cruz D.J., Loewinger R.J., Eisen A.Z.: Focal Dermal Hypoplasia: Abnormal Growth Characteristic of Skin Fibroblast in Culture. *J. Invest Dermatol* 1980: 75, 170-175.
- Wechsler M.A., Papa C.M., Haberman F., Marion R.W.: Variable Expression in Focal Dermal Hypoplasia. *ADJC* 1988:142, 297-300.
- Temple I.K., MacDowall P., Baraitser M., Atherton D.J.: Focal Dermal Hypoplasia (Goltz syndrome). *J. Med. Genet.* 1990: 27, 180-187.
- Goltz R.W.: Focal Dermal Hypoplasia. *Pediatr. Dermatol.* 1990: 7, 313-314.

DISTROFIA TORACICA ASFISSIANTE: DESCRIZIONE DI UN CASO

G.Caramia, F.Franceschini, G.D'Angelo, R.Gagliardini, M.Jorini, G.Pieroni*, G.Fabrizzi*

Divisione Pediatria-Neonatalogia Ospedale G.Salesi Ancona

*Servizio Radiologia Ospedale G.Salesi Ancona

La distrofia toracica asfissiante (D.T.A.) è una rara (1:100.000-1:300.000 nati vivi)(1) condrodistrofia fetoneonatale che colpisce entrambi i sessi, descritta per la prima volta da Jeune nel 1954, definita come policondrodistrofia a carattere familiare con blocco toracico ad evoluzione fatale. Il quadro classico della sindrome di Jeune comprende anomalie toraciche accompagnate da altre anomalie scheletriche (ipoplasia del bacino, anomalie del cingolo scapolare, displasie epifisarie e metafisarie delle ossa lunghe degli arti, micromelia rizomelica, macrocrania, scoliosi vertebrale) e da displasie cistiche renali, epatiche e pancreatiche. Le successive ricerche hanno evidenziato anche forme minori, senza il quadro clinico completo, compatibili con sopravvivenza a lungo termine e definite come distrofie toraciche infantili (2).

CASO CLINICO:

La bambina G.G. giunge alla nostra osservazione all'età di 5 mesi per una sintomatologia respiratoria caratterizzata da tosse stizzosa, polipnea, dispnea. Obiettivamente si apprezzano macrocrania, micromelia rizomelica, evidenti anomalie toraciche (riduzione del diametro A-P, orizzontalizzazione delle coste, infossamento del segmento mediale dello sterno, inspessimento delle cartilagini condro-costali). Le radiografie praticate hanno inoltre evidenziato anomalie bilaterali delle metafisi distali ulnari (svasamento a coppa, scoliosi ad ampio raggio toraco-lombare (26°)) mentre erano assenti le anomalie del bacino. Non erano apprezzabili le displasie cistiche a carico del rene, fegato, pancreas che, comunque, si manifestano in genere solo dopo il 3°-4° anno di vita. Una TAC cerebrale escludeva la presenza di idrocefalia (descritta in alcuni casi di distrofia toracica infantile) ma evidenziava solo una lieve atrofia del parenchima). Come riportato in letteratura (3) il quadro clinico di questa sindrome è caratterizzato, nella prima infanzia, dalla possibilità di exitus per il grave distress respiratorio: nei casi ad evoluzione favorevole, superato tale periodo, i problemi clinici sono essenzialmente legati alla prevenzione e trattamento delle infezioni respiratorie ricorrenti, non esistendo al momento possibilità di correzione chirurgica definitiva delle gravi anomalie toraciche. Nel caso da noi precedentemente descritto (4), tuttora vivente all'età di 17 anni e con quadro clinico pressoché completo di distrofia toracica infantile, si è avuta una ricorrenza di infezioni respiratorie fino all'età di circa 3 anni. Successivamente la paziente non ha presentato patologia degna di nota, l'evoluzione psichica rientra nella norma, i parametri auxologici evidenziano il progressivo rallentamento nell'evoluzione staturponderale; l'Rx del carpo mostra un'età ossea corrispondente all'età cronologica della pazien-

te .Le indagini spirometriche eseguite fin dall'età di 9 anni hanno evidenziato inizialmente una riduzione di tutti i parametri di funzionalità respiratoria, espressione di un grave deficit prevalentemente restrittivo, asintomatico. Successivamente tale deficit è andato progressivamente peggiorato nel tempo fino a che, all'età di 13 anni, sono comparse crisi di ipoventilazione notturna di breve durata. Nonostante che da piu' di un anno la bambina stia praticando ginnastica respiratoria, ai controlli successivi si è notato un ulteriore deterioramento dei parametri della funzionalità respiratoria non sensibile ai broncodilatatori.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Oberklaid F., Dantes D.M., Mayne V., Campbell P.:
D.T.A.: clinical, radiological and pathological information on 10 patients.
Arch. Dis. Child. 52, 758, 1977
- 2) Reiterer F., Muller W.D., Wendler H. : D.T.A., a disorder with a wide spectrum of clinical appearance and course.
Klin. Paediatr. 198, 4, 340-343, 1986.
- 3) Todd D.W., Tinguely S.J., Norberg W.J. : A thoracic expansion technique for Jeune's asphyxiating thoracic dystrophy.
J. Pediatr. Surg. 21, 2, 161-163, 1986.
- 4) Caramia G., Nobilini A., Taddei G. : Distrofia toracica asfissiante: rassegna sintetica e descrizione di un caso.
In: Atti Fano Pediatrica, 137-144, Fano 14 Ottobre 1989.

UN BAMBINO CON DISPLASIA FRONTO-NASALE

AnnaMaria Briganti pediatra- n.p.i. psicanalista infantile in formazione.

Ospedale Civile di GROSSETO.U.O. di Pediatria

Le anomalie della Displasia fronto-nasale riguardano:

- 1-gli occhi, con ipertelorismo oculare, spostamento dei canti interni
- 2-la fronte, con attaccatura frontale dei capelli a V, difetto di ossificazione dell'osso frontale sulla linea mediana.
- 3-il naso, con variabilità da un'incisura sulla punta del naso slargata fino alla divisione completa delle narici, con ipoplasia fino alla assenza dei prolabi e della premaxilla e con schisi labiale mediana. Incisure di vario grado delle ali del naso
- 4-bocca, schisi palatina mediana, frenulo doppio.

Anomalie occasionali riguardano: appendici nasali accessorie. Lipoma dermoide in posizione mediana. Microftalmia. Orecchie ad impianto basso, sordità trasmissiva. Difetto mentale. In rapporto alla severità del difetto, esiste di solito indicazione all'intervento di chirurgia estetica radicale. La maggior parte degli individui affetti è d'intelligenza normale. De MYER segnalò un difetto mentale serio solo nell'8% dei casi, ed una lieve compromissione dello sviluppo intellettuale nel 12%. L'etiologia è sconosciuta. Di solito l'insorgenza è sporadica; solo occasionalmente è stata osservata familiarità. P. è il bambino con displasia fronto-nasale che seguiamo

Il suo incontro con papà e mamma, quando è nato, è stato molto silenzioso, quasi non lo riconoscevano! Non volevano comunicargli nulla di quanto provavano per lui; ma piano piano P. cresceva come tutti gli altri bambini e solo allora grazie a lui hanno cominciato a non aver più tanta paura delle loro ansie, né delle sue malformazioni, né dei controlli periodici. P. era fiero perché ce la stava mettendo tutta per crearsi i suoi genitori, cercava di offrire loro un gran credito d'amore e loro, senza saperlo, stavano vivendo su tale credito grazie a lui, che viveva in assoluta dipendenza da loro! Cominciavano ad occuparsi delle sue evoluzioni; volevano ricucire la loro ferita narcisistica per averlo fatto nascere così; ma P. non è un bambino diverso, ha bisogno come tutti di essere amato; ha un grande bisogno che papà e mamma credano in lui, nelle sue capacità. Piano piano papà e mamma cominciavano a riconoscere le sue vere necessità, cominciavano anche a rispondere

a quegli interrogativi che fin dal suo concepimento aveva posto loro ad esempio: "chi siete, cosa ci fate insieme e perchè mi avete concepito?" Queste sue richieste, inizialmente inopportune, perchè li obbligavano a rispondere a domande che loro, come genitori, non avevano voglia di porsi, cominciavano ad aiutarlo nel superare le tante esperienze dolorose, nel sapersi difendere, nell'accettare la disciplina, nell'amare e farsi amare. P. ha necessità di creare legami, i primi atti verso la vita e la conoscenza..... Gregory Samsa, l'orribile racconto di una metamorfosi: "Gregory capi' che il suo aspetto era intollerabile, che sarebbe stato sempre così'... L'unico pensiero di Gregory era di far dimenticare il suo aspetto misero e ripugnante, Gregory era un membro della famiglia. Il dovere familiare imponeva di reprimere il ribrezzo ed avere pazienza..." Con il passare del tempo P. ha ingaggiato una lotta tra le due parti di se', ovvero tra il bambino con il suo impulso sano per crescere e vivere e l'altra, quella più vecchia, che invece cerca di spingerlo la paralisi emotiva.

P. sta superando l'impressione di sentirsi a volte un bambino piccolissimo, forse fin troppo piccolo, per essere nato, catapultato in un mondo nuovo e sconosciuto, con il terrore di essere incapace di trovare qualcuno in grado di offrirgli protezione, la protezione necessaria. P. sta imparando ad osare, a papà e mamma sta dicendo di avere il coraggio di essere sempre veri con lui, di non barare..... cominciano ad osare anche loro.

Bibliografia:

- 1- Bion W.R. Attenzione ed interpretazione. Armando Roma 1973
- 2- DeMyer W. The median cleft face syndrome. Differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip and palate. Neurology (Minneapolis) 17;961. 1967
- 3- Di Pietro P. Prino E. Toncini C. Peirano I. Su un caso di displasia fronto-nasale associata ad aplasia emidiaframmatica. Min. Ped. 36;121. 1984
- 4- Gaddini E. Note sul problema mente-corpo. Riv. Psicoan. 27, 3-29 1981
- 5- Lax R.F. Some aspects of the interaction between mother and impaired child; mother's narcissistic trauma. Int. J. Psycho. Anal. 53. 339-344 1972
- 6- Sedano H.O. Cohen M.M. Jr. Jirasek J. and Gorlin R.J.: Frontal dysplasia. J. Pediatr. 76:906. 1970



NANISMO PRIMORDIALE OSTEODISPLASICO MICROCEFALICO (MOPD).

Descrizione di un caso clinico.

Caramia G., Brunelli G., Catalani M.P., Freddara R., Fabrizzi G*

Divisione Pediatria - Neonatologia, Radiologia-Osp. Salesi - Ancona

Nel 1982 Majewski e coll., con una ampia revisione della letteratura, proposero una classificazione dei Nanismi Primordiali Microcefalici separando da un lato la sindrome di Seckel e dall'altro il gruppo dei Nanismi Primordiali Microcefalici Osteodisplastici che dal Seckel devono essere tenuti distinti principalmente a causa della presenza di "osteochondrodysplasia" che manca invece, nel nanismo "a testa di uccello".

Nell'ambito di questo gruppo poi gli Autori individuarono tre distinti tipi che essi definirono tipo I, tipo II, tipo III in base ad alcune caratteristiche cliniche e soprattutto alle caratteristiche radiologiche.

Nel tipo II di MOPD vanno sicuramente inclusi anche i casi pubblicati con il nome di "Nanismo con Displasia Cefaloscheletrica o Sindrome di Taybi-Linder dagli Autori che pubblicarono il I° caso nel 1967.

CASO CLINICO

T.G. è la secondogenita di genitori non consanguinei, giovani. Durante la gestazione il monitoraggio ecografico aveva evidenziato un ritardo di crescita intrauterino proporzionato rispetto alle settimane di amenorrea, associato ad oligoidramnios.

Il parto avveniva spontaneamente alla 38 settimana di amenorrea, per via vaginale.

Il punteggio di Apgar era buono. Il peso alla nascita era di 1200 g. (-6 DS), la lunghezza era di 35 cm (-7 DS) e la circonferenza cranica era di 26 cm (-7 DS).

Subito si evidenziavano le seguenti anomalie: nanismo microcefalico piuttosto "armonico", con fronte sfuggente, occipite prominente (dolicocefalia), fontanella anteriore molto piccola, occhi grandi, modestamente proptotici, di taglia ineguale (il sinistro), con modesta anisocoria ed anisociglia, naso relativamente grosso e prominente, non a becco, bocca relativamente grande, con labbra carnose, marcata retrognazia con mento appuntito, orecchie molto piccole ad impianto lievemente basso, collo molto corto e ipomobile. Gli arti erano solo lievemente corti rispetto al tronco, con contratture in flessione del gomito e in flessione e deviazione ulnare del polso. Le dita erano affusolate ed era presente plica palmare trasversa unica bilaterale. Le anche erano dislocate, flesse ed addotte. Anche il ginocchio era contratto in flessione con abnorme motilità in senso latero-mediale. I piedi presentavano la deformità a gondola e nei giorni successivi compariva linfedema del dorso.

I genitali erano normali ed era presente una generalizzata ipotricosi.

Ad eccezione di una iniziale difficoltà di alimentazione che ha richiesto nutrizione per gavage per alcuni giorni, la neonata non ha presentato problemi importanti.

L'accrescimento è stato sempre scarso sia come peso che come lunghezza che come circonferenza cranica.



NANISMO PRIMORDIALE OSTEODISPLASICO MICROCEFALICO



I parametri auxologici a 6 mesi erano i seguenti: peso 2970g (- 2 SD), lunghezza 49,5cm (- 2 SD), circonferenza cranica 31,3cm (- 2 SD)

Nel tempo si andava evidenziando un grave ritardo dello sviluppo psicomotorio.

Il cariotipo, eseguito su linfociti del sangue periferico, evidenziava una traslocazione bilanciata del cromosoma 2-5. Tale traslocazione non era presente nei genitori.

Le indagini radiografiche evidenziavano: batrocefalia, ossa frontali sfuggenti e orbite apparentemente grandi, clavicole allungate, ipoplasia dei corpi vertebrali cervicali con schisi, platispondilia più evidente nel distretto lombare, marcata displasia del bacino con ali iliache arrotondate ed ipoplasiche, incisura sciatica ampia, tetti acetabolari orizzontalizzati, assenza dei nuclei di ossificazione del ginocchio.

L'ecografia transfontanellare, di difficile esecuzione per la ristrettezza della finestra acustica, evidenziava una sospetta agenesia del corpo calloso, confermata successivamente dalla TAC.

DISCUSSIONE

La presenza di batrocefalia, schisi dei corpi vertebrali cervicale, platispondilia, grave displasia del bacino e slargamento prossimale del femore, ci inducono a ritenerlo un caso di MOPD, tipo III. Una attenta disamina della letteratura ci consente di considerarlo l'XI caso descritto.

Recentemente alcuni Autori hanno messo in dubbio l'eccessivo schematismo proposto da Majewski ipotizzando che il MOPD tipo I e il tipo III possono rappresentare una unica entità sulla base della descrizione dei due tipi in una stessa famiglia (Meinecke) e di casi che manifestavano caratteristiche comuni ai due tipi (Haan, Meinecke, Winter). Data la estrema rarità di questa forma il problema rimane tuttavia aperto, e potrebbe essere risolto con indagini di genetica molecolare.

Bibliografia

Haan E.A., Furness M.E., Knowles S., Morris L.L., Scott G., Svigos, Vigneswaren R.
Osteodysplastic Primordial Dwarfism: Report of a Further Case With Manifestations Similar Those of Types I and III.

American Journal of Medical Genetics 33:224-227 1989

Meinecke P., Schaefer E.

Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism: Further Evidence for Identity of the So-Called Types I and III

American Journal of Medical of Genetics 39:232-236 1989

Lavollay B., Faure C., Filipe G., Branca G., Huet De Barochez H

Nanisme familial congénital avec dysplasie céphalo-squelettique (S. de Taybi-Linder)
Arch Fr Pédiatri 41:57-60 1984

EPIDEMIOLOGIA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE PRESSO L'OSPEDALE
"M.MONTESSORI" DI CHIARAVALLE NEL 1991-92

Dr. Augusto Caucci

Divisione Pediatria Ospedale "M.Montessori" Chiaravalle

Essendo elevata la frequenza delle malformazioni (2-3%) delle nascite riscontrata in epoca neonatale, si è iniziato secondo le regole del IPIMC (indagine policentrica italiana delle malformazioni congenite) a controllare dal 1991 i soggetti malformati nati presso la divisione di ostetricia e ginecologia dell'Ospedale "M.Montessori" di Chiaravalle.

Il registro epidemiologico è necessario per monitorare l'incidenza delle malformazioni, permettendo così dopo una valutazione statisticamente valida, di formulare ipotesi eziopatogenetiche e di identificare alcuni fattori di rischio o di sospetto, essendo presenti nella nostra USL complessi industriali che rappresentano un notevole impatto sia per l'ambiente che per la popolazione.

Su un totale di 400 nati i malformati sono stati 22 con un'incidenza del 5,2% (6,2% nel '91, 4,8% nel '92) con una media che se si mantenesse tale nel tempo risulterebbe quasi doppia a quella che si riscontra nella nostra popolazione secondo l'indagine IPIMC.

I nostri dati, forse falsati dalle eseguità dei soggetti, si discostano molto da quelli trovati nelle indagini svolte sia in Italia che nella nostra regione specie per un numero notevole di malformazioni riguardanti il sistema scheletrico (1 esadattilia e sindottilia bilaterale a mani e piedi, nove piedi torti congeniti) ed il sistema genito urinario (1 agenesia renale, 2 micropeni, 2 criptorchidismi, 2 ipospadie peniene) mentre negli altri casi (1 anencefalia, 2 vizi cardiaci congeniti, 1 trisomia 21, 1 angioma esteso arto inferiore) la frequenza è nella norma.

Per concludere è stata netta la prevalenza della popolazione maschile (17 casi) su quella femminile (5 casi) con 1 incidenza pari al 75% dei nati malformati.

INDICAZIONI ALL'ECOGRAFIA SPINALE IN PEDIATRIA

G. PIERONI, G. FABRIZZI, M. PUPILLO, V. BOLLI

Servizio di Radiologia Ospedale Pediatrico Salesi Ancona

Lo studio delle malformazioni vertebrali e delle lesioni espansive del canale vertebrale e strutture vicine, appannaggio tradizionalmente della radiologia convenzionale, CT e mielografia, ha compiuto un salto di qualità con l'impiego della MRI (studio di dettaglio e contrasto ottimali, multiplanarità), non potendosi tuttavia considerare esame di prima istanza.

In questo contesto, limitatamente al neonato e al bambino, fino al secondo anno di vita (lamine vertebrali ancora cartilaginee), l'ecografia ad alta risoluzione, avvalendosi di scansioni sia ventrali che dorsali (assiali e sagittali), ci permette senza l'uso di radiazioni, anestetici, manovre invasive, di identificare dettagliatamente:

- 1) strutture intraspinali: il midollo con il canale centrale, la posizione del cono, la cauda con il filo terminale
- 2) ossa e parti cartilaginee: i corpi vertebrali e gli archi, e i dischi intervertebrali
- 3) strutture paraspinali: la muscolatura dorsale e ventrale e i grandi vasi addominali.

Pertanto lo studio ecografico appare indicato nei seguenti casi:

- disrafismo conclamato: l'ecografia può fornire la localizzazione del cono midollare e informazioni per la diagnosi differenziale tra lipomeningomielocele, e infiltrazione lipomatosa del filum terminale, determinante la sindrome da tethered cord
- disrafismi occulti: la sintomatologia clinica è tardiva e sfumata e la presenza di anomalie cutanee (nevi, angiomi, aplasie cutanee e lesioni sottomucose) risulta presente solo nel 50% dei casi
- idrocefalo e m. di Arnold-Chiari
- patologia neoplastica: generalmente appannaggio di una fascia di età più elevata; l'ecografia soffre di maggiori limiti, potendo fornire tuttavia informazioni sulla localizzazione e sui rapporti della massa con il midollo

- diastematomyelia.

Negli ultimi 6 mesi abbiamo eseguito 22 esami, risultati negativi per quanto riguarda la morfologia e l'ecostruttura, la localizzazione del cono midollare e della cauda; in due casi invece si è evidenziato un cono midollare localizzato abnormemente in basso (L4-L5), rispettivamente si trattava di un bambino di 5 mesi operato di mielomeningocele e portatore di m.di Arnold-Chiari e un bambino di un mese di vita con aplasia cutanea localizzata dorsalmente alla zona di passaggio lombo-sacrale.

Bibliografia:

- 1) CR. Fitz: Diagnostic Imaging in Children with Spinal Disorders
Pediatr Clin North Am 32,6:1537 (1985)
- 2) S Jequier et al: Ultrasound of the Spinal Cord in Neonates
and Infants Ann Radiol 28:225 (1985)
- 3) W Scheible et al: Occult Spinal Dysraphism in Infants: Screening
with High-resolution Real-time Ultrasound Radiology
146:743

RISCONTRO OCCASIONALE DI PATOLOGIA DELL'APPARATO URINARIO
IN LATTANTI ASINTOMATICI IN CORSO DI SCREENING PER LA DCA

V. BOLLI, G. FABRIZZI, M. PUPILLO, G. PIERONI

Servizio di Radiologia Ospedale Pediatrico Salesi Ancona

In corso di screening per la displasia congenita dell'anca (DCA) sono stati esaminati, mediante ecografia, dal 1/1 al 31/3/1992, 593 bambini da 1 a 4 mesi di età, per verificare l'incidenza della patologia dell'apparato urinario in pazienti asintomatici.

In età pediatrica è relativamente frequente la patologia urinaria e molto spesso le forme flogistiche si sviluppano su alterazioni congenite occulte (stenosi del giunto pielo-ureterale, reflusso vescico-ureterale, displasie renali, ecc.). Episodi infettivi, subdoli e ricorrenti, possono determinare un danno renale irreversibile che può portare all'insufficienza renale cronica.

Una diagnosi precoce delle anomalie dell'apparato urinario è quindi di grande importanza in quanto può prevenire l'instaurarsi di gravi lesioni renali dovute alla sovrainfezione batterica.

Dei 593 bambini esaminati 560 sono risultati negativi.

35 bambini presentavano invece un quadro di "non normalità", comprendendo in essi anche i casi di semplice ectasia del bacinetto. In particolare i risultati furono i seguenti:

10 bambini avevano una lieve ectasia pelvica monolaterale, 12 bilaterale

2 risultarono affetti da dilatazione della pelvi monolaterale di discreta entità, 3 bilaterale; uno di questi pazienti eseguì una cistouretrografia minzionale (CUM) ed una urografia che evidenziarono la presenza di doppio distretto renale dx con dilatazione del pielone inferiore, non refluento. Gli altri fino ad oggi hanno effettuato solo controlli ecografici che hanno confermato il precedente reperto, continuando ad essere clinicamente negativi.

Dei 22 pazienti affetti da ectasia lieve 16 eseguirono un successivo controllo ecografico, negativo; in 5 un successivo

esame mostrò invariata la dilatazione pellica. 1 solo eseguì la CUM, che risultò negativa.

Nei restanti 6 bambini furono riscontrati i seguenti reperti:

- rene dx ipertrofico, rene sn idronefrotico pelvico, muto all'urografia, con CUM negativa
- ipoplasia renale sn
- tre doppi distretti renali monolaterali, con dilatazione del gruppo caliceale inferiore
- infine in un paziente fu riscontrato un ematoma surrenalico dx.

Da quanto riportato emerge che esiste una quota significativa di bambini asintomatici affetti da patologia dell'apparato urinario. Appare pertanto giustificato lo screening ecografico dell'apparato urinario, soprattutto considerando il basso costo dell'esame; abbiamo calcolato che, nel corso dell'indagine per la ricerca della DCA, effettuare un controllo anche ai reni ed alla vescica allunga di poco il tempo di esecuzione, che appare ben giustificato in relazione alle implicazioni diagnostiche e terapeutiche.

Bibliografia:

- 1) M. J. Diamant: Is ultrasound screening for urinary tract infection "cost effective?" *Pediatr Radiol* 18 pag157-159, 1988
- 2) J M. Steinhart et al.: Ultrasound Screening of Healthy Infants for Urinary Tract Abnormalities *Pediatrics*. pag 609-614, 1988)
- 3) C H Pappis et al.: Unsuspected urological anomalies in asymptomatic cryptorchid boys *Pediatr Radiol* 18 pag 51-53, 1988
- 4) W E Berdon: Contemporary Imaging Approach To Pediatric Urologic Problems *Radiologic Clinics of North America* 29 pag 605, May 1991

LA RADIOLOGIA INTERVENTISTICA NELLA PATOLOGIA OSTRUTTIVA RENALE DEL NEONATO.

G.C.Fabrizzi, G.Pieroni, M.C.Pupillo, V.Bolli, A.Martino*, D.Lomiento*

Servizio di Radiologia Ospedale Salesi

* Divisione di Chirurgia Ospedale Salesi

La rapida espansione delle tecniche radiologiche interventive nell'adulto contrasta con lo scarso utilizzo in campo pediatrico per la relativa inadeguatezza dei mezzi tecnici e per lo scarso numero dei radiologi dedicati alla pediatria.

In Letteratura sono presenti dal 1980 alcuni lavori originali indicanti come l'utilizzo di tali metodiche in campo pediatrico possano modificare l'iter diagnostico ed i tempi terapeutici. La nefrostomia e la cistostomia percutanea sono le procedure utilizzate nelle alterazioni ostruttive e nelle lesioni flogistiche delle vie urinarie.

Dal dicembre 1991 abbiamo trattato cinque pazienti consecutivi, affetti da patologia ostruttiva delle alte vie (n°3 nefrostomie) e delle basse vie urinarie (n°2 cistostomie). Due nefrostomie eseguite in età perinatale per patologia del giunto pielo-uretrale hanno consentito di procrastinare l'intervento di pieloplastica di circa sei mesi garantendo la funzionalità renale (controllo parametri ematici e clearance creatinina dal catetere), risolvendo la dilatazione calico-pielica e prevenendo la eventuale infezione. La terza nefrostomia è stata eseguita in un paziente con stenosi del giunto complicata da pionefrosi.

Le cistostomie percutanee sono state applicate in due neonati di peso inferiore a 2.5 Kg. portatori di valvole uretrali, con vescica da sforzo e reflusso vescico-ureterale favorendo il regolare deflusso dalle alte vie urinarie ed evitando le possibili complicanze da catetere uretrale a permanenza.

I pazienti hanno ottimamente sopportato le procedure senza particolari preparazioni e con la sola anestesia locale.

1) Pediatric Interventional Procedures in the 1980's

R.B.Towbin, Radiology 1989;170:1081-1090

2) Percutaneous Diagnostic and therapeutic Interventional Radiologic procedures in children: Experience in 100 patients

E. van Sonnenberg et al., Radiology 1987;162:601-605

3) Percutaneous nephrostomy in pyonephrosis

F. Camunez, Urol Radiol 1989;11:77

LA CETIRIZINA NELLE RINOCONGIUNTIVITI ALLERGICHE: NOSTRA ESPERIENZA

G. Caramia, F. Franceschini, G. Taddei, G. D'Angelo, E. Ruffini, A. Rosini

Divisione Pediatria-Neonatalogia Ospedale "G. Salesi" Ancona

La rinocongiuntivite allergica é la piu' frequente delle allergopatie respiratorie, siano esse stagionali o perenni. Oltre agli allergeni inalanti, anche alimenti, farmaci o additivi possono avere un ruolo nel determinismo di tale affezione. (1)

Nel periodo compreso tra Marzo 91 e Marzo 92 abbiamo studiato 19 pazienti, di età compresa tra i 6 ed i 12 anni, che presentavano un quadro clinico di rinocongiuntivite allergica, stagionale o perenne, con documentata positività (3° o 4° classe) del Prick-test e delle IgE specifiche. Tutti i pazienti manifestavano almeno due dei seguenti sintomi: sternuti, rinorrea, ostruzione nasale, prurito nasale, prurito congiuntivale, citema congiuntivale, lacrimazione. Abbiamo attribuito ad ogni sintomo sopraddetto un punteggio clinico variabile, a secondo dell'intensità dello stesso, da 0 a 3. Sono stati esclusi dal protocollo di studio i bambini affetti da rinite atrofica, asma, sinusopatia, i cortico-dipendenti, quelli con alterazione della funzionalità epatica o renale e con focalità rino-faringea e/o broncopolmonare. Abbiamo trattato per 15 giorni i pazienti con punteggio clinico ≥ 10 con la Cetirizina (0,2 mg./kg/die, in un'unica somministrazione), uno dei piu' recenti farmaci antistaminici del commercio ad attività H_1 -antagonista potente e prolungata, con rivalutazione clinico-laboratoristica al 4° ed al 15° giorno di trattamento farmacologico.

I risultati dello studio sono esposti nella tabella 1. Dalla lettura di quest'ultima risulta una buona risposta alla terapia con Cetirizina, evidente già all'epoca del primo controllo (4° giorno) ed ancora piu' marcata al momento del controllo finale (15° giorno), senza riscontro di effetti collaterali di rilievo. La possibilità di poter praticare tale terapia anche per lunghi periodi di tempo (3-4 mesi) rende tale farmaco indicato anche nella profilassi delle rinocongiuntiviti, presentando indubbi vantaggi rispetto ad altri antistaminici (ad es. Cetotifene) per la mancanza di effetti collaterali, la monosomministrazione, l'efficacia terapeutica che rende spesso inutile il ricorso ad altri presidi terapeutici (ad es. decongestionanti nasali, colliri, etc.). Non sembra, infine, alla luce delle attuali conoscenze, che la Cetirizina possa esercitare un effetto desensibilizzante, sia pur minimo, nei confronti dei piu' comuni allergeni. (2)

Tabella 1:

Paziente	Allergia*	Giorno 0	Giorno 4°	Giorno 15°
P.L.	4°G	16	8	6
M.S.	4°G	17	10	2
R.A.	3°A 2°P	19	7	1
L.A.	4°A 2°P	10	7	3
P.I.	4°G	15	8	2
M.P.	4°A 2°P	10	2	1
V.D.	4°A 2°P 1°G	10	2	0
M.M.	4°A 3°P 4°G 2°Pa	16	2	2
C.P.	4°A 2°G 1°P 1°Pa	10	7	3
V.V.	4°A 4°Pa 4°C	11	10	3
R.L.	4°G 3°A 2°Pa	10	5	2
S.G.	4°A 2°P	11	9	4
G.S.	3°G 2°Pa	10	6	0
G.P.	4°A 2°P	16	10	2
B.E.	4°A 2°P	11	9	6
R.A.	4°A 2°P	14	12	5
R.R.	3°A 2°P	11	10	5
R.I.	4°G	13	8	2
L.A.	4°G	14	7	1

* Classi di positività del Prick-test e/o Rast: 1°, 2°, 3°, 4°

G: graminacce; P: polvere di casa; A: acari; Pa: parietaria; C: composite

Bibliografia:

- 1) Zannino L.: Rinite allergica nel bambino.
Il Pediatra, anno XIII, 15, 16-22, Aprile 1991
- 2) Davies R.J., Ollier S., Cundell D.R.: Drug treatment for nasal allergy.
Clinical and Experimental Allergy 19, 559-568, 1989

HIGH RESOLUTION COMPUTERIZED TOMOGRAPHY (HRCT) IN CYSTIC FIBROSIS (CF) AND INFANTILE CHRONIC PULMONARY DISEASES (ICPD)

°Caramia G., °Fabrizzzi G., °Gagliardini R., °D'angelo G., °Franceschini F. °Taddei G.
°Ruffini E.

Department of Pediatrics-Cystic Fibrosis Center Children's Hospital - Ancona - Italy
Radiology Department - Children's Hospital Ancona (Italy).

High resolution computerized tomography is better than standard computerized tomography (CT) in precociously and precisely defining diseases within the secondary pulmonary lobule. We have studied, here at our CF Center of Ancona, 33 pts. (18 females, 15 males; median age: 16,4 years) affected by chronic pulmonary diseases (27 CF, 2 idiopathic pulmonary fibroses, 3 ICPD and 1 Noonan's Syndrome) using HRCT (CT scans were 0.1 cm thick and non contiguous). Almost all the CF pts. (92.6%), with the exception of the two, of 6 and 7 years of age (7.4), who did not demonstrate any pulmonary lesions, presented a variable degree thickening of the bronchial walls. This is a typical expression of bronchocentric inflammation in the CF lung and is a prelude to bronchiectasis. In fact, bronchiectasis was the second most frequent lung lesion seen (77%). HRCT was very useful in determining its severity and precise extension. HRCT sensitivity can be equal to that of bronchography, as seen in 2 of our pts. where the latter examination was carried out previously. This is in agreement with what have been reported in the literature (1,2). Pleural thickening and hilar adenomegalia were seen in 25% and 44% of the pts., respectively. This was obviously in relationship to the frequency of infectious relapses. bronchocoeles (12%), atelectasis (11%) and subpleural blebs (11%) were observed less frequently, being common in pts. in worse clinical condition. In agreement with the international literature (3,4), our results confirm that CT, especially HRCT, is very sensitive technique for precocious and precise identification of early wall and bronchial alterations, for judging the severity and extension of bronchiectasis (without resorting to bronchography), and for uncovering other signs, not easily seen using standard methods, that could indicate involvement of the secondary pulmonary lobule. We therefore can recommend the systematic use of CT in chronic inflammatory bronchopneumopathologies and, in particular, in the long term follow up of CF pts. Such techniques can furnish, as they have in other diseases (5,6), not only better knowledge as to extension and evolution of the pulmonary lesions, but also can yield useful indications concerning the prognosis and efficacy of therapy.

REFERENCE

- 1) Neeld DA, Goodman LR et al. "Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis." *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990 Nov., Vol: 142 (5) P: 1200-5.
- 2) Young K., Aspestrand F., Kolbenstvedt A. "High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis." *Acta Radiol.* 1991 Nov., Vol: 32 (6), P: 439-41.

	N°	%
Thickenings of bronchial walls	31	92%
Bronchiectasis	25	77%
Pleural thickenings	8	25%
Hilar Adenomegaly	14	44%
Bronchocoeles	4	12%
Atelectasis	3	11%
Subpleural blebs	3	11%

Table 1. Incidence of pulmonary lesions.

- 3)Zwirewich CV.,Mayo JR.,Muller NL."Low-dose high resolution CT of lung parenchyma"
Radiology,vol.180 (2),413-417,aug.1991.
- 4)Santis G.,Hodson ME.,Strickland B."High resolution computed tomography in adult cystic
fibrosis patients with mild lung disease."Clin.Radiol.1991 Jul,vol.:44 (1),p.20-2.
- 5)Wiggins J.,Strickland B.,Chung KF."Deteccion of bronchiectasis by high resolution
computed tomography in the yellow nail sindrome".Clin.Radiol.1991 Jun.vol:43(6),377-9.
- 6)Morrish WF.,Herman SJ.,Weisbrod GL.,Chamberlain DW."Bronchiolitis obliterans after
lung transplantation:finding at chest radiography and high resolution CT."
Radiology 1991,Vol./Iss/pg.179/2(487-490).

LA MORTALITA' PER MALATTIE RESPIRATORIE E PER ASMA
IN ETA' PEDIATRICA NEL LAZIO NEGLI ANNI '80

Marolla F., Bonci E., Piro S., Borrillo J., Longo D.,
Uccella S., Ronchetti R. -IV Cattedra di Clinica
Pediatria - Universita' La Sapienza - ROMA

Le malattie respiratorie (MR) in eta' pediatrica e l'asma (A) rientrano fra le cause di morte evitabili in Europa, rappresentando un indice del livello di assistenza sociosanitaria di un paese. Inoltre, numerosi lavori segnalano, nell'ultimo decennio, un aumento della prevalenza, della gravita' e della mortalita' per A soprattutto nelle fasce piu' giovanili. Lo studio di questi due eventi riveste quindi grande interesse scientifico. Materiali e metodi: sono stati analizzati i records individuali di tutti i soggetti (n=279;54% maschi) deceduti negli anni compresi fra il 1980 ed il 1988 per MR di eta' al momento della morte fra 1 e 18 anni e residenti nel Lazio; tali soggetti avevano ricevuto codifica da parte dell'ISTAT della causa di morte secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD) = 460-519. Le minime modificazioni numeriche della popolazione residente nel Lazio durante gli anni '80 ha permesso una confrontabilita' del numero assoluto di decessi per ciascun anno con gli anni successivi. Risultati: nei 9 anni considerati e' avvenuta una graduale riduzione della mortalita' per MR considerate globalmente ($r = -.89$; $p < 0.01$). Tale riduzione e' stata particolarmente evidente nel sottogruppo dei soggetti deceduti per polmonite ed influenza ($r = -.93$; $p < 0.01$). Il numero dei soggetti deceduti per bronchite cronica (ICD=490-1), enfisema (ICD=492) ed asma (ICD=493) considerati nell'insieme si e' mantenuto stabile negli anni (9 soggetti nel triennio 1980-82; 12 soggetti nel triennio 1983-85; 12 soggetti nel triennio 1986-88). Il rapporto fra i soggetti deceduti per asma da una parte e quelli per bronchite cronica ed enfisema dall'altra si e' mantenuto nei trienni considerati di 1:1. Il rapporto tra i soggetti deceduti per asma ed il totale dei soggetti deceduti per MR e' andato aumentando gradualmente ($r = .80$; $p < 0.05$). Conclusioni: a) e' evidente una riduzione della mortalita' per MR nel Lazio negli anni 80; b) le malattie respiratorie croniche, non presentando modificazioni significative negli anni, diventano importanti come causa di morte; c) nella fascia giovanile sono numerose le diagnosi di morte per patologie piu' tipiche dell'eta' adulta, che potrebbero rientrare nella diagnosi di "asma".

CORRELAZIONE TRA TEST PER IL DOSAGGIO DELLE IGE SPECIFICHE E TEST CUTANEI

Simonelli M. Immacolata, Volterrani Anna, Assumma M.

Ospedale Nuovo Regina Margherita- USL RM I

Divisione di Pediatria (Primario: Prof. Assumma M.) Roma
Presso l'Ambulatorio di Allergologia Pediatrica della
Divisione di Pediatria dell'Osp. Nuovo Regina Margherita
di Roma, nell'anno 1991 sono stati presi in esame 100 casi
di bambini affetti da patologia allergica (asma, oculoriniti,
ed eczema); come test diagnostici sono stati usati:
test in vivo, PRICK test; test in vitro, dosaggio delle
Ige totali (PRIST) e dosaggio delle Ige specifiche (RAST).

E' stata effettuata una correlazione tra i test in vivo e
quelli in vitro; e' stata riscontrata:

- nei 48 bambini affetti da asma, concordanza nell'88%
dei casi, con Ige totali aumentate rispetto ai valori
normali nel 65,8%;
- nei 22 bambini affetti da oculorinite, concordanza
nel 94% dei casi, con Ige totali aumentate nel 64,7%;
- nei 17 bambini con dermatite atopica, concordanza nel
70,5% dei casi, con Ige totali aumentate nel 37,5%;
- nei 7 bambini con asma e rinite, concordanza nell'83,3%
dei casi, con Ige totali aumentate nel 66,6% dei casi;
- nei 6 bambini con dermatite + asma, o rinite, concordanza
nel 71,5% dei casi, con aumento delle Ige totali
nel 40%.

Mentre nella patologia respiratoria la concordanza di
positivita' ai test si verifica nel 50% dei casi, nella
dermatite atopica si verifica solo nel 31,5% dei casi.
Tale concordanza nella positivita' ai test risulta per
il 34,5% per i pollini delle graminacee, per il 36% per
gli acari, per il 10,3% per gli alberi, per il 5,1% per
l'alternaria, per il 3,4% per le composite, per il 3,4%
per la parietaria e per il 5,2% per gli alimenti.
Quindi, e' evidente che i risultati migliori di correlazione
positiva si ottengono con i pollini e gli acari.
Tale correlazione dipende anche dalla qualita' degli

estratti impiegati e dalla intensita' della risposta cutanea; infatti, e' stato possibile osservare una elevata correlazione per le classi 3° e 4° di PRICK e di RAST, con maggiore sensibilita' per il RAST (con risposte di 1° e 2° classe, quando ancora il PRICK e' negativo) e maggiore specificita' per il PRICK.

.....C'è solo questa piccola cosa...ma è lieve, è cosa da niente...
la MUCOVISCIDOSI.....cosiderazioni di vissuti madre-bambino

AnnaMaria Briganti pediatra-n.p.i.-psicanalista infantile in forma-
zione

Ospedale Civile di GROSSETO U.O. di Pediatria
U.S.L. n°28 Area Grossetana

La fibrosi cistica del pancreas o mucoviscidosi è una malattia gene-
tica, autosomica recessiva, a prognosi infausta. L'incidenza in Italia
è stimata intorno ad uno ogni duemila neonati. Le recenti acquisizio-
ni genetiche sulla F.C. per l'identificazione del gene F.C. sul brac-
cio corto del cromosoma sette e lo studio della proteina prodotta
comporterebbe una svolta definitiva sia per la prevenzione della ma-
lattia, screening degli eterozigoti e diagnosi prenatale, sia una co-
noscenza del difetto di base. Il difetto molecolare della F.C. è stato
, infatti, parzialmente caratterizzato: una delezione della tripletta
nucleotidica corrispondente per una fenilalanina è stata trovata nel
gene che codifica per una proteina di membrana quasi certamente coin-
volta nel trasporto del cloro. Karem ed al. nel 1989 hanno descritto
una comune mutazione del gene F.C. (DF 508) che è presente in circa il
70% dei cromosomi della F.C.; per cui circa il 50% dei pazienti con
F.C. sono omozigoti. Durante gli ultimi dieci anni l'aspettativa media
di vita dei pazienti con F.C. è notevolmente migliorata grazie a nuo-
ve strategie terapeutiche ed all'instaurarsi più precoce del trat-
tamento: si è passati dai dieci anni del 1966 al superamento anche dei
trenta anni del 1982. C'è un interesse crescente per le problematiche
fisiche e psicologiche dei bambini affetti da malattie croniche. Ele-
menti peculiari della malattia cronica sono la primitività e la gran-
de intensità dell'angoscia; l'ombra della prognosi infausta intensifi-
ca l'angoscia che assume un carattere catastrofico. Nella malattia cro-
nica c'è la regressione di tipo simbiotico nel bambino, che ha bisogno
di sentirsi piccolo-bambino parte della madre per poter affrontare le
situazioni morbose. La regressione è in certo modo funzionale perchè
consente alla madre ed al bambino di porre il CORPO MALATO al centro
dell'attenzione. Nella malattia cronica letale la regressione alla
simbiosi acquista un carattere importante, intrappolante e senza scam-
po sia per le necessità di cure continue nel tempo sia perchè non c'è
speranza di guarigione, dato che la crescita del bambino è associata
in fantasia, all'approssimarsi dell'exitus.

I bambini affetti da F.C.hanno una possibilità teorica di sopravvivenza correlata all'espressione clinica della malattia ed alla regolarità dell'assistenza,che impegna tutta la famiglia con caratteri particolari:1- la famiglia è invitata ad eseguire due o tre volte al giorno esercizi di fisioterapia respiratoria ed aereosol terapia,che hanno lo scopo di evitare l'accumulo di muchi nelle vie bronchiali. Ne consegue una profonda alterazione del ritmo di vita della famiglia e soprattutto un notevole carico emotivo e fisico per la madre,che prevalentemente si prende la responsabilità concreta dei programmi terapeutici. 2- la tipologia delle cure è caratterizzata dal contatto corporeo con il bambino attraverso percussioni al torace,dalla necessità di controllare cio' che è immesso(aereosol) ed escreto(muchi).I genitori individuano nella produzione di muchi,nell'accumulo e nell'espulsione l'elemento indicatore delle condizioni di salute del figlio e lo adottano come parametro per la loro stessa capacità di garantire la guarigione del bambino .La mamma di una bambina da noi osservata e la cui diagnosi di F.C. è stata fatta all'età di nove mesi dice" mia figlia è intelligente,capisce tutto;c'è solo questa piccola cosa... una cosa lieve,da niente." Questa madre,come tante altre,è desiderosa di mostrare tutto quanto la bambina sa fare nel tentativo di mantenere un'immagine perfetta,idealizzata di questa figlia eccezionale,con negazione della malattia:"è cosa da niente".Al fantasma della morte si oppone l'immagine di una bambina"eccezionale".C'è la grande difficoltà a personalizzare il bambino la cui immagine si carica di proiezioni materne ora nella direzione -bambino ideale-,ora in quella del bambino svalutato,deteriorato,ora nella direzione bambino-corpo malato.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Kerem B.Rommens J.M.Buchanan J.A.et.al.1989:Identification of the C.F.gene:genetic analysis Science 245;1073-1081
- 2-McCommun A. T.Gibson E.1970;Family adaptation to the children with cystic fibrosis.J.Pediatr.77-671-678
- 3- Romeo G. Menozzi P. Mastella G.et.al.1981.Studio genetico ed epidemiologico della fibrosi cistica in Italia.Risultati di una indagine policentrica del Gruppo di lavoro per la Fibrosi Cistica della Società Italiana di Pediatria.Riv.Ital.Ped.7;202-210
- 4-Senatore Pilleri R. Oliverio Ferraris A.1989;Il bambino malato cronico.Cortina Milano

ORGANIZZAZIONE DI UN AMBULATORIO DIVISIONALE PER BAMBINI ALLERGICI E ASMATICI

P. F. PERRI, A. MERCURI, A. CORNELI

DIVISIONE DI PEDIATRIA - OSPEDALE DI TOLENTINO

Seguendo l'orientamento attuale della necessità di una maggiore specializzazione in campo pediatrico, ed in considerazione del fatto che la patologia allergico-respiratoria è tra quelle di più frequente riscontro, abbiamo organizzato, nell'ambito della attività ospedaliera, un Ambulatorio Specialistico per il bambino asmatico e/o con allergie, dove vengono curati l'approccio diagnostico, quello terapeutico, il follow-up, ed alcuni aspetti di informazione sanitaria finalizzata ad una più tempestiva e corretta gestione della patologia allergica ed asmatica anche da parte del bambino e/o dei suoi genitori.

L'importanza di tale iniziativa deriva dalla constatazione che, molto spesso, il bambino affetto da asma e allergie viene curato presso reparti di broncopneumologia organizzati per l'adulto, o inviato presso centri pediatrici superspecialistici regionali (quando risulta evidente la necessità di un punto di riferimento facilmente raggiungibile, sia in situazioni di emergenza, sia nella gestione di tali bambini, che possono richiedere controlli anche molto frequenti).

La strumentazione ed i diagnostici da noi utilizzati per lo studio e la gestione del piccolo paziente con patologia allergico-respiratoria vengono elencati, con indicazione, quando possibile, della casa produttrice e del prezzo orientativo (IVA esclusa).

- Allergeni per test allergometrici cutanei (Kit)	(circa) £.	250.000
- MULTITEST INC - Istituto Merieux (per ogni singolo dispositivo)	£.	19.500
- SPIROMETRO PORTATILE COSMED mod. PONY con lettura su display e stampante (e con possibilità di trasferire l'archivio dati in Personal computer	£.	3.700.000
- MINI WRIGHT PEAK FLOW METER distribuiti da S. I. M. Italia Srl	£.	49.300
- NELLCOR PULSE OXIMETER N 200 distribuito dalla COMESA	£.	8.960.000

Per attuare un'informazione corretta ed efficace riguardante questo servizio, si è provveduto infine alla creazione di un "manifesto", caratterizzato da una forma grafica piacevole e di immediato impatto visivo, da collocare nei locali dell'ospedale, dei consultori della Usl e nei principali studi medici (vedi figura pag. successiva).

ambulatorio per bambini

allergici ed asmatici

È estremamente importante che i bambini allergici ed asmatici ed i loro genitori conoscano a fondo tutto ciò che riguarda asma e l'allergia. E in questa ottica che è operante presso la Divisione di Pediatria dell'ospedale di Tolentino un

AMBUCLATORIO PER LO STUDIO DEI PROBLEMI ALLERGICI E BRONCOPULMONARI IN ETA' PEDIATRICA.

Predazioni Erogate
Compilazione di Scheda Clinica
Test Allergologici Cutanei
Saturazione Transcutanea di Ossigeno
Screening dell'Immunità Cellulare (Molteni)
Terapia Desensibilizzante
Spirometria
Consegna di Misuratore di Picco di Flusso Espiratorio per il monitoraggio domiciliare della Malattia Asmatica

CHE COS'È L'ALLERGIA?

Un individuo è allergico quando reagisce in maniera anomala al contatto di una o più sostanze che risultano invece del tutto innocue per la maggioranza dei soggetti. Tali sostanze possono essere svariate come pollini, erbe, pollveri, muffe, alimenti, additivi alimentari, determinati farmaci, ecc...

I sintomi dell'allergia possono interessare le prime vie aeree respiratorie, gli occhi, le vie bronchiali, la pelle, l'apparato gastroenterale.

CHE COS'È L'ASMA?

L'asma è una malattia che interessa principalmente i bronchi. Quando i bronchi si restringono, si ha l'asma. I sintomi dell'asma sono la tosse, soprattutto se notturna e insistente, il respiro sibilante che si percepisce meglio quando il bambino espelle l'aria, la sensazione di affanno e di respiro corto. I bronchi dell'asmaico tendono a contrarsi soprattutto quando vengono in contatto con svariate agenti irritanti sostanze estranee (fumo di tabacco, aria inquinata, vana respiratoria, allergeni). Anche l'esercizio fisico intenso può causare l'asma in alcuni bambini. Inoltre molti bambini asmatici sono anche allergici.

Per ulteriori informazioni e appuntamenti telefonare la mattina dopo le ore 11 o il pomeriggio dopo le ore 17 al seguente numero: 0733/904291



SCREENING PER LA PATOLOGIA TIROIDEA IN BAMBINI AFFETTI DA DIABETE MELLITO INSULINO-DIPENDENTE.

L. Guazzarotti, V. Cherubini, C. Panfoli, G. Cardinale, R. Pecora, * L. Lorenzetti
* F. Panicari ed E. Bartolotta.

*Divisione di Pediatria e * Laboratorio Analisi, Ospedale S. Lucia, Recanati.*

L'associazione del diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) con la patologia tiroidea è conosciuta da molti anni. Lo screening per tale patologia deve essere fatto già al momento della diagnosi di diabete, perchè disfunzioni tiroidee possono precedere l'esordio dell'IDDM. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di una patologia su base autoimmune documentata dalla presenza di anticorpi anti-tiroide. Scopo di questo lavoro è stato quello di determinare la prevalenza della disfunzione tiroidea e della positività degli anticorpi anti-tiroide nell'IDDM. Negli ultimi due anni sono stati studiati 90 pazienti (52 F e 28 M) affetti da IDDM di età compresa tra 3.2 e 17.5 anni ($M = 9.8 \pm 4$). La durata media del diabete era di 5.3 ± 2.1 anni. La media dell'emoglobina glicosilata era di $7.8 \pm 1.7\%$ (v.n. 4.2-5.9). L'8% dei pazienti aveva un'anamnesi familiare positiva per patologia tiroidea. Ad intervalli di sei mesi sono stati valutati: HbA1c (BIORAD), TSH, T3, T4, (TOSOH, immunoenzimometrico), FT3, FT4, (COAT-A-COUNT, RIA), anticorpi anti-tireoglobulina, anti-microsomi e anti-recettore TSH (MEDICAL SYSTEM, RIA). Dieci pazienti (11.1%) presentavano gozzo, 7 di questi avevano normali indici di funzionalità tiroidea. Tre pazienti (3.3%) sono risultati ipotiroidei, mentre non si è riscontrato nessun caso di ipertiroidismo. In 15 soggetti (16.6%) sono stati riscontrati anticorpi anti-tiroide in almeno due dei quattro controlli. Gli anticorpi anti-microsomi erano presenti in 14 di essi (15.5%), quelli anti-tireoglobulina in 7 (7.7%) e quelli anti-TSH in 2 (2.2%). Tutti i pazienti ipotiroidei avevano anticorpi anti-tiroide, uno di essi era giunto alla nostra prima osservazione in una situazione di ipotiroidismo conclamato mentre gli altri due hanno evidenziato alti valori anticorpali con indici di funzionalità tiroidea inizialmente nella norma. In conclusione il dosaggio degli autoanticorpi ha identificato pazienti con disfunzione della tiroide con una sensibilità del 58% e una specificità dell'81%, un valore predittivo negativo del 98% e positivo del 13%. Tali risultati confermano l'importanza di eseguire precocemente nei bambini diabetici il dosaggio del TSH, dell'FT4 e degli anticorpi anti-tiroide, allo scopo di identificare una disfunzione tiroidea e di individuare i soggetti eutiroidei con presenza di anticorpi anti-tiroide. Questi ultimi sono da osservare con più attenzione per il rischio di una futura patologia tiroidea.

PERSONALITA' E RELAZIONI OGGETTUALI IN BAMBINI CON PUBERTA' PRECOCE VERA.

C. Panfoli, V. Cherubini, R. Pecora, L. Guazzarotti, G. Cardinale, * F. Fazioli, * P. Battistelli ed E. Bartolotta.

Divisione di Pediatria, Ospedale S. Lucia, Recanati.

** Dipartimento di Psicologia, Università di Urbino.*

Gli effetti sulla sfera psichica di una pubertà precoce vera (PPV), nonostante ampiamente riconosciuti, sono stati poco studiati. Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare come la personalità e le relazioni oggettuali siano modificate nei bambini affetti da PPV. Il "Children's Personality Questionnaire" (CPQ) e il "Modello delle Relazioni d'Oggetto" (MRO) sono stati somministrati, a 6 mesi dalla comparsa dei primi segni puberali, a 12 bambini (11 F e 1 M) di età compresa tra i 7 e gli 8 anni in trattamento con LH-RH analogo long-acting.

Il gruppo di controllo era costituito da 12 bambine uguali per età ed estrazione socio-culturale. L'analisi statistica convergente tra i due tests, nonostante le differenze teoriche di procedura, ha evidenziato che la PPV influisce significativamente sui fattori di personalità del bambino, in particolare su quelli legati alle dinamiche intrapsichiche e di natura emozionale (dimensione del sè e della identità sessuale nel MRO test; schizotimia, eccitabilità, aggressività, ecc. nel CPQ test). Al contrario i fattori più strettamente correlati alle relazioni sociali del bambino, non mostrano significative differenze tra i due gruppi. Possiamo concludere che i cambiamenti endocrini della pubertà influiscono direttamente modificando l'equilibrio emotivo del bambino e la organizzazione della sua personalità, mentre non alterano, almeno immediatamente, la rete dei rapporti sociali in cui vive e che continua ad essere regolata da ruoli e schemi propri dell'età cronologica del soggetto. Tuttavia dobbiamo comunque considerare se questa configurazione della personalità sia dovuta esclusivamente alla crisi puberale oppure, almeno in parte, alle preoccupazioni dei genitori, al trattamento medico o all'ambiente ospedaliero in cui i tests sono stati effettuati.

SINDROME DI BARTTER. Descrizione di un caso clinico

Caramia G., Brunelli G., Catalani M.P., Freddara R., Rosini A.

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

La S. di Bartter è un disordine caratterizzato da alcalosi metabolica, ipopotassiemia, iperprostaglandinemia, iperreninemia, iperaldosteronismo, pressione arteriosa normale nonostante l'elevato livello di angiotensina II del plasma e presenza di iperplasia dell'apparato iuxtaglomerulare.

E' una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva; è rara, l'incidenza è di 1,2 x milione di abitanti/anno, senza nessuna differenza fra i due sessi.

Nelle forme lievi la sintomatologia, che inizia dopo il primo anno di vita, è caratterizzata da anoressia spiccata, ritardo di accrescimento staturò-ponderale, debolezza muscolare, crampi, vomito poliuria, polidipsia, stipsi.

Nelle forme più gravi l'esordio è precoce e le turbe elettrolitiche sono così accentuate da condizionare la prognosi sia quod vitam che quod valetudinem, essendo possibile l'evoluzione verso una insufficienza renale cronica e la presenza di ritardo mentale. La patogenesi della S. di Bartter, a tutt'oggi non è ancora completamente chiarita.

CASO CLINICO

M.L., maschio primogenito di genitori non consaguinei, sani, nasce pretermine (32 sett. EG) da parto spontaneo, dopo gravidanza complicata da enorme polidramnios. Alla nascita il peso (1450 g) è al 10° percentile, la lunghezza e la circonferenza cranica sono al 25°P..L'esame obiettivo è nella norma relativamente al peso e all'età gestazionale. Fin dai primi giorni i dati di laboratorio evidenziano uno squilibrio metabolico caratterizzato da costante alcalosi ipokaliemica ed ipocloremica. L'esame delle urine evidenzia un pH alcalino (7,5-8) con tracce di proteine.

A un mese di vita la motilità spontanea e riflessa sono scarse, il tono muscolare è deficitario, l'atteggiamento del capo è prevalentemente in opistotono, sono presenti tremori spontanei e sottostimolo, prevalentemente agli arti inferiori.

A tale epoca l'accrescimento ponderale, nonostante l'adeguato apporto calorico è scarso, compare febbre (38-39°C) di tipo remittente che non risulta di natura infettiva.

L'equilibrio acido-basico e gli elettroliti plasmatici si mantengono costantemente alterati. Gli elettroliti urinari (Cl e Ca) sono aumentati, c'è l'inversione del rapporto Na/Cl. Marcata è la poliuria (7 ml/Kg/h). La pressione arteriosa è nella norma.

Un secondo controllo ecotomografico renale (il 1° era negativo) rivela un quadro di nefrocalcinosi bilaterale. A questo punto si procede alla determinazione plasmatica della renina e dell'aldosterone, che risultano alterati. L'insieme dell'anamnesi ostetrica (polidramnios e prematurità), del decorso clinico (deficit di accrescimento, ritardo

neurologico, irritabilità), della presenza di poliuria, della normalità della pressione arteriosa nonostante l'iperaldosteronismo e l'iperreninemia, della alcalosi ipocloremica ed ipokaliemica e della nefrocalcinosi permettono, nonostante la precoce età, di porre diagnosi di S. di Bartter.

Si inizia così terapia con inibitori delle prostaglandine e supplementazione con KCl. Dopo circa un mese di trattamento con indometacina, durante il quale si è dovuto ricorrere a progressivi incrementi delle dosi fino a raggiungere i 4 mg/Kg/die, si assiste ad un discreto aumento staturale ponderale e ad un netto miglioramento del quadro elettrolitico plasmatico ed a una normalizzazione dell'equilibrio acido-basico; persiste elevata la calciuria. I valori dell'aldosterone e della renina, pur rimanendo elevati, sono 1/3 di quelli iniziali.

Un follow-up a 3 mesi dall'inizio della terapia ha rilevato un peso di 5200 g (3° per.) con incremento mensile medio di 950 g, un netto miglioramento dello sviluppo neuro-comportamentale, anche se non adeguato all'età corretta.

A 6 mesi di vita il quadro clinico è caratterizzato da un rallentato accrescimento staturale-ponderale, da poliuria, stipsi. Dal punto di vista biochimico gli elettroliti sierici si mantengono nella norma, mentre residua una alta escrezione frazionata del Cl e del K in parte anche del Na, con notevole ipercalciuria ed iperfosfaturia. Ecograficamente è ancora presente un quadro di nefrocalcinosi.

Per contrastare la notevole calciuria è stato necessario sia ridurre l'apporto di latte e derivati che saggiare l'uso di idroclortiazide a basso dosaggio (1 mg/Kg/die). L'introduzione di questo ultimo farmaco ha comportato in tre giorni una elevazione della azotemia, della uricemia e della fosforemia, con netta riduzione della calciuria. Il quadro, interpretato come IRA da deplezione, si correggeva con la sospensione della tiazide. In un secondo momento tale terapia è stata riproposta a dosaggio dimezzato con contemporaneo incremento dell'apporto di Na, Cl, K. L'iniziale squilibrio biochimico è stato decisamente inferiore ed è attualmente in via di normalizzazione, con netta riduzione della poliuria e della calciuria. Il previsto incremento della potassiuria ci induce ad introdurre insieme alla tiazide l'antialdosteronico.

Siamo tuttora in attesa di verificare l'efficacia della nostra soluzione terapeutica.

Bibliografia

Bettinelli A., Gandolfi M.C.

Sindromi Barker-like: fisiopatologia e clinica.

Prospettive in pediatria 20:323-331, 1990

Patriarca P.L., Siani A., Branchi M., Buratti P.

Sindrome di Bartter: follow-up di 5 anni di un bambino trattato con inibitori della sintesi delle prostaglandine.

Rivista Italiana di pediatria 16:99-105, 1990

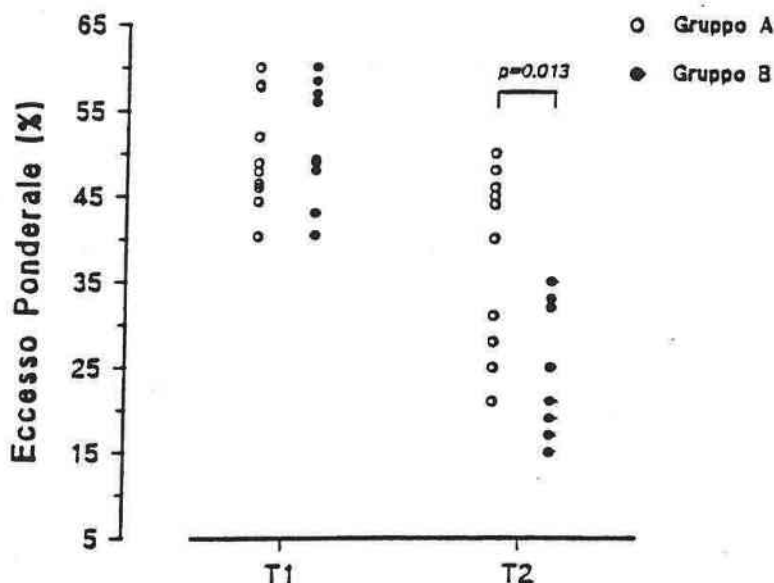
LA TERAPIA GRUPPO-ANALITICA COME SUPPORTO AL TRATTAMENTO DELL'OBESITA' NELL'ETA' PREPUBERE.

L.Guazzarotti,* A.Frusto,* C.Cingolani, V.Cherubini, G.Cardinale, C.Panfoli, R.Pecora ed E.Bartolotta.

Divisione di Pediatria Ospedale S.Lucia, Recanati (MC)

* Servizio di età evolutiva, Recanati (MC)

L'obesità dell'età pediatrica è nel 90% dei casi un'obesità essenziale, dove per essenziale si deve intendere una assenza di substrati organici, ma non una "assenza di problemi". La funzione alimentare non risponde solo alla soddisfazione del bisogno nutritivo e calorico, ma si presta ad essere "usata" per bisogni psicologici. L'età prepubere è certamente elettiva per l'inizio del trattamento dell'obesità che, persistendo in età scolare, è probante per una tendenza all'obesità nell'età adolescenziale e adulta quando il recupero di un corretto peso corporeo comporta una perdita netta di grasso e non più una riduzione della sua velocità di accumulo. Il frequente fallimento della sola indicazione dietetica nel prepubere ci ha spinto ad approfondire un approccio congiunto medico-psicologico mediante terapia gruppo-analitica. Sono stati valutati 20 bambini obesi prepuberi suddivisi in 2 gruppi. Gruppo A: 10 soggetti (4 F e 6 M) di età media 9.8 ± 2.1 anni (range 8.3-11.2) con eccesso ponderale pari al $50.1 \pm 6.5\%$. Gruppo B: 10 soggetti (3 F e 7 M) di età media 9.5 ± 1.9 anni (range 8.0-10.9) con eccesso ponderale pari al $51.7 \pm 6.7\%$. Nessuno dei pazienti presentava malattie endocrine o genetiche, deficit intellettivi o sensoriali né psicosi. Il gruppo A è stato sottoposto a solo intervento medico mediante dieta ipocalorica bilanciata (1400 KCal, P 17%, L 32%, G 51%). Nel gruppo B l'intervento medico è stato affiancato da quello psicologico mediante approccio terapeutico gruppo-analitico utilizzando la metodologia di Slawson e Schiffer denominata P.G.A.C. (psicoterapia di gruppo basata sull'attività ludica e sul colloquio). La valutazione dei tests proiettivi (Rorschach, C.A.T., Machover, disegno della famiglia), somministrati a tutti i bambini all'inizio dello studio, hanno reso manifesti atteggiamenti non adeguati quali inibizione affettiva, disarmonia di sviluppo, iperdipendenza dalle figure genitoriali. La valutazione clinica dei 2 gruppi a 6 mesi dall'inizio del trattamento ha evidenziato una perdita di peso maggiore nel gruppo in trattamento psicoterapico rispetto al gruppo controllo (E.P. = $26.4 \pm 7.8\%$ contro $37.8 \pm 10.5\%$, $p = 0.013$) (grafico). L'osservazione delle dinamiche gruppali ha evidenziato un miglioramento dei tratti comportamentali, della capacità di socializzazione, di verbalizzazione dei vissuti personali, una positiva coesione del gruppo con aumento della motivazione ad affrontare problematiche psicologiche individuali e familiari. La buona compliance delle famiglie e dei bambini all'approccio medico-psicologico e la risposta clinica ci inducono a continuare questa sperimentazione per cercare di raggiungere un trattamento del bambino obeso più completo ed efficace nel tempo.



Modificazione dell'eccesso ponderale in bambini obesi pre-puberi dopo sei mesi dall'inizio di un trattamento dietetico psicologico, rispetto ai controlli.

BIBLIOGRAFIA

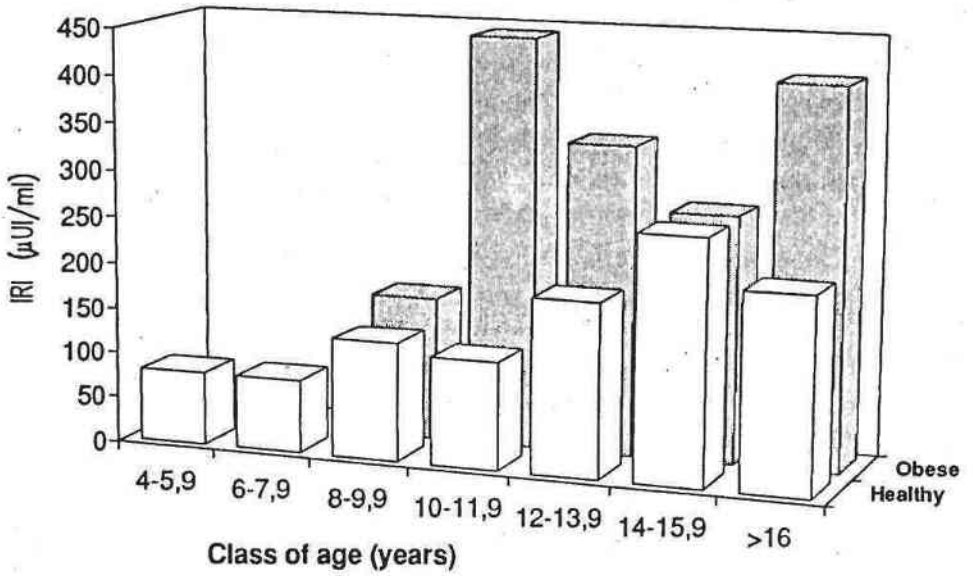
- 1) A. Falchetti, M.G. Manzone, B.M. Ricci, C. Zuffellato. Preliminary study of psychological and behavioural aspects in obesity during childhood." The obese child " international meeting. Ancona, settembre 1990.
- 2) S.R. Slavson, M. Schiffer. "Psicoterapia di gruppo per bambini". Ed. Boringhieri 1979.
- 3) M. cairella, M. Fioravanti, R. Godi, R. Lazzari, S. Massa. "Problemi emergenti in psicologia dell'alimentazione". Roma 1990.
- 4) J.O.Linares. "Indicazioni e valutazioni dei risultati della psicoterapia". Patron editore. 1980.

RISPOSTA INSULINEMICA PRECOCE AL CARICO ENDOVENOSO DI GLUCOSIO IN BAMBINI OBESI.

V. Cherubini, L. Guazzarotti, G. Cardinale, C. Panfoli, R. Pecora ed E. Bartolotta.
Divisione di Pediatria, Ospedale S. Lucia, Recanati.

Una scarsa risposta insulinemica precoce (FPIR) al carico endovenoso di glucosio (IVGTT) è stato dimostrato essere indicativa per una predisposizione al diabete mellito insulino-dipendente, soprattutto se associata alla presenza di anticorpi anti-insula (ICA) ed anti-insulina (IAA). La pubertà e l'obesità sono i maggiori fattori che influiscono sulla variabilità dell'IVGTT. Scopo del lavoro è stato quello di studiare variazioni della FPIR (somma del valore insulinemico del 1° e 3° minuto) in rapporto alla pubertà in bambini obesi. Abbiamo studiato la risposta all'IVGTT in 98 soggetti non diabetici (51 F e 47 M; età media 4-20 anni). I pazienti studiati sono stati suddivisi per età in 7 gruppi, comprendenti ognuno 7 bambini obesi (E.P. $50 \pm 12.3\%$) e 7 controlli normopeso uguali per sesso ed età. Dei dati risultanti dagli IVGTT, somministrati secondo protocollo standard, (0.5 gr/kg di glucosio al 25% infusi in 2 min \pm 15 sec) sono stati valutati i valori insulinemici del 1° e 3° minuto. Per l'elaborazione è stato utilizzato il test ANOVA. I risultati sono espressi nel grafico. Le più importanti differenze si sono evidenziate nelle fasce di età 10-11.9, 12-13.9 e oltre i 16 anni. I bambini non obesi mostrano un primo picco della FPIR a 8-9.9 anni e un secondo a 12-13.9 anni. I più alti livelli insulinemici si riscontrano invece a 14-15.9 anni mentre dopo i 16 anni si evidenzia un decremento. Nei bambini obesi l'aumento della FPIR è maggiore e più precoce rispetto ai controlli con i più alti valori all'età di 10-11.9 anni. Nella fascia di età 14-15.9 la FPIR è sovrapponibile nei due gruppi. In conclusione l'insulino-resistenza tipica della pubertà viene evidenziata anche durante IVGTT e nel soggetto obeso questo fenomeno si presenta amplificato ed anticipato di circa 2 anni. Siccome la risposta insulinemica precoce ad un carico endovenoso di glucosio può essere modificata dalle condizioni nutrizionali del soggetto, sarebbe opportuno standardizzare una curva percentile specifica per bambini obesi.

FIPR (1'+ 3') minus basal levels



PREVALENZA DELL'OBESITA' IN ETA' SCOLARE NELL'AREA PERUGINA.

G. DE GIORGI; D. MARINELLI; M. TADDEI; A. GIORGETTI; F. SCALISE; F. TRUFFARELLI; M. SPOSITO.

Clinica Pediatrica dell'Università di Perugia. Policlinico Monteluce.

In 31 scuole elementari dell'area perugina nel corso dell'anno scolastico 1991/92 è stato condotto uno studio trasversale in bambini della fascia di età compresa tra i 5.5 anni ed i 11.5 anni, allo scopo di rilevare i dati epidemiologici dell'obesità in età pediatrica e di selezionare i bambini a rischio per le patologie ad essa legata. Personale medico della Clinica Pediatrica dell'Università di Perugia ha eseguito misurazioni del peso e dell'altezza con strumenti di precisione a 3.464 bambini (1.779 maschi pari al 51.3% e 1.685 femmine pari a 48.6%); i dati riportati in apposite schede sono stati elaborati e rapportati alle tavole auxologiche di Tanner.

La distribuzione percentile dell'altezza mostra uno spostamento a destra delle curve del nostro campione rispetto alle corrispondenti curve di Tanner. Questo vale sia per le femmine che per i maschi e conferma quanto già emerso da analoghe indagini.

I bambini al di sotto del 3° centile sono lo 0.5% per le femmine e lo 0.4% per i maschi. Per contro il 48% dei maschi ed il 50.8% delle femmine hanno un'altezza che li colloca al di sopra del 75° centile in accordo con gli attuali trend evolutivi. Anche il peso risulta spostato a destra rispetto alle corrispondenti curve di Tanner in maniera più evidente per i maschi che per le femmine. Il confronto tra la curva dell'altezza e quella del peso rivela nelle femmine un maggior spostamento a destra della curva della altezza rispetto al peso; mentre per i maschi succede l'inverso.

Analizzando il peso, si evidenzia che 491 bambini, pari al 15.4%, sono obesi; in particolare in 12.7% (13.1% per i maschi e 12.1% per le femmine) presenta una obesità lieve; il 2.3% (3.1% per i maschi e 1.5% per le femmine) una obesità moderata; lo 0.4% una obesità grave. I maschi presentano problemi di obesità più delle femmine: 16.7% contro il 14% delle bambine.

I soggetti obesi, in accordo con i pediatri di base, vengono invitati presso l'ambulatorio della Clinica Pediatrica dove viene eseguita un'anamnesi accurata, ponendo particolare attenzione alle abitudini alimentari del bambino, un più completo esame antropometrico e, se necessario, un inquadramento biochimico, endocrinologico e genetico.

Operatori qualificati, in collaborazione con il personale delle scuole e con il supporto di materiale didattico-esemplificativo, effettueranno, sia in ambiente scolastico che familiare, una corretta educazione alimentare nell'ambito di un programma regionale finalizzato alla programmazione socio-sanitaria, allo scopo di intervenire, già in età pediatrica, per prevenire le patologie legate all'obesità.

PROGETTO SALUTE ADOLESCENTI. Indagine dell'USSL 35, Brescia

Dotti M., Mazzoleni E., Farina GP., Finadri B.

Day-Hospital Pediatrico - USSL 35 - Brescia

Abbiamo somministrato un questionario ad un campione statisticamente significativo della popolazione scolastica delle scuole medie e dei primi due anni delle superiori per individuare le reali richieste dello adolescente, mistificate o mediate dalla famiglia e dallo ambiente. Dai risultati ottenuti, si desume che il campione ha un'età media di 13,5 anni, risiede nel 76,3% nell'area urbana ed è di origine lombarda nel 90,8%. I problemi che interessano i ragazzi, sono nell'ordine: salute, aspetto, scolastici, psicologici, sessuali, ossia quelli che di fatto riassumono le classiche problematiche connesse con i cambiamenti psicofisici dell'età. Interessanti anche le risposte date alla domanda: "Con chi vorresti discutere di problemi sanitari?". Netta la preferenza verso lo specialista, non solo per problemi psicologici ma anche per problemi di salute: probabilmente la scelta va ricercata nella necessità di un rapporto meno personale di quello che si è instaurato con il medico di famiglia. Le domande riguardanti lo sviluppo puberale erano differenziate per i maschi e per le femmine. Queste ultime, pur lamentando dismenorrea (33%), non ricorrono a presidi farmacologici se non nel 14% dei casi, il che sta a significare una modesta rilevanza del problema.

Interessanti le risposte dei maschi, i quali dichiarano di accettare i cambiamenti puberali nel 86%, anche se affermano di avere problemi di aspetto, peso e statura: evidentemente, solo ad una domanda meno diretta esplicitano un conflitto che è negato dallo stereotipo del maschio tradizionale.

Riguardo al rapporto con i genitori si può affermare che i ragazzi danno una valutazione globalmente positiva del medesimo: emerge comunque una ambiguità affettiva tipica dell'età. Come osserva Lewine, l'età adolescenziale è una fase di ampliamento dello spazio vitale individuale, segnata dal passaggio da un sistema di comunicazione a forte connotazione affettiva, ad un sistema di relazioni più complesso e articolato:

infatti dai nostri risultati si evidenzia da una parte l'esigenza di una solida stabilita'affettiva e dall'altra il bisogno di nuove sperimentazioni. Di come sia complessa e delicata nei suoi equilibri l'eta'adolescenziale testimoniano i risultati ottenuti al quesito: "come ti senti in genere" la maggioranza degli intervistati si dichiara "fiducioso" 47,4% o con sentimenti contraddittori (43,2%)

La prima risposta e'tipica di ragazzi piu' piccoli, in cui il problema "aspetto" e'meno sentito la seconda dei ragazzi piu' grandi e qui il problema aspetto e' piu' sentito. Questo conferma l'importanza della variabile "aspetto" per la creazione di una buona immagine di se'. Dall'insieme dei risultati esaminati scaturisce: che i soggetti indagati non sono portatori di patologia, ma ragazzi normali bisognosi di meglio comprendere la natura dei propri mutamenti fisici al fine di mitigare l'insorgenza di insicurezze. Dal nostro campione emerge un'immagine di normalita' negli intervistati e quindi la funzione di un servizio per adolescenti dovrebbe concentrarsi principalmente su interventi preventivi piuttosto che curativi, tramite le agenzie di socializzazione primaria, ossia la famiglia e secondariamente la scuola.

ADATTAMENTO ALLO SFORZO IN PAZIENTI OPERATI SECONDO TECNICHE DI CORREZIONE ATRIALE PER TRASPOSIZIONE SEMPLICE DEI GROSSI VASI

E. Pedroni, L. Auriacombe, D. Sidi, C. Baldioli, C. Mandel e J. Kachaner.

Cattedra di Cardiologia Infantile, Università di Pavia, Servizio di Cardiologia Pediatrica, Ospedale Necker Enfants Malades, Parigi.

Trenta ragazzi di età compresa tra 7 e 15 anni, operati per trasposizione semplice dei grossi vasi con intervento secondo tecnica di Senning (S), hanno eseguito prova da sforzo con cicloergometro per testare la performance fisica di watt (PW) e per confrontarla ai valori normali del nostro laboratorio per l'età e per la frequenza cardiaca massimale (FCM). Confermiamo che la performance dei S è in media inferiore del 20% rispetto alla norma e francamente patologica in 1/3 dei casi (9/30). Sebbene 2/3 dei pazienti abbiano una FC a riposo anormalmente bassa (9/30 in ritmo giunzionale), 28/30 sono in ritmo sinusale allo sforzo e non c'è nessuna correlazione tra la FC a riposo e la FCM ($R=0.04$). Paradossalmente la PW è difficilmente correlabile alla FCM ($R=0.36$). Quando la FCM è bassa, questi pazienti sviluppano una PW nettamente superiore. Ciò dipende più dall'aumento (Δ) della pressione arteriosa aortica ($R=0.5$), che dalla FC ($R=0.4$), mentre ΔP e ΔFC sono indipendenti ($R=0.09$). Uno studio parallelo concernente 18 ragazzi dai 10 ai 23 anni operati secondo la tecnica di Mustard, dà risultati simili malgrado in questi siano presenti anomalie del ritmo più significative ed una migliore correlazione tra la FC a riposo e la FCM. Contrariamente alla nostra impressione la limitazione allo sforzo di questi pazienti è solo parzialmente spiegabile con le anomalie del ritmo e deve dipendere da altri fattori quali l'eiezione del ventricolo destro sistemico o la estrazione tissutale.

MIOSITE ACUTA BENIGNA IN CORSO DI EPIDEMIA INFLUENZALE.

DESCRIZIONE DI DUE CASI.

A. Carlucci; C. Iacobitti; L. Sichiatti; F. Spera.

Ospedale di Lanciano; Divisione di Pediatria.

La presenza di mialgie di breve durata accompagnate ad adinamia, è sintomo di frequente riscontro nel corso di malattie virali, come pure un coinvolgimento prevalente della muscolatura del torace e dello addome è tipico della mialgia epidemica o malattia di Bornhom, causata da virus Coxachie B. I due casi da noi osservati hanno in comune l'interessamento dei polpacci, elemento che associato agli altri segni di seguito riferiti, orienta verso la diagnosi di "Miosite acuta benigna".

DLS e MD, maschi di 12 e 6 anni, giungono alla nostra osservazione per adinamia e dolore ad entrambi i polpacci, comparsi in corso di malattia acuta febbrile esordita due giorni prima. All'EO è presente dolore alla flessione dorsale dei piedi con impossibilità alla deambulazione; dolente la palpazione di entrambi i polpacci. I riflessi osteotendinei e la sensibilità, sono conservati. Gli esami di laboratorio mostrano nel primo caso CPK 3090U/1 (VN 24-145), GOT 243, GPT 99, e nel secondo CPK 2487, GOT 145, GPT 50, che si normalizzano in 5^e e 8^a giornata. Normali gli indici di flogosi, gli elettroliti, l'ECG e l'EMG. La sintomatologia clinica si riduce in 2^a giornata per scomparire definitivamente in 4^a in entrambi i casi, senza alcuna terapia. La rapida normalizzazione del quadro clinico e di laboratorio, non ha richiesto ulteriore approfondimento diagnostico.

La Miosite acuta benigna è una entità nosografica che è stata descritta in concomitanza di infezioni virali, in particolare da virus influenzale A e B, tendente alla risoluzione spontanea dopo 4-10 giorni, prevalente in età scolare, che si caratterizza per dolore e debolezza muscolare specialmente ai polpacci che appaiono leggermente rigonfi, incapacità alla deambulazione e innalzamento degli enzimi muscolari. La peculiarità dei due casi, osservati a breve distanza l'uno dall'altro in corso di epidemia di influenza, costituisce ulteriore conferma dello stretto collegamento tra questa entità clinica e l'infezione da virus influenzale.

"1° NON NUOCERE" CAMPAGNA DI PREVENZIONE DEGLI INCIDENTI NELL'ETA' EVOLUTIVA

M. DONES, E. REALI

OSPEDALE BASSINI - USSL 66 - CINISELLO BALSAMO - MILANO

I danni "accidentali" rappresentano attualmente la causa più frequente di decesso nell'infanzia, se si escludono le malformazioni congenite e le cause di morte perinatale (eventi strettamente legati al primo anno di vita). Secondo i più recenti dati disponibili (ISTAT 88) vengono riportati in Italia 742 decessi per traumatismi ed avvelenamenti in età compresa tra 0 e 14 anni. Va inoltre sottolineato che in tema di incidenti l'evento morte risulta relativamente raro e per ogni lesione mortale si stimano innumerevoli ricoveri, visite di pronto soccorso, visite ambulatoriali e domiciliari, con una percentuale significativa di esiti invalidanti temporanei o permanenti. Risulta quindi evidente l'elevato costo umano e sociale. La Divisione di Pediatria dell'Ospedale Bassini ed il Coordinamento della Medicina Scolastica dell'USSL 66 Lombardia hanno promosso la campagna per la prevenzione degli incidenti nell'età evolutiva "1° NON NUOCERE", con il chiaro intento di coinvolgere nel programma le varie strutture e risorse del territorio e di far risultare gli interventi continuativi ed a lungo termine, al fine di creare una vasta sensibilizzazione sul problema.

EDUCAZIONE DEI BAMBINI NELLE SCUOLE: sono stati creati, con la collaborazione gratuita di professionisti della comunicazione, 13 manifesti sulle varie problematiche degli incidenti nell'età evolutiva. Dopo un convegno inaugurale con una mostra aperta al pubblico, i posters stampati con il contributo dei 5 Comuni della USSL e di sponsors privati, sono stati distribuiti nelle scuole del territorio e sono serviti da spunto per medici scolastici, operatori sanitari e insegnanti per sensibilizzare ed educare i bambini. Allo scopo di unificare i messaggi, sono state organizzate riunioni di aggiornamento e preparate schede sui vari problemi in discussione.

INFORMAZIONE AI GENITORI: sono allo studio schede informative da distribuire nei consultori in occasione delle visite filtro, in modo da sensibilizzare gradualmente i genitori sui pericoli inerenti le varie fasi di sviluppo del bambino.

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA: è stata realizzata una scheda di rilevazione degli incidenti che giungono al nostro pronto soccorso per verificare l'epidemiologia e la fenomenologia degli incidenti che si verificano nel nostro territorio.

Per diffondere capillarmente il messaggio della campagna sono stati coinvolti e stimolati ad una fattiva collaborazione i medici di famiglia, pediatri e non.

Un bambino informato ed educato potrà avere una migliore cognizione dei pericoli che lo circondano e potrà a sua volta essere educatore dei coetanei, dei familiari ed essere in futuro adulto e genitore in grado di ben educare.

LA SINDROME DI NICOLAU: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

Caramia G., Jorini M., Taddei G., Rosini A., Gagliardini R., Marinelli I*

Divisione Pediatria-Neonatologia Ospedale "G.Salesi" Ancona

*Divisione Pediatria Ospedale Agnone (CB)

La sindrome di Nicolau, della quale sono descritti in Letteratura solo una quarantina di casi, è una rara sindrome dovuta alla iniezione accidentale intrarteriosa di farmaci per uso intramuscolare, per lo più in forma oleosa o microcristallina (1,2). Iniettato nell'arteria glutea superiore o nei suoi rami terminali che vascolarizzano il quadrante gluteo supero-esterno (peraltro quello consigliato per le iniezioni intramuscolari), il farmaco forma tromboemboli che risalgono controcorrente, durante la diastole, fino ai vasi iliaci e all'aorta addominale; successivamente, durante la sistole, seguendo la corrente sanguigna, essi si distribuiscono ai territori a valle irrorati dai vasi interessati provocando infarcimenti emorragici responsabili delle sintomatologie intestinale con enterorragia, renale con ematuria, midollare con mielite trasversa responsabile di paraplegia ed incontinenza degli sfinteri.

Viene descritto un caso di sindrome di Nicolau conseguente ad iniezione intrarteriosa accidentale di benzatin-penicillina.

La bambina P.C. di 8 anni e 10/12 giunge alla nostra osservazione qualche ora dopo che le era stata praticata (come prescritto dal proprio pediatra per il riscontro di valori di TAS elevati ed in aumento) una fiala di benzatin-penicillina 1.200.000 U.I. (sciolta, come dovuto, in 4 ml di lidocaina allo 0,5%). La bambina avrebbe opposto resistenza per cui l'iniezione, tentata dapprima a sinistra senza esito, sarebbe poi stata effettuata sulla natica destra abbastanza frettolosamente e, come riferito dai genitori, senza aspirazione preventiva e con notevole pressione sullo stantuffo della siringa. Dopo 15 minuti circa la bambina iniziava a presentare ipostesia e rigidità dell'arto inferiore destro che nel frattempo diventava progressivamente cianotico. Trasportata all'Ospedale locale veniva praticata terapia cortisonica i.m. e ci veniva trasferita. Durante il viaggio in ambulanza si manifestavano vomito ed enterorragia. All'ingresso nel nostro Ospedale l'obiettività dell'arto era migliorata rispetto alla situazione iniziale riferita dal medico che era in ambulanza, essendo presenti ecchimosi all'arto inferiore destro, prevalenti in sede pretibiale e al piede, alla natica destra e zona sacro-coccigea. L'arto suddetto si presentava freddo al termotatto, lievemente ipomobile attivamente (la motilità passiva era pressochè completa), normoestesico ed era presente iperreflessia con accenno a Babinski. Posta in piedi, la bambina riusciva a mantenere la posizione e, con difficoltà, anche a deambulare (cosa impossibile poche ore prima). Durante le 48-60 ore successive la motilità veniva progressivamente riacquistata ma l'arto permaneva ancora freddo, segno di danno vascolare, con ritorno alla normalità solo dopo

4-5 giorni. Era inoltre presente un'erorragia e l'addome si presentava teso, globoso, dolente alla palpazione, quadro nel complesso simil-peritonitico. L'ecografia addominale dimostrava la presenza di liquido nell'ampolla rettale. Gli esami ematochimici eseguiti dimostravano solo una transitoria leucocitosi neutrofila (peraltro descritta anche in altri casi analoghi), un notevole iniziale aumento degli enzimi muscolari (CPK e LDH in particolare) e delle transaminasi poi tornati a valori normali; era presente micro-ematuria, dato peraltro presente saltuariamente in entità minore da circa quattro anni. Lo studio dei potenziali evocati corticali e spinali eseguito nei giorni successivi al ricovero evidenziava un lieve disturbo della conduzione del nervo tibiale posteriore da sindrome dell'arto inferiore destro. Gli altri esami strumentali (EOG, ecografia renale, Rx tubo digerente, elettromiografia, ecodoppler degli arti inferiori, rachicentesi con esame liquorale) risultavano nella norma.

Dopo blanda terapia cortisonica, eparinica e di supporto la bambina si riprendeva gradualmente con normalizzazione dei quadri clinico e cutaneo scongiurandosi così la complicanza più temibile della sindrome e cioè la mielite trasversa (3,4) con paraplegia irreversibile dovuta alla embolizzazione dei vasi del midollo toraco-lombo-sacrale che sono arteriole terminali, anche se la sintomatologia con prevalente interessamento dell'arto inferiore destro fa pensare che si sia verificata una sia pur fugace ischemia midollare.

Attualmente, a distanza di circa due mesi, la bambina è in buone condizioni di salute e non sono state necessarie ulteriori indagini strumentali, ad eccezione del prossimo controllo dei potenziali evocati corticali e spinali.

Bibliografia essenziale

- 1) Saputo V., Bruni G., Manenti W., Valli F., Colombo B., Mancosu M., Morelli P.: La sindrome di Nicolau: implicazioni da iniezione intrarteriosa accidentale di preparati in sospensione cristallina o in veicolo oleoso. Riv. Ital. Pediatr. 3,195,1977
- 2) Tarateta A., Buffoni L., Galletti A., De Santis L., Reboa E.: La sindrome di Nicolau: contributo casistico. Gaslini 13,83,1981
- 3) Weir R.M.: Intramuscular penicillin. Pediatrics 77, 783, 1986
- 4) Celesti L., Consorti Q., Nibbi F., Pignatelli F., Romanini M., De Santis R.: Su di un caso di sindrome di Nicolau in età pediatrica. Mielite trasversa dopo iniezione di benzatin-penicillina. Riv. Ital. Ped. 17, 253, 1991

SINDROME UREMICO-EMOLITICA : DESCRIZIONE DI UN CASO IN ETA' PEDIATRICA

Caramia G, Osimani P, Vignini M, Ruffini E, Nobilini A

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

La sindrome emolitico-uremica (SEU) è caratterizzata dall'associazione di insufficienza renale, anemia emolitica e piastrinopenia. L'eziologia è ancora incerta anche se sono stati chiamati in causa vari agenti infettivi: pneumococchi, shigelle e recentemente ceppi di E. coli produttori di una citotossina (verotossina). E' stato anche ipotizzato l'intervento di un fattore genetico che provocherebbe un deficit di prostaciclina, potente antiaggregante piastrinico. L'agente causale, anche per intervento di fattori scatenanti, causerebbe delle microlesioni endoteliali e delle modificazioni dei globuli rossi e delle piastrine che aggregandosi provocherebbero la formazione di microtrombi.

La sindrome esordisce bruscamente in un bambino sano per lo più con un episodio di diarrea frequentemente ematica che può orientare la diagnosi verso un'affezione chirurgica. Dopo alcune ore o giorni compaiono in genere simultaneamente, pallore intenso, oliguria ed ematuria. E' presente anemia grave, reticolocitosi elevata a testimonianza di un processo emolitico e deformazione delle emazie (schistociti). La trombocitopenia è quasi costante ma di breve durata e non richiede in genere trasfusioni di piastrine. Le prove di coagulazione possono essere normali o variamente alterate ma costantemente si ritrova un aumento degli XDP che confermerebbe l'ipotesi di una coagulazione intravascolare localizzata. La nefropatia può essere di gravità variabile e nel lattante si configura come una insufficienza renale anurica o oligurica con notevole innalzamento dell'azotemia e della creatinina, proteinuria e microematuria. L'ipertensione arteriosa è frequente ma moderata. Nelle forme più gravi si possono osservare crisi convulsive dovute a disordini metabolici legati all'IRA e all'ipertensione arteriosa. Attualmente il trattamento sintomatico ha permesso di ridurre la mortalità al 10%. Le alterazioni ematologiche guariscono sempre in 3-6 settimane, le sequele neurologiche sono eccezionali e pertanto la prognosi è legata all'entità del danno renale per stabilire il quale è necessario praticare biopsia renale. Questo dato è fondamentale anche perché si è visto che bambini apparentemente guariti possono sviluppare anche dopo 10 anni dall'episodio iniziale una ipertensione arteriosa. Il trattamento di tale sindrome è sintomatico e si basa sulla terapia dell'IRA che può comprendere anche la dialisi peritoneale. Utile può essere nelle forme oliguriche la somministrazione di furosemide. Necessarie sono le trasfusioni di sangue quando l'anemia è grave (Hb minore di 8 gr%).

Il caso clinico che è venuto recentemente alla nostra osservazione è un caso di SEU classica con tutti i segni e sintomi descritti e riguarda una bambina G.M. di anni 9 che ci è stata trasferita dalla chirurgia pediatrica per enterorragia e coliche addominali. All'ingresso, obiettivamente, si rilevava solo un addome teso, poco trattabile, do-

lente che richiedeva la sospensione dell'alimentazione per via orale e l'idratazione per via endovenosa con soluzione idroelettrolitica. In terza giornata le condizioni della bambina peggioravano bruscamente comparendo pallore intenso, febbre, macroematuria con oliguria, anemia, iperbilirubinemia indiretta, aumento della pressione arteriosa, dell'azotemia e della creatinina sierica. Le piastrine in 4^a- 5^a giornata subivano un brusco calo fino a valori di 7.000/mm³ con prove di coagulazione ai limiti della norma e aumento degli XDP sierici. L'emoglobina scendeva a valori critici (inf. a 8 g%) per cui si praticava trasfusione di sangue intero compatibile. Successivamente in 7^a - 8^a giornata si rendevano necessarie altre due trasfusioni di emazie concentrate e veniva istituita terapia con furosemide, dipiridamolo e deflazacort. Le condizioni generali della paziente miglioravano lievemente per cui le veniva ripristinata l'alimentazione per os con dieta ementare; la pressione arteriosa e la diuresi tornavano ai valori normali come pure la creatinemia e l'azotemia. La bambina veniva sottoposta in 21^a giornata di degenza a biopsia renale sotto guida ecografica che risultava negativa per danni parenchimali renali. Veniva quindi dimessa dopo alcuni giorni in buone condizioni generali con prove di funzionalità renale e crasi ematica nella norma. Tali funzioni si mantenute nella norma ai successivi controlli mensili.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Walters MDS, Levin M, Smith C et al: Intravascular platelet activation in the hemolytic uremic syndrome. *Ped Clin N Am* 35;485:1988.
- 2) Cleary TG : Cytotoxin producing *Escherichia coli* and the hemolytic uremic syndrome. *Ped Clin N Am* 35;485:1988.
- 3) Lopez L, Devoto S, Fayad A et al: Association between severity of gastrointestinal prodrome and long-term prognosis in classis hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 120;210:1992.

RISULTATI DEI PRIMI QUATTRO ANNI DELLO STUDIO POLICENTRICO NAZIONALE SULLA MALATTIA DI KAWASAKI

Pedroni E.*, Caramia G. (Ancona), Ceccarelli M. (Pisa), Martini A.*, Musumeci S. (Catania), Sellito F. (Benevento), Squarcia U. (Parma), Vertua G. (Brescia), Burgio G.R.*
*Cattedra di Cardiologia Infantile, Università di Pavia. Coll.: Baldioli C., Azzone L., Perrone S. - Elab. Stat.: De Amici M., Castoldi E.

L'incidenza di lesioni coronariche significative (dilatazioni e/o aneurismi) nei pazienti (pz) affetti da Malattia di Kawasaki (MK) non trattati con IgG intatte endovena e' elevata, benché vari secondo le diverse casistiche internazionali. Il Gruppo di Studio di Cardiologia Pediatrica della Società Italiana di Pediatria ha istituito uno Studio Policentrico Nazionale con la messa a punto di un protocollo terapeutico e di follow-up che vuole tentare di prevenire le complicanze coronariche e attuare una sorveglianza cardiologica prospettica di tali malati.

Pazienti e metodi: 112 (83 maschi, 29 femmine) pz affetti da MK sono stati segnalati al Centro Coordinatore di Pavia dal 1/2/88 al 31/3/92 dai Gruppi aderenti (#) qui sotto elencati. L'età media di insorgenza della malattia e' di 33 mesi (min 2 max 156). I pz presentavano al ricovero, prima della terapia, segni di franca flogosi in atto: febbre, aumento della VES (media M 79, min 12 max 150), piastrinosi (M 477190, min 418000 max 1304000), aumento del fibrinogeno (M 514, min 181 max 1190). L'esame ecocardiografico ha messo in evidenza la presenza di anomalie coronariche (dilatazioni e/o aneurismi): 9 lievi ($\leq 1\text{mm}$, VN=valori normali), 8 moderate (1-8 VN), 4 gravi ($> 8\text{mmVN}$), 11 pz presentavano versamento pericardico (in 8 di questi vi erano associate alterazioni coronariche). Tutti i pz sono stati trattati con infusione di IgG intatte endovena alla dose di 400 mg/kg/die per 5gg, eseguite in media al 10°gg (min 2 max 42) associate sistematicamente a terapia antiaggregante piastrinica. Segnaliamo 4 pz con aneurismi veri multipli di cui 1 deceduto per infarto miocardico. A 180 gg di follow-up gli aneurismi gravi erano ancora presenti. Benché anche nella nostra casistica, come in letteratura, la frequenza della malattia sia maggiore nei maschi (74%), l'incidenza delle anomalie coronariche significative (gravi e moderate) appare più alta nel sesso femminile (femmine 17,2%, maschi 8,4%), e prevalente nei lattanti (15% rispetto ai pz con età superiore a 1 aa (9%). La somministrazione di IgG nei soggetti con lesioni coronariche e' avvenuta, in media, 10 gg dopo l'insorgenza della sintomatologia. In conclusione: ancora una volta ci pare di dover sottolineare la necessità di trattare precocemente i pz allo scopo di limitare l'insorgenza dei danni coronarici, idealmente prima del 7°gg, ma imperativamente prima del 10°gg tanto più se di età minore di 1 anno.

(=) Gian Bartolomei G.I. Genova; De Santis R. Roma; Borsato A. Mestre; D'Alessandro L. Roma; Tescola F. Rho ; Caccini A. Domodossola; Bartolini F. Pescia; Bassanetti F. Piacenza ; Sala I. Rimini; Panizon F. Trieste; Romondia A. Foggia; Pistoiesi S. Todi; Meli F. Palermo; Di Francesco L. Bari; Falconicri, Colloridi Roma; Massimo L. Napoli; Lucchinetti R. Saronno; Ricci T. Fano; Baroncelli P.G. Venaria reale; Varcasia E. Latina; Savelli A. Firenze; De Martino P. Salerno; Otolenghi A. Milano; Papili F. Casale M.; Falcini F. Firenze; Russoni R. Cremona ; Segni G. Roma; Manetti A. , Pollini, Firenze; Colombo Romano di Lombardia; Giovannini M. Milano; Nespoli L.; Rossi G. Varese, Ronconi G. Vicenza ; De Luca F., Lombardo Messina; Marcer G. Soave; Varenzoni S. Viterbo; Calvelli M. Vicenza; Pagliano L. Sesto S.G. ; Dodesini G., Crippa R. Lecco; Crue Torino, Ciriotti G. Torino.

LA PEDIATRIA OSPEDALIERA MARCHIGIANA - VALUTAZIONE DI ALCUNI DATI -

P.F. PERRI, A. MERCURI, A. CORNELI

Divisione Pediatria Ospedale di TOLENTINO

E' nostro convincimento che il metodo migliore per misurarsi con i problemi della salute sia quello che parte da una profonda conoscenza della realtà in cui si opera al fine di poter proporre strategie di programmazione sanitaria tendenti ad obiettivi praticabili ed adeguati ai veri bisogni di una specifica realtà. Abbiamo pertanto preso in considerazione alcuni dati della pediatria ospedaliera marchigiana e li abbiamo confrontati con analoghi dati nazionali e di alcune Regioni italiane.

TAB. 1

REGIONE	Div. Pediatriche per n° Abitanti	Pediatr. Ospedaliere per n° Abitanti	Organico medio Pediatrici per Reparto
-MARCHE	1/62.041	1/15.510	4,08
-PIEMONTE	1/82.725	1/12.948	6,39
-VALLE D'AOSTA	1/113.855	1/14.231	8,00
-LOMBARDIA	1/84.540	1/11.179	7,56
-TRENTINO ALTO ADIGE	1/88.023	1/13.972	6,30
-VENETO	1/95.062	1/14.975	6,21
-FRIULI V. GIULIA	1/71.444	1/11.142	6,81
-LIGURIA	1/79.952	1/11.348	7,04
-EMILIA ROMAGNA	1/119.121	1/17.868	6,66
-TOSCANA	1/89.288	1/11.748	6,75
-UMERIA	1/54.523	1/10.342	4,93
-LAZIO	1/71.055	1/11.219	6,33
-ABRUZZI	1/59.720	1/10.279	5,80
-MOLISE	1/55.699	1/9.548	5,83
-CAMPANIA	1/88.912	1/10.943	8,12
-PUGLIA	1/56.706	1/9.819	5,77
-BASILICATA	1/47.712	1/11.703	4,08
-CALABRIA	1/62.920	1/9.858	6,38
-SICILIA	1/61.591	1/13.417	4,59
-SARDEGNA	1/86.515	1/9.031	9,57

Inoltre, dai dati ISTAT relativi all'anno 1990, risulta che pur registrandosi nelle Marche una bassa natimortalità (3,8%. = 3° miglior valore tra le Regioni italiane) la Mortalità Perinatale (Natimortalità più Mortalità neonatale precoce) è 8,7% (6° posto) essendo la mortalità neonatale precoce 4,9% nati (13° posto). Quest'ultima, come è noto, è maggiormente correlata alla qualità delle cure neonatali ed in particolare di quelle intensive che dovrebbero essere effettuate in pochi Centri idonei

Conclusioni

L'organizzazione ospedaliera italiana è caratterizzata da un numero molto alto di strutture pediatriche di piccole dimensioni pari ad una ogni 90.000 abitanti (in Europa il rapporto pediatri/popolazione varia da 1/105.000 in Grecia a 1/340.000 in Germania).

L'organico medio di pediatri nei reparti italiani è di 7 medici. Il numero delle Pediatrie ospedaliere nelle Marche risulta ancora più elevato (1/62.000 abitanti) ed i reparti sono spesso di piccolissime dimensioni con un organico medio di appena 4 pediatri (range compreso tra 1 e 12 medici per Reparto). Questa eccessiva polverizzazione in piccoli e piccolissimi reparti pediatrici, scarsamente attrezzati e dotati di un numero insufficiente di personale medico e infermieristico, impedisce a nostro avviso il realizzarsi di progetti finalizzati ad una crescita in senso qualitativo della pediatria ospedaliera marchigiana.

Pur non escludendo la possibilità di mantenere nell'entroterra marchigiano alcuni piccoli reparti di pediatria, pensiamo che sia necessario un accorpamento di diverse strutture ostetriche e pediatriche, affinché i Reparti ospedalieri siano in grado di affrontare i nuovi compiti legati allo sviluppo di una moderna pediatria.

In questa ottica una programmazione sanitaria dovrà essere incentrata nella nostra Regione sulle seguenti priorità a livello pediatrico:

- 1) sistema regionalizzato delle cure perinatali che preveda alcuni Centri di Terapia Intensiva e Subintensiva allo scopo di ridurre la mortalità neonatale;
- 2) sistema regionalizzato dei servizi pediatrici di emergenza integrati tra loro e collegati attraverso un Pronto Soccorso mobile;
- 3) riconversione di posti letto di pediatria generale nelle subspecializzazioni pediatriche al fine di offrire idonee cure specialistiche secondo il principio che i bambini hanno diritto a medici, infermieri, ambienti ed organizzazione adatti alle loro esigenze particolari.

ANOMALIE CORONARICHE IN PEDIATRIA: INTERESSE DELLA PROVA DA SFORZO. A PROPOSITO DI 29 PAZIENTI.

E. PEDRONI, L. Auriacombe, D. Sidi, L. Azzone, S. Perrone e J. Kachaner

Cattedra di Cardiologia Infantile, Università Pavia, Italia. Servizio di Cardiologia Pediatrica, Ospedale Necker, Enfants Malades, Parigi, Francia.

Dal 1986 al 1991, 29 bambini (22 maschi e 7 femmine, di età compresa tra 6.5 e 16 anni) hanno eseguito prova cicloergometrica alla ricerca di segni elettrocardiografici di sofferenza miocardica. Tutti questi pazienti avevano avuto precedentemente una patologia coronarica il più delle volte trattata chirurgicamente. Cinque bambini avevano una anomalia di origine della coronaria sinistra che nasceva dall'arteria polmonare, 4 presentavano una fistola coronaro-cardiaca, 8 avevano avuto Malattia di Kawasaki complicata da aneurismi coronarici (non trattati con IgG intatte endovena) e 12 avevano avuto reimpianto delle arterie coronarie nell'ambito di un intervento di Switch per trasposizione dei grossi vasi. 11 di questi bambini avevano avuto un infarto miocardico (6 malattia di Kawasaki e 5 origine anomala dell'arteria coronarica); 9 episodi ischemici transitori nel post-operatorio delle riparazioni anatomiche. Un solo bambino conserva una miocardiopatia ischemica severa e non è stato in grado di praticare una prova da sforzo massimale ed è stato in seguito sottoposto a trapianto cardiaco per l'aggravarsi della sintomatologia, con buon risultato.

Risultati: Performance : 23 pz hanno una performance normale per l'età e il sesso; 6 inferiore alla norma di cui 2 per scarsa collaborazione. Frequenza Massima Teorica : 21 pz hanno una FMT che si situa tra l'85 e il 100%; 8 non raggiungono l'85% (vagotonia, scarsa collaborazione, lesione dell'art. del seno?). Il profilo pressorio allo sforzo è normale in 27 pz mentre nei 2 pz con vagotonia esiste uno scarso incremento pressorio.

In conclusione: questo studio conferma la straordinaria capacità di recupero dei pz che hanno avuto episodi ischemici in età pediatrica. Noi ipotizziamo che tutto ciò sia da attribuirsi alla formazione di una circolazione collaterale coronarica particolarmente sviluppata e alla buona cicatrizzazione della zona infartuata.

Esiste quindi nella patologia coronarica dell'infanzia un'indicazione formale alla prova da sforzo da effettuarsi possibilmente con frequenza annuale come complemento non invasivo ed indispensabile all'ECO e come test attitudinale per l'eventuale idoneità allo sport scolastico non agonistico.

L'ESAME DEI GENITALI ESTERNI NELLA BAMBINA: ESPERIENZA NELL'AMBULATORIO DI PEDIATRIA GENERALE, E PROFILASSI DELLE COMPLICANZE GENITO-URINARIE.

Curro' D., Ferrone M., Rosella V., Prota M., Paparatti L.* e Cataldi L.

Ist. di Clinica Pediatrica ed *Ist. Clinica Ostetrica U.C.S.C., #Clinica Pediatrica II Università - Roma

Nelle ultime due decadi si e' resa evidente la necessita' di effettuare un accurato esame ginecologico ispettivo esterno in eta' pediatrica: e particolare attenzione e' stata posta alle manifestazioni patologiche in tal modo riscontrate.

Le vulvovaginiti rappresentano la piu' rilevante parte della patologia ginecologica in eta' pediatrica (60-70%), possono riconoscere etiologia infettiva o no, ed hanno grande importanza per le possibili complicanze locali (sinechiae vulvae) o generali (infezioni delle vie urinarie) di varia gravita'.

Gli Autori espongono l'esperienza ambulatoriale del loro gruppo relativa al periodo 1979-1991, nel quale su una popolazione di 5620 bambine (eta' 10 gg-13 aa e 6/12), hanno diagnosticato una vulvovaginite in 172 pazienti (3.06%), delle quali 110 (1.96%) presentavano leucorrea. Di particolare importanza e' il rilievo di 38 (34,5%) casi nei quali e' stata diagnosticata una concomitante infezione delle vie urinarie: che non e' stato pero' possibile riconoscere se causa o effetto dell'infezione vulvo-vaginale.

Gli Autori sottolineano l'importanza di accurati provvedimenti igienici per la profilassi delle infezioni vulvovaginali, atti a prevenire complicanze quali infezioni delle vie urinarie e "Sinechiae Vulvae": queste ultime necessitano comunque di trattamento medico-chirurgico ambulatoriale.

BIBLIOGRAFIA

- Cataldi L., Paparatti L., Curro' D., Prota M.: Vulvovaginite nell'infanzia: diagnosi misconosciuta? Atti del I Congresso Interregionale di Ostetricia, Ginecologia, e Pediatria - Cassino 24-26 Novembre 1989.

- Cataldi L., Paparatti L., Prota M., Curro' D., Lezzi G., Ferrone M., Lombardo C., Salvaggio E.; Note di ginecologia pediatrica pratica. Il Pediatra, XII,10:19-26, 1990

- Rosenfeld W.D., Clark J.: Vulvovaginitis and cervicitis. Ped Clin North Am 36:489-511, 1989.

L'APPROCCIO AL "SISTEMA FAMIGLIA": UNA NUOVA RISORSA
PER IL REPARTO PEDIATRICO.

Maria Franca Miola, Rosita Marinoni:Psicologhe

U.S.S.L. 72 Magenta (Mi) - U.S.S.L. 75/V Milano

La comunicazione intende presentare un'ipotesi di intervento formativo alla relazione, secondo l'approccio sistemico, rivolto ai pediatri dei reparti ospedalieri. I presupposti di base sono che: a) la relazione pediatra famiglia sia una relazione forte; b) l'allargamento dell'osservazione, perlomeno alla triade genitori bambino, permetta l'accoglimento, il trattamento e la dimissione in un dominio condiviso di esperienze e di riflessioni su di esse; c) l'utilizzo dell'anamnesi relazionale permetta una connessione stretta e coerente tra l'intervento sanitario col bambino e la storia di quel bambino all'interno di quella famiglia, agevolando altresì un raccordo "circolare" tra la struttura ospedaliera e la pediatria di base.

Tate ipotesi ha avuto origine da una serie di riflessioni delle autrici sulla presa in carico di situazioni di maltrattamento per le quali si era reso necessario il ricovero in reparto di pediatria.

CEFTIBUTEN VS CEFACLOR IN THE TREATMENT OF
AOM IN CHILDREN (MULTICENTRIC TRIAL).

N. Principi, P. Careddu, A. Spada, P. Di Pietro,
P. Periti, S. Bevilacqua (*).

Pediatric Clinic IV, Milan Univ., + other
Institutions; (*) Schering-Plough SpA.

Amoxicillin has been considered the drug of choice to treat Acute Otitis Media (AOM). However in recent years an increasing emergence of betalactamases producing strains among infecting pathogens and a reduction of efficacy of amoxicillin were demonstrated. The oral cephalosporins, which are highly resistant to bacterial betalactamases, may play an important role to solve this problem. Ceftibuten is one of those which have the best antimicrobial and pharmacokinetic characteristics. Its efficacy and tolerability were evaluated in a study involving 81 children with AOM in which Ceftibuten (9mg/kg/once a day for 10 days) was compared with Cefaclor (50mg/ /kg in 3 doses for 10 days). 42 children received Ceftibuten (group A) and 39 Cefaclor (group B). In 36/42 cases of group A an infecting pathogen was isolated (10 *S.pneumoniae*, 11 *H.influenzae*, 1 *M.catarrhalis*, 12 *S.pyogens* and 2 others) while this was possible in 35/39 cases in group B (10 *S.pneumoniae*, 6 *H.influenzae*, 10 *S.pyogenes*, 4 *S.aureus* and 5 others) Clinical and microbiological efficacy were evaluated at the end of treatment and 3 weeks later. The 87.8 % of group A patients were cured, 9.7% improved and 2.4% failed while the 64.1% of group B patients were cured the 33.3% improved and 2.6% failed, being the difference between the 2 cure rates statistically significant (p . less than 0,05). At the end of treatment were eradicated in the A group the 94.4% of clinical isolates while in the group B the 91.4%. Ceftibuten showed a slightly higher clinical efficacy than Cefaclor in the treatment of acute otitis media, while the microbiological efficacy of the 2 drugs is similar.

CEFTIBUTEN IN THE TREATMENT OF UTIs IN INFANTS AND CHILDREN. (MULTICENTRIC TRIAL)

P. Careddu, R. Di Toro, G. Cavazzuti, G. Cascio, N. Principi, P. Periti, S. Bevilacqua (*).

Pediatric Clinic IV - Milan Univ., Italy + Others Institutions; (*) Schering-Plough SpA.

Ceftibuten is a new oral cephalosporin with an excellent bactericidal activity against many betalactamases producing Gram negative bacteria. As a consequence it was suggested that this drug could be used to treat children's urinary tract infections (UTIs).

To assess the efficacy and safety of Ceftibuten in this disease a multicenter study comparing this drug with Augmentin R was undertaken. 81 children were enrolled. 42 (18m, 29f) received Ceftibuten (9mg/kg/day in single dose for 10 days) while 39 were treated with Augmentin (50mg amoxicillin/kg/day in 2 doses for 10 days). Among children receiving Ceftibuten UTIs were due to E.coli in 30 cases, Klebsiella spp. in 3, P.mirabilis in 6, S.foecalis in 2 while other bacteria were present in 2. In children treated with Augmentin R infecting bacteria were E.coli in 29 cases, Klebsiella spp. in 2, P. mirabilis in 5, while 3 had other pathogens. Clinical and microbiological evaluation were performed at the end of treatment, 5-7 days and 4 weeks later. Eradication of the infecting bacteria with clinical cure was demonstrated immediately after the end of therapy in all the children treated with Ceftibuten and in 38 out of 39 of those who received Augmentin R. At the first follow up visit 1 relapse and 1 reinfection were observed in the Ceftibuten group while in the children treated with Augmentin R the relapses were 5 and reinfections 1. At 4 weeks from the end of therapy 3 relapses among ceftibuten treated children and 1 relapse and 1 reinfection in the other children were noted. Prevalence of adverse events was 2.4% in Ceftibuten group and 7.7% in Augmentin R group. Ceftibuten is as effective as Augmentin in treating children's UTIs while its tolerability seems to be greater than that of the control drug.

TERAPIA ANTIVIRALE CON ZIDOVUDINA(AZT)NEI BAMBINI CON INFEZIONE DA HIV.

Caramia G, Vignini M, Osimani P, Ruffini E, Nobilini A

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

E' noto che il farmaco principe nella terapia della Sindrome da Immunodeficienza Acquisita(AIDS), rimane, a tutt'oggi, almeno in età pediatrica l'AZT o Zidovudina.

La nostra Divisione partecipa ad uno studio multicentrico che fa capo all'Ospedale Ped. Bambino Gesù di Roma per valutare l'efficacia e la tollerabilità della somministrazione a lungo termine di tale farmaco nei bambini con infezione da HIV e AIDS conclamato.

Al 1° ottobre 1991 sono stati segnalati 272 bambini di età compresa fra i 3 mesi e i 14 anni in trattamento con AZT. I dosaggi del farmaco sono compresi fra i 300-400 mg/m² nel periodo 1988-89 a quelli più elevati adottati in seguito (fino a 700). La dose è stata suddivisa in 2 o in 4 somministrazioni nell'arco della giornata. Il follow up ha previsto un controllo ogni 4 settimane basato sull'esame clinico del paziente ed ematologico. I controlli dell'antigenemia e delle sottopopolazioni linfocitarie sono effettuati ogni 8-12 settimane. In generale la tolleranza al farmaco è risultata buona: solo 2 bambini hanno dovuto sospendere la terapia definitivamente. Gli effetti collaterali più rilevanti sono legati ad una tossicità a carico del midollo osseo (29%).

A tale proposito la neutropenia è risultata essere l'effetto collaterale più rilevante e quello che ha comportato la modifica del dosaggio dell'AZT nella maggioranza dei casi (95,4%). Dallo studio eseguito risulta che in età pediatrica la tossicità non aumenta nel trattamento a lungo termine, né sembra influenzata dall'entità della dose; infatti i dati sull'incidenza della neutropenia riportati in uno studio americano effettuato con dosaggio di 720 mg/m² non sembrano essere significativamente differenti da quelli di uno studio francese nel quale i bambini vengono trattati con AZT al dosaggio di 400 mg/m². Complessivamente dall'esperienza italiana risulta che sono 114 gli episodi segnalati di effetti collaterali che hanno comportato una modifica del dosaggio in 81 casi, una riduzione in 44 casi ed una sospensione temporanea in 37.

Gli effetti collaterali non ematologici hanno interessato più frequentemente l'apparato gastrointestinale con vomito, nausea e diarrea ed hanno causato la sospensione temporanea del farmaco nel 52% dei casi. Questo dimostrerebbe una particolare difficoltà di gestione degli effetti collaterali non ematologici dovuta probabilmente ad una ridotta compliance della famiglia. I dati conclusivi dello studio mostrano una certa efficacia della terapia con AZT nel prolungare la sopravvivenza dei bambini con AIDS, nel ridurre l'incidenza delle infezioni e la compromissione neurologica e nel determinare un incremento ponderale. Sembra inoltre che il farmaco, almeno in fase iniziale, determini un transitorio aumento dei CD4, una diminuzione della ipergammaglobulinemia ed una riduzio-

ne dei valori dell'antigenemia in una discreta percentuale di casi . Il miglioramento di questi markers clinici sembra tuttavia limitato nel tempo. Difatti sembra che tali parametri tornino verso i valori iniziali forse per la comparsa di una certa resistenza al farmaco che, pur essendo efficace nel rallentare il decorso della malattia, non ne impedisce l'evoluzione. Questo studio policentrico ha finora fornito dati interessanti che però necessitano di ulteriori verifiche che si possono attuare solo basandosi su una casistica più ampia e su un follow-up più lungo.

La nostra casistica comprende 3 bambini in trattamento con AZT al dosaggio di 400 mg/mg /die in 3-4 somministrazioni : E.P.(classe P2 A,C) dal settembre 1990;D.G.(classe P2A) dal Dicembre 1991; R.A. (classe P2A,C) da Gennaio 1991. In nessuno di questi bambini sono comparsi effetti collaterali o tossici legati al farmaco in particolare la crisi ematica ed i valori della transaminasi sono risultati sempre nella norma. La compliance è risultata buona. Pur considerando la relativa brevità del trattamento non sono comparse resistenze all'AZT e pertanto il farmaco è stato somministrato continuativamente senza bisogno di sospensioni seppur temporanee . In 2 casi l'antigenemia p24 si è negativizzata per poi ricomparire a distanza di alcuni mesi. Il livello dei CD4 in 2 casi è rimasto pressochè invariato mentre in un caso è sensibilmente aumentato.

Bibliografia

- Larder B.A., Darby G., Richman DD., HIV with reduced sensitivity to zidovudine(AZT) isolated during prolonged therapy. Science 1989; 243; 1731-1734
- Pizzo PA. Emerging concepts in the treatment of HIV infection in children. JAMA 1989; 262:1989-1992.
- Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. N Engl J Med 1987; 317: 192-197
- Weller IVD. The treatment of asymptomatic HIV infection: lessons from the zidovudine experience. AIDS 1989; 3 (suppl 1): S215-S220.
- Yarchoan R, Mitsuya H, Broder S. Clinical and basic advances in the antiretroviral therapy of human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1989; 87: 191-200

LA MALATTIA DI LYME IN ETA' PEDIATRICA NELLE MARCHE: ASPETTI CLINICO-EPIDEMIOLOGICI DI 7 CASI

Caramia G, Ruffini E, Gagliardini R, Osimani P, Vignini M, Taddei G, Jorini M.

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

La malattia di Lyme (ML) è una malattia multisistemica causata dalla *Borrelia burgdorferi*, una specie di spirocheta scoperta solo nel 1982 che viene trasmessa con il morso della zecca *Ixodes ricinus* (1). La malattia può colpire tutte le età ed entrambi i sessi e viene divisa in infezione precoce e tardiva; comprende 3 stadi a cui corrispondono differenti manifestazioni cliniche che interessano particolarmente l'apparato cutaneo, cardiaco, neurologico ed articolare (2).

Scopo e metodi - Per definire le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche della ML nella nostra regione abbiamo riesaminato i dati concernenti 7 pazienti in età pediatrica, ricoverati nella nostra Divisione nel periodo Aprile 1989-Marzo 1992. La diagnosi di ML è stata formulata in base a criteri clinici, sierologici ed escludendo altre possibili cause.

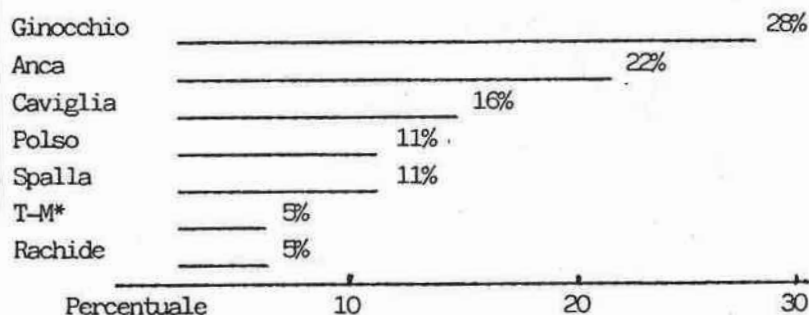
Risultati - La tabella 1 illustra le caratteristiche generali e clinico-anamnestiche dei pazienti studiati. I soggetti presi in esame provenivano: 3 dalla provincia di Ancona, 2 da quella di Ascoli Piceno, 1 da quella di Macerata ed 1 da quella di Pesaro-Urbino. All'anamnesi dei 2 pazienti che abitavano in un ambiente urbano, nei mesi precedenti il ricovero, risultavano soggiorni in ambienti rurali. Oltre il 70% dei pazienti presentavano i primi sintomi in estate inoltrata e questi consistevano nel 57% dei casi in compromissione dell'apparato articolare. Nei 2 pazienti con interessamento cutaneo la lesione riscontrata aveva i caratteri dell'eritema anulare multiplo e l'unica manifestazione neurologica presentata era la meningite linfocitaria. L'apparato maggiormente colpito in tutti i pazienti era quello articolare, sia sotto forma di artralgie intermittenti e migranti, sia artriti vere e proprie. Gli episodi artritici, in alcuni casi migranti, presenti in 3 pazienti erano caratterizzati da modesto versamento endoarticolare, da notevole impotenza funzionale ed avevano una durata di circa una settimana. Sia le artriti che le artralgie interessavano le grosse articolazioni tra le quali la più colpita era il ginocchio (Tab. 2).

Conclusioni - Dai dati riportati in primo luogo emerge che la ML è presente nelle Marche ed interessa tutte e quattro le sue provincie. La mancanza del dato anamnestico del morso di zecca, in presenza di segni e sintomi significativi non esclude la malattia infatti l'infezione è generalmente acquisita durante il pasto ematico della zecca allo stadio di ninfa e solo una piccola parte dei pazienti ricorda il morso, date le piccole dimensioni del vettore (1). Il sospetto di ML inoltre, deve essere formulato anche quando manca il tipico esordio con l'eritema cronico migrante in quanto è stato dimostrato che

esistono a livello sia nazionale che regionale delle varianti che riguardano le manifestazioni cliniche della malattia (3). Nella regione Marche particolarmente frequente è l'interessamento articolare quindi, la ML deve essere sempre tenuta presente e deve entrare nel repertorio diagnostico-differenziale non solo delle artriti di N.d.D. ma anche delle manifestazioni neurologiche, tra cui la meningite linfocitaria, allo scopo di instaurare una pronta ed efficace terapia (4).

caso	1	2	3	4	5	6	7
Età (anni)	11.7	8.9	3.5	9.8	2.3	14.9	9.8
Sesso	F	F	M	F	M	M	F
Ambiente	Rurale	Rurale	Rurale	Urbano	Rurale	Rurale	Urbano
Contatto anim. domestici	+	+	+	+	+	+	-
Morso di zecca	-	-	-	-	-	-	-
Segni d'esordio	AG	SSI	AG	AR+F+EC	EC	AR+F	ML
Altri segni	CF+AS+ME	AG+AS +CF	-	AG	-	AG+ME	AR+AG +OG

Tab. 1 - Caratteristiche generali e clinico-anamnestiche dei 7 pazienti studiati. AG=Artralgie; AR=Artrite; AS=Astenia; CF=Cefalea; OG=Congiuntivite; EC=Eruzione cutanea; F=Febbre; ME=Microematuria; ML=Meningite linfocitaria; SSI=Sintomi simil-influenzali.



Tab. 2 - Frequenza della compromissione articolare nei 7 pazienti studiati.

T-M* = Temporo-mandibolare

BIBLIOGRAFIA

- 1) Steere AC : Lyme disease. *N Engl J Med* 322, 586-595, 1989.
- 2) Asbrink E, Howmark A : Early and late cutaneous manifestation of ixodes-born borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme disease). *Ann NY Acad Sci* 539, 4-15, 1988.
- 3) Stockman JA : Borreliosi di Lyme. In: Year book - Pediatria, Centro Scientifico Ed., 505-506, 1991.
- 4) Vassella F; Schaad U.B, Krieger K, et al. : La malattia di Lyme: esperienza personale. In : Atti del congresso Immunità e infezione in Pediatria, 38, Milano 27/28 Febbraio 1992.

RISULTATI DELL'IMMUNOPROFILASSI ANTI-HBV NEI NEONATI DA MADRE HBsAg POSITIVA NEL PERIODO 1986 - 1991 - DIV. PEDIATRIA-NEONATOLOGIA OSP. "G.SALESI" - ANCONA

Caramia G, Ruffini E, Osimani P, Vignini M, *Marcolini P, *Farroni L

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

*Servizio Igiene e Sanità Pubblica - Ancona

L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) e le sue sequele costituiscono uno dei più importanti problemi della Sanità mondiale. Attualmente nel mondo esistono 300 milioni di portatori cronici ed 1-2 milioni di essi muoiono ogni anno uccisi dalla cirrosi epatica e dal carcinoma epatocellulare (1). In Italia vengono stimati circa 400.000/infezioni/anno, quasi 2 milioni di portatori cronici e a causa delle temibili sequele dell'infezione da HBV muoiono circa 9000 abitanti/anno (2). L'età gioca un ruolo di primaria importanza nel determinare sia l'evoluzione dell'infezione (il rischio di diventare portatore cronico è del 95% quando l'infezione è contratta in età neonatale rispetto al 3-10% dell'adulto), sia lo sviluppo dell'epatocarcinoma (3). Da queste ultime considerazioni emerge l'importanza della conoscenza e della prevenzione della trasmissione perinatale dell'infezione da HBV al fine di ridurre sia la diffusione, determinata dai portatori cronici, sia le sue temibili sequele.

Scopo e metodi - Per definire l'efficacia dell'immunoprofilassi anti-HBV praticata sui nati da madre HBsAg positiva sono stati esaminati i dati riguardanti i neonati del Nido della nostra Divisione nel periodo Gennaio '86 - Dicembre '91. Nell'arco di 6 anni il numero dei nati vivi è stato 5826 mentre le gestanti sottoposte allo screening per l'HBsAg sono state 5510. Nelle donne positive per l'HBsAg è stato ricercato anche l'HBeAg. In 53 neonati da madre HBsAg positiva è stata praticata l'immunoprofilassi passiva-attiva con la somministrazione di HBIG nelle prime ore della vita e di vaccino anti-HBV entro 7 giorni dalla nascita. Fino al Dicembre '88 è stato usato il vaccino anti-HBV plasma derivato mentre negli ultimi 3 anni è stato utilizzato quello ricombinante (Engerix B). Entrambi i vaccini sono stati iniettati per via i.m. (Hevac-B s.c.) nella parte antero-laterale della coscia a dosaggi di 5 mcg/dose. I tempi di somministrazione sono stati: 1° dose nel corso dei primi 7 giorni di vita, 2° e 3° dose rispettivamente dopo 1 e 6 mesi dalla prima. Dei 53 lattanti che hanno iniziato la vaccinazione solo 39 l'hanno portata a termine in quanto 14 pazienti hanno continuato il ciclo nelle USL di appartenenza. A distanza di 1 mese dalla 3° dose sono stati controllati i livelli degli HBsAb.

Risultati - Tabella 1 e 2.

Discussione - Dal nostro studio risulta una prevalenza di positività per HBsAg nelle gestanti pari allo 0,96%, valore inferiore a quello medio riportato nella popolazione italiana che è del 3% circa (4). Nelle gestanti HBsAg positive è stata riscontrata una positività per HBeAg pari al 5,6%, percentuale sovrapponibile a quella valutata a livello nazionale che è del 5% circa (5). Dei 39 lattanti che hanno completato la vaccinazione

la sieroconversione è stata ottenuta in 37 pazienti pari al 95% anche se di essi 4 pazienti pari al 10% sono risultati low responder. La percentuale dei pazienti non responder è risultata del 5%. Le percentuali da noi ottenute sull'efficacia o meno del vaccino anti-HBV sono praticamente sovrapponibili a quelle riscontrate da altri Autori (4). Anche dalla nostra indagine viene confermata l'efficacia dell'immunoprofilassi anti-HBV e ciò impone che lo sforzo maggiore sia rivolto alla identificazione delle madri HBsAg positive in quanto è stato dimostrato che i primi giorni di vita rappresentano i soli momenti nei quali l'intervento di prevenzione è possibile.

	numero	(%)
nati vivi	5826	
madri screenate	5510	(94.6%)
madri HBsAg positive	53	(0.96%)
madri HBeAg positive	3	(5.6%)
neonati che hanno iniziato l'immunoprofilassi	53	(100%)
neonati che hanno concluso l'immunoprofilassi	39	(73.6%)

Tabella 1 - Risultati della immunoprofilassi anti-HBV in neonati da madre HBsAg positiva nel periodo Gennaio '86 - Dicembre '91.

Anti-HBs	numero	(%)
>100 mIU/ml	33	(85%)
10-100 " (low responder)	4	(10%)
< 10 " (non responder)	*2	(5%)

Tabella 2 - Valutazione della risposta anticorpale al vaccino anti-HBV.

* 1 paziente divenuto HBsAg positivo ai controlli successivi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kane MA, Ghendon Y, Lambert PH : Epatite B nel 1990 dove siamo e dove arriveremo? Vaccinazione 2000;10,1-3,1991.
- 2) Paccagnini S : Vaccinazione anti epatite B. RMP, Pediatria 34,1-3,1992.
- 3) Macchia P, Bani E : La vaccinazione anti-epatite B. Pediatr 3,3-9,1991.
- 4) Bartolozzi G : La vaccinazione anti-HBV. Medico e Bambino 9,57-60,1990.
- 5) D'Amico E, Stringhi C, Lipreri R : La vaccinazione anti epatite B. Riv Inf Ped 4,279-286,1989.

FREQUENZA E SENSIBILITA' IN VITRO DEI GERMI ISOLATI DA TAMPONI FARINGO-TONSILLARI: NOSTRA ESPERIENZA NEGLI ULTIMI 7 MESI

G.Caramia, E.Ruffini, G.D'Angelo, F.Franceschini, R.Gagliardini, P.Frontini*, S.Paolucci*

Divisione Pediatria-Neonatalogia Ospedale G.Salesi Ancona

*Laboratorio Analisi Ospedale G.Salesi Ancona

Abbiamo valutato retrospettivamente i risultati delle colture dei tamponi faringo-tonsillari praticati nel periodo compreso tra Ottobre 91 ed Aprile 92 al fine di evidenziare l'incidenza dell'eziologia streptococcica e/o di altri microrganismi e di saggiarne la sensibilità in vitro. I tamponi sono stati praticati in sede tonsillare dx, sn e retrofaringea, la semina è avvenuta entro due ore dall'esecuzione (in caso contrario sono stati utilizzati terreni di trasporto Stuart o analoghi) in piastre di agar columbia, cioccolato, sale mannite, Mac Coukey, Sabourand+CAF; l'identificazione del germe e del gruppo sierologico è avvenuta mediante colorazione di Gram, produzione di catalasi, sensibilità alla bacitracina, co-agglutinazione (Phodebact Streptococcus test-Pharmacia) o con il metodo di estrazione enzimatica e successiva agglutinazione al lattice (Streptococcal grouping Kit Unipath), mentre gli altri germi sono stati identificati con metodo automatico (Vitek). I risultati dello studio sono riportati in tabella:

n° campioni positivi	604(ambulatoriali)		820(ricoverati)		1424(amb.+ric.)	
	n°	%	n°	%	n°	%
Strept. B gr.A	159	(26,3)	97	(11,8)	256	(18)
" " " B	10	(1,7)	9	(1,1)	19	(1,3)
" " " C	14	(2,3)	9	(1,1)	23	(1,6)
" " " F	12	(2)	7	(0,9)	19	(1,3)
" " " G	3	(0,5)	2	(0,2)	5	(0,4)
Strept. pneumoniae	7	(1,1)	4	(0,5)	11	(0,8)
St. aureus	18	(3)	23	(2,8)	41	(2,9)
Candida	15	(2,5)	23	(2,8)	38	(2,7)
H. influenzae	21	(3,5)	13	(1,6)	34	(2,3)

Per quanto riguarda i biotipi di H.influenzae sono stati evidenziati:

biotipo I:	5	campioni
" II:	16	"
" III:	9	"
" IV:	1	"
" V:	3	"

Per quanto riguarda gli streptococchi beta-emolitici i tests di sensibilità in vitro hanno evidenziato che 15 campioni su 256 (5,7%) del gruppo A, 1 campione su 23 (4,3%) del gruppo C e 2 campioni su 19 (10,5%) del gruppo F risultavano resistenti alla cri-

tromicina, mentre erano sensibili alla josamicina. La resistenza degli streptococchi alla eritromicina é un fenomeno segnalato sempre piu' di frequente ed in alcuni paesi, come ad esempio il Giappone, la percentuale raggiunge il 50% (1). In Italia le percentuali di resistenza sono piu' basse, aggirandosi intorno all'8% (2). Anche alla luce della nostra casistica sembrerebbe giustificata l'utilizzazione, nel trattamento delle infezioni da streptococco delle vie aeree superiori, dei macrolidi a 16 atomi di carbonio che, oltre ad una migliore farmacocinetica e tollerabilità, si mostrano efficaci nell'eradicazione degli streptococchi eritromicino-resistenti (3).

Bibliografia:

- 1) Maruyama S.: Sensitivity of group A streptococci to antibiotics .
Am.J.Dis.Child. 133,1143-1145,1979
- 2) Borzani M.: Studio comparativo tra miocamicina ed eritromicina nell'eradicazione di streptococco di gruppo A ed influenza di miocamicina sulla fagocitosi dei polimorfonucleati verso streptococco autologo.
Riv.Inf.Ped.1,29-35,1989
- 3) Marchisio P.: Studio multicentrico sulla faringo-tonsillite in età pediatrica.
Riv.Inf.Ped. 4,239-249,1989

SINDROME ACRODERMATITE-PAPULOSA INFANTILE DA VIRUS DI EPSTEIN-BARR SENZA EPATITE: SEGNALAZIONE DI 3 CASI.

TORDINI M.L., CASCIATI A.M., FRANCHI G., BAROCCI G., GIAMMATTEI M., RICCI T.

DIVISIONE DI PEDIATRIA USL 4 FANO (Primario : T. Ricci)

L'Acrodermatite Papulosa Infantile (A.P.I.) è stata per la prima volta descritta da Gianotti nel 1955, con la segnalazione di 3 casi, che presentavano eruzioni cutanee simmetriche localizzate al volto, collo, natiche ed arti, della grandezza di una lenticchia, eritemato-papulose, piane, talora intensamente purpuriche a volte infiltrate, non pruriginose. Risparmiata la cute del tronco e le mucose. Interessate le varie stazioni linfonodali esterne, con linfonodi della grandezza di un pisello, palpabili per circa 2 mesi. La durata delle manifestazioni cutanee viene riferita intorno alle 3-4 settimane.

Lo stesso Autore, in una successiva casistica del 1966, segnala la concomitanza dell'A.P.I. con una epatite anitterica virale, presente in tutti i casi dopo 1-2 settimane dall'inizio della dermatite. Ancora successivamente Gianotti riscontra la costante presenza dell'HBsAg e, durante il periodo eruttivo, anche dell'antigene "e". L'età più colpita sembra quella tra il 1° e il 4° anno di vita.

Dopo queste "classiche" segnalazioni, però, nel corso degli anni se ne sono avute altre ad opera dello stesso Gianotti e di altri Autori, in prevalenza Americani e Giapponesi, con quadro clinico assai simile al precedente, senza tuttavia il tipico reperto sierologico dell'HBsAg, ma sempre con riscontro patologico degli enzimi epatici, definite come "A.P.I. sindrome", a causa anche della multiformità dell'espressione clinica e della eziologia plurima.

Vengono, infatti, descritte lesioni cutanee acroposte simmetriche papulose o papulo-vescicolose, uniformi o polimorfe, fitte, a volte ben distinte, talora invece confluenti in chiazze, edematose e spesso purpuriche, raramente anche pruriginose. Inoltre Lames e Coll. (1982) riportano come agente eziologico il virus Coxsackie in un caso osservato, mentre Konno e Coll., nello stesso periodo, segnalano 3 casi da virus di Epstein-Barr (E-B). Anche Iannelli e Coll. (1989) descrivono un caso di A.P.I. sindrome da virus di E-B con aumento delle transaminasi seriche, sostenendo la possibilità del tropismo epatico da parte di vari agenti virali, così come avviene per l'HBsAg.

Di recente abbiamo osservato 3 casi di A.P.I. sindrome, con positività sierologica per il virus di E-B, a decorso clinico protratto per le lesioni cutanee, ma con enzimi epatici, immediati e a distanza, o solo modificamente alterati o perfettamente normali.

CASO n°1: L.G., sesso maschile, 10 mesi. Febbre persistente da 6 giorni prima del ricovero, con successiva insorgenza di eruzioni cutanee maculo-papulose acroposte (volto, glutei, arti). L'esame obiettivo evidenzia anche linfadenopatie (retroauricolari, nucali, inguinali) e modesta epatomegalia; normalità del cavo orofaringeo. La madre presenta anch'essa, da circa due settimane, una acrodermatite. Le transaminasi, ripetute, documentano solo un lievissimo aumento isolato delle SGOT, mentre i tests sierologici di entrambi evidenziano positività per il virus di E-B. Il decorso è caratterizzato da sfebbramento dopo 5 giorni e dalla risoluzione delle lesioni cutanee in circa un mese.

CASO n°2: F.C., sesso femminile, 3aa e 8/12. Viene ricoverato con il sospetto di piastrinopenia per l'insorgenza tre giorni prima di manifestazioni maculo-papulose, intensamente purpuriche,

non pruriginose, localizzate al volto, glutei e arti. Presenza di linfadenopatie latero-cervicali e inguinali. Non febbre, assenza di epatomegalia, normale il cavo oro-faringeo. Positività sierologica per il virus di E-B, transaminasi nella norma. Quattro settimane la durata dell'eruzione cutanea.

CASO n°3: M.B., sesso maschile, 15 mesi. Sei giorni prima del ricovero, manifestazioni di tipo papulo-vescicolare, spesso a grappolo, ma ben distinte, al volto, ai glutei e soprattutto agli arti. Linfoghiandole palpabili nelle sedi di elezione. Non febbre, né epatomegalia, mucose indenni. Anche in questo caso positività per il virus di E-B, mentre negativi risultano gli enzimi epatici. Risoluzione dell'eruzione esantematica dopo circa 4 settimane.

Conclusione : i nostri casi di A.P.I.-sindrome diversificano da quelli classici di A.P.I.-malattia di Gianotti per l'assenza dell'HBsAg, ma anche dall'A.P.I.-sindrome a diversa eziologia virale di altri Autori, per l'assenza di segni di epatite.

La diagnosi differenziale, inoltre, con la Mononucleosi Infettiva si giova dei seguenti dati : la disposizione acroposta delle lesioni cutanee, la particolare caratteristica di queste, la lenta risoluzione del processo eruttivo, la totale assenza di patologia del cavo oro-faringeo.

COMPLESSO PRIMARIO TUBERCOLARE DOPO VACCINAZIONE CON BCG: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

A.M. Asscnso, E. Bevivino, C.M. Cilio, B.L. Gioffré, M. Natangelo, R. Pabani, F. Valentini, M. Midulla.

Istituto di Clinica Pediatrica, Università "La Sapienza", Roma

C.L. mesi 2, femmina, nata a Gibuti l'8-7-1987. Anamnesi Familiare negativa. Parto a termine, eutocico. Peso alla nascita Kg 4,100, statura cm 51. Allattamento artificiale (latte umanizzato). All'età di tre giorni di vita, la b. è stata sottoposta, a Gibuti, a vaccinazione antitubercolare con vaccino BCG. Dopo circa un mese la b. presentava, in corrispondenza della regione esterna del terzo medio del braccio sn, nodulo arrossato della grandezza di una nocciola. E' stata inviata in Clinica Pediatrica per mancata crescita di peso, soffio cardiaco e strabismo. E.O.: peso Kg 4; altezza cm 56; T 36,5 °C; condizioni generali scadenti, sottocutaneo scarsamente rappresentato; F.A. 3x3 cm, plagioccefalia, ipertelorismo, strabismo divergente con ni-stagmo orizzontale; App. Resp.: n.d.p.; cuore: soffio continuo di intensità 3/6. Rx torace: diffusa accentuazione del disegno ilo-parailare bilateralmente con tenui addensamenti in sede paracardiaca dx, ombra paracardiaca nei limiti; Ecocardiografia: pervietà del dotto di Botallo; TAC cerebrale: presenza di aree di atrofia in sede temporale sn, sistema ventricolare sopra- e sotto- tentoriale in sede, con morfologia conservata; ES. LAB.: es. emocromo: GB 13.900 mm³, Neut. 30%, Eos. 1%, Linf 69%, GR 3.870.000 mm³, Hb 12,1 g%, Ht 35,8%, Plt 200.000; VES 8 mm; Puntura Lombare n.d.p.; GOT 42 U/l, GPT 39 U/l, LDH 232 U/l; Glicemia 96 mg%, Azotemia 25 mg%, Creatin. 0,6 mg%; Ricerca IgM anti-rosolia e anti CMV: neg.; Protidogramma: Prot.tot. 6,6 g%, Alb. 4,1 g%, Glob.: alfa1 0,3 g%, alfa2 0,8 g%, beta 0,8 g%, gamma 0,6 g%; tipizzazione linf.: T3 70% (v.n. 75 ± 7%), T4 50% (v.n. 45 ± 10%), T8 14% (v.n. 28 ± 8%); P.A. braccio dx 94/68 mmHg braccio sx 91/63 mmHg; test di linfoblastizzazione con PPD: attivazione 10%; intradermoreazione alla tubercolina (5 U): neg. **DIAGNOSI:** pervietà del dotto di Botallo, adenopatia ilare. La b. è stata ricoverata per un mese presso la nostra Clinica ed è stata trattata fin dal terzo giorno del ricovero con Isoniazide (25 mg x 2/die), Rifampicina (60 mg/die) e polivitaminici. E' stata poi seguita ambulatoriamente per circa due anni. L' Rx torace ha mostrato normalizzazione del reperto dopo 4 mesi. La b. ha proseguito la terapia con Isoniazide e Rifampicina per un anno. **DISCUSSIONE:** il caso descritto è un esempio di malattia tubercolare provocata da vaccinazione con BCG. Purtroppo non sappiamo il tipo di vaccino usato né la dose iniettata. Infatti l'incidenza delle complicazioni appare maggiore se si utilizza vaccino Pasteur rispetto al Copenhagen (Berna)(1) anche se è stato notato che una dose minore di vaccino Pasteur (0,025 invece di 0,05 mg) determina minori complicanze e uguale immunizzazione (2). Da più autori, inoltre, sono denunciate più alte percentuali di reazioni patologiche al vaccino BCG in bambini sotto i due mesi di età (3). Tale minore tolleranza è forse da attribuire all'incompleto assetto immunitario del neonato. Nel nostro caso l'adenopatia ilare conseguente a vaccinazione con BCG è da imputarsi probabilmente al deficit immunologico, in una bambina plurimarformata consistente in ipogammaglobulinemia e, tra le sottopopolazioni di T linfociti, da parziale deficit di T8. La conferma dell'infezione proprio da ceppo vaccinale è data dalla risposta alla blastizzazione con PPD. La mancata risposta immunologica è confermata dalla negatività dell'intradermoreazione alla tubercolina. In conclusione problemi aperti sono: l'opportunità di vaccinare con BCG bambini in zone a TBC endemica, l'età in cui vaccinare, il tipo di vaccino, la dose e lo stato immunitario del vaccinando.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Allerberger F., Am Rev Respir Dis 1991; 144(2):469
- 2) Teulieres L. e coll., VACCINE 1991; 9(7):521-4
- 3) Dangoisse Ch. e coll., Ann Dermatol Venercol 1990; 117:45-51

AGENTI EZIOLOGICI DELLE DIARREE ACUTE: NOSTRA CASISTICA NELL'ANNO 1991

Caramia G, D'Angelo G, Franceschini F, Ruffini E, Gagliardini R, *Frontini P, *Paolucci S.

Divisione di Pediatria-Neonatalogia Ospedale G.Salesi Ancona

*Laboratorio Analisi Ospedale G.Salesi Ancona

Nel corso del 1991 sono stati analizzati presso il Laboratorio Analisi del nostro Ospedale 1251 campioni di feci di pazienti affetti da gastroenterite acuta, di età compresa tra 2 mesi e 12 anni, sia ospedalizzati (60,3%) sia ambulatoriali (39,7%); i patogeni ricercati erano costituiti da Salmonelle, Shigelle, Yersinia, Campylobacter jejuni, E.Coli enteropatogeno, mentre in 405 casi è stata eseguita anche la ricerca per Rotavirus. I risultati sono riportati in tabella:

SALMONELLE

S.Typhi murium	gr.B:	20 casi
S.enteritidis	gr.D:	44 "
S.infantis	gr.C:	4 "
S.bovis morb.	gr.C:	3 "
S.livingstone	gr.C:	3 "
S.poona	gr.G:	2 "
S.agona	gr.B:	1 "
S.derby	gr.B:	1 "
S.london	gr.E:	1 "
S.gold coast	gr.C:	1 "
S.worthington	gr.G:	1 "
S.braenderup	gr.C:	1 "
S.(8,20) Z ₂ 4	gr.C:	1 "

tot. 84(6,7%)

E.COLI ENTEROPATOGENO

Sierotipo 086/B7:	1 caso
" 026/B6:	4 "
" 0125/B15:	3 "
" 0114/90 :	2 "
" 0126/B16:	3 "
" 055/B15:	2 "
" 0128/B12:	3 "

tot. 18(1,4%)

ROTAVIRUS

		G	F	M	A	M	G	L	A	S	O	N	D
57 casi	per mese:	9	14	6	11	3	4	3	1	4	1	1	0
(14,1%)													

CAMPYLOBACTER : 11 casi (0,8%)

Tra le Salmonelle isolate il sierotipo più frequente è rappresentato dall'enteritidis (52,4%), seguito dal typhi murium(23,8%). Tra i sierotipi dell'E.Coli enteropatogeno il più frequentemente isolato è stato lo 026/B6522,2%. I Rotavirus anche nella nostra casistica è risultato l'agente eziologico più frequente. Dal nostro studio emerge in primo luogo l'assenza delle Salmonelle a trasmissione prevalentemente umana, come la S.Typhi,

Paratyphi A,B e C responsabili delle febbri enteriche (1) ed inoltre la maggiore incidenza della S. enteritidis rispetto alla typhimurium che fino ad alcuni anni fa era il sierotipo di più frequente isolamento. Negli ultimi anni numerosi studi segnalano una maggiore incidenza, in particolare nei paesi Anglosassoni, della S. enteritidis e tale esplosione epidemiologica è stata messa in relazione al consumo di uova (2). Infatti la S. enteritidis può contaminare sia il guscio delle uova, sia provocare nel pollame una setticemia con infezioni di vari organi, tra cui l'ovaio, con possibile trasmissione del microorganismo al contenuto dell'uovo (3). Infine è da segnalare la bassa percentuale (0,8%) di positività del C. jejuni legata molto probabilmente alle caratteristiche vitali del germe che presenta una bassa sopravvivenza nelle feci ed è quindi facilmente influenzata sia dai tempi tecnici che dai sistemi di trasporto del campione (4).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cooke EM : Epidemiologia delle tossinfezioni alimentari: Regno Unito.
Lancet (Ed. It.),8,3,147-150,1991.
- 2) Roberts D : Le fonti di infezione: gli alimenti.
Lancet (Ed. It.),8,4,210-213,1991.
- 3) Humphrey TJ, Baskerville A, Mawer S et al. : Salmonella enteritidis phage type 4 from the contents of intact eggs: a study involving naturally infected hens.
Epidemiol Infect 103,415-423,1989.
- 4) Skirrow MB : Campylobacter.
Lancet (Ed. It.),8,4,213-216,1991.

GASTRITI IN PEDIATRIA:RUOLO DELL'HELICOBACTER PYLORI(NOSTRA CASISTICA:DATI PRELIMINARI)

°Caramia G., °Cagliardini R., Frontini P., °D'Angelo G., °Franceschini F. °Ruffini E.

°Jorini M.

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

Laboratorio Analisi -Ospedale dei Bambini"G. Salesi" Ancona

La gastrite e l'ulcera gastrico-duodenale in età pediatrica stanno diventando problemi sempre più importanti anche in seguito al più frequente uso di endoscopi di piccolo calibro, che ne rendono possibile la diagnosi. Negli ultimi anni poi una maggiore attenzione da parte dei pediatri di base per i bambini che presentano sintomi dispeptici o dolori addominali ricorrenti ha permesso di eseguire accertamenti endoscopici più numerosi e quindi diagnosi più accurate. Dal punto di vista eziologico, le gastriti possono essere classificate(1) in forme primarie(associate ad Helicobacter Pylori; a reflusso biliare) ed in forme secondarie(da stress, da sostanze tossiche, da infezioni ecc.). Risalgono al 1983(2) le prime segnalazioni della presenza, sulla mucosa gastrica di soggetti con gastrite, di un germe elicoidale denominato dapprima Campylobacter Pyloridis, poi Campylobacter Pylori, attualmente Helicobacter Pylori(H.P.). Numerosi studi hanno confermato nell'adulto e segnalato anche nel bambino l'associazione tra H.P., gastrite primaria ed ulcera duodenale. Anche se il ruolo eziologico dell'H.P. nella patologia gastroduodenale è ancora dibattuto, una stretta associazione tra questa patologia e la presenza dell'H.P. sulla mucosa gastrica del bambino e dell'adulto sembra suffragata da numerose evidenze. Del resto lo stesso trattamento farmacologico con agenti antibatterici dà luogo all'eliminazione del germe in una percentuale elevata di casi, con guarigione delle lesioni istologiche, anche se le recidive sono frequenti. L'infezione da H. Pylori è stata riscontrata nel 17-24% di bambini sottoposti ad endoscopia per varie indicazioni(3,4), nel 32-62% di bambini con dolori addominali ricorrenti sufficientemente importanti da richiedere un'endoscopia e nel 60-90% di bambini con gastrite primaria(5,6). I bambini si sono rivelati un buon modello per lo studio di questa patologia, poichè sono raramente dei bevitori e non fumano, fattori questi che possono alterare le lesioni gastriche e la nostra comprensione dei meccanismi attraverso i quali l'H.Pylori è stato trovato in una percentuale elevata di soggetti con sintomi dispeptici, ma anche in casi di diarrea cronica e malnutrizione, di enteropatia proteino-disperdente e di ritardo di crescita secondario ad anoressia(7). Il quadro endoscopico che si presenta più frequentemente è quello di una mucosa nodulare dell'antro gastrico, che da alcuni autori(8) è considerato caratteristico dell'infezione da H.Pylori. Per la diagnosi è fondamentale che vengano effettuati prelievi biotici a livello dell'antro gastrico e bulbo duodenale, anche se la mucosa è macroscopicamente normale. Sui frammenti biotici vanno effettuati tests batteriologici specifici quali il test rapido dell'ureasi, la coltura in microaerofilia ed

inoltre fondamentale è la visualizzazione del germe all'esame diretto della mucosa gastrica (la colorazione con Giemsa o Gram sembrano essere quelle più utili a scopo diagnostico). Tuttavia per la natura invasiva dell'endoscopia si è cercato di sviluppare tecniche che consentissero di effettuare uno screening preliminare come il breath test e il dosaggio degli anticorpi specifici (classe IgG, tecnica ELISA). Questi ultimi si sono rivelati di modesta utilità nell'adulto, poiché tra la popolazione asintomatica si riscontra un'alta percentuale di positivi, che aumenta con il progredire dell'età. Nel bambino sembra invece esistere una migliore correlazione tra il titolo anticorpale e l'infezione in atto (questo anche nella nostra esperienza). I livelli sierici di anticorpi specifici hanno dimostrato invece una buona correlazione con la guarigione o con la persistenza dell'infezione dopo terapia e possono quindi essere utili per il follow up dei pazienti, per stabilire la risposta alla terapia ed eventuali ricadute dopo eradicazione. Possono infine essere usati per studi epidemiologici sulla diffusione della malattia. È essenziale comunque tener presente che il valore di cut-off, che differenzia un valore positivo da uno negativo può essere diverso nelle varie popolazioni, questo è particolarmente vero nei bambini in cui concentrazioni di anticorpi più basse, considerate negative per un adulto, possono invece indicare infezione. Ogni laboratorio dovrebbe quindi testare la propria tecnica di dosaggio anticorpale sulla popolazione ad esso afferente, confrontando i dati sierici con quelli istologici prima di utilizzarla per studi epidemiologici. Nel nostro laboratorio di Batteriologia abbiamo iniziato a ricercare dal novembre 1991 gli anticorpi anti H. Pylori in tutti i soggetti con patologia gastrointestinale attinente e con sintomi dispeptici. Nella tabella vengono riportati i casi esaminati con le rispettive percentuali. Dobbiamo rilevare che i soggetti con sintomatologia clinica ed IgG elevate sottoposti a biopsia presentavano infezione da H. Pylori mentre due casi con sintomatologia clinica ma con IgG basse sono risultati negativi all'endoscopia. Altri due casi sempre con sintomatologia clinica ed IgG alte, che avevano rifiutato l'indagine endoscopica, hanno presentato un miglioramento clinico in seguito alla terapia. In attesa di controlli sierologici a distanza dei soggetti trattati per verificare la risposta alla terapia e l'assenza di recidiva, possiamo affermare che il dosaggio degli anticorpi anti H. Pylori di tipo IgG è di una certa utilità per lo screening dei bambini con dolori addominali ricorrenti e sintomatologia gastrointestinale da sottoporre ad endoscopia e per seguire la risposta al trattamento abolendo così la necessità di un secondo esame endoscopico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Drumm B., Sherman P.: Gastritis in childhood. In: Walker A.W., Durie P.R., Hamilton J.R., Walker-Smith J.A., Watkins J.B.: Pediatric gastrointestinal disease. pp 426-437, B.C. Decker Inc., 1991.
- 2) Warren J.R., Marshall B.J.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet; I:1273-1275, 1983.

	N°	Percentuale
SOGGETTI ESAMINATI	65	100%
IgG ANTI H.PYLORI POSITIVE (>17 U/ml)	13	20%
IgG ANTI H.PYLORI BORDER-LINE (cut-off 10-16 U/ml)	7	10,7%
IgG ANTI H.PYLORI NEGATIVE	45	69,3%

Incidenza di IgG anti H.Pylori in soggetti con patologia gastrointestinale
(Ospedale dei Bambini "G.Salesi" - Ancona)

- 3) Mahony MJ, Wyatt JI, Littlewood JM: Campylobacter associated gastritis in children. Arch. Dis. Child. 63, 654-655, 1988.
- 4) Glassman MS, Schwarz SM, Medow MS et al.: Campylobacter pylori-related gastrointestinal disease in children. Incidence and clinical findings. Dig. Dis. Sci. 34, 1501-1504, 1989.
- 5) Drumm B, O'Brien AO, Outz E, Sherman P: Campylobacter pyloridis associated primary gastritis in children. Pediatrics 80, 192-195, 1987.
- 6) Kilbridge PM, Dahms BB, Czinn SJ: Campylobacter pylori-associated gastritis and peptic ulcer disease in children. Am. J. Dis. Child. 142, 1149-1152, 1987.
- 7) Oderda G., Musso GC., Barberis L. Operti B., Silvestro L. "Valutazione dello svuotamento gastrico con scintigrafia con Tc 99m solfuro colloidale nei bambini con gastrite da Helicobacter Pylori". Riv. Ped. Prev. e Sociale Vol. 42, 3, pag. 189 maggio-giugno 1992.
- 8) Cadranet S. et al.: Campylobacter pylori in parents of children with C. Pylori positive gastritis and primary ulcers. IN: Gastrointestinal pathology and Campylobacter Pylori; F. Megraud and Lamouliatte H., editors; Elsevier Science Publishers B.V. 1989.

I.B.D. MORBO DI CROHN IN UN RAGAZZO DI DODICI ANNI

AnnaMaria Briganti U.O. di Pediatria Ospedale Civile di GROSSETO

Enrico Bianchini Università di PISA

Ospedale Civile di Grosseto

Svariate condizioni possono causare infiammazione dell'intestino ed il termine "malattie croniche dell'intestino" corrispondenti alla INFLAMMATORY BOWEL DESEASE (IBD) è diventato ormai sinonimo di due particolari affezioni: la malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa. Pur presentando peculiari diversità sia per estensione, progressione, reperti endoscopici e radiologici non poche sono le analogie che accomunano queste due affezioni. L'eziopatogenesi rimane tuttora oscura, pur essendo stati presi in considerazione sia fattori di predisposizione genetica (tra cui eventuali anomalie immunologiche, specie di tipo autoimmune) sia ambientali (agenti infettivi, alimentazione, problemi psicosomatici). Le IBD, almeno per quanto riguarda il morbo di Crohn, presentano un aumento significativo in età pediatrica, come dimostra il numero crescente di diagnosi fatte. Presso la U.O. di Pediatria di Grosseto è stato possibile seguire un ragazzo di dodici anni, che viene ricoverato per uno stato di malessere generale associato a disappetenza, vomiti ripetuti, cefalee, disturbi dell'alvo e dolori addominali con localizzazione periombelicale ed interessamento dei quadranti inferiori di destra. Si andava delineando la triade sintomatologica DOLORI ADDOMINALI-DIARREA-PERDITA di PESO. Il ragazzo pesava kg. 30.900 con una altezza di cm. 142 (% P/A 88) La VES era alla 1° ora 65-2° ora 103:IK58. L'HGB di 10.3 PLT 724. PCR 5.65mg/dl. le mucoproteine 178mg/dl; anche la Sideremia ha valore di 21mcg/dl.

Le emocolture, uroculture, coproculture per ricerca Yersinia enterocolitica, Giardia Lamblia sono risultate negative. L'RX de colon mediante clisma a doppio contrasto dà il seguente risultato: normale canalizzazione del grosso intestino in assenza di alterazioni parietali organiche. Si segnala un aspetto marezzato della mucosa del colon sigmoideo e porzione distale del discendente come da iperplasia linfatica. L'osservazione del tenue evidenzia, in corrispondenza dell'ultima ansa ileale, un sovvertimento del disegno mucoso con tipico aspetto a "CIOTTOLO", l'interessamento di questa ultima ansa ileale va per un tratto radiologicamente esteso di circa venti centimetri. L'ansa colpita non presenta attualmente nè restringimenti, nè tragitti fistolosi.

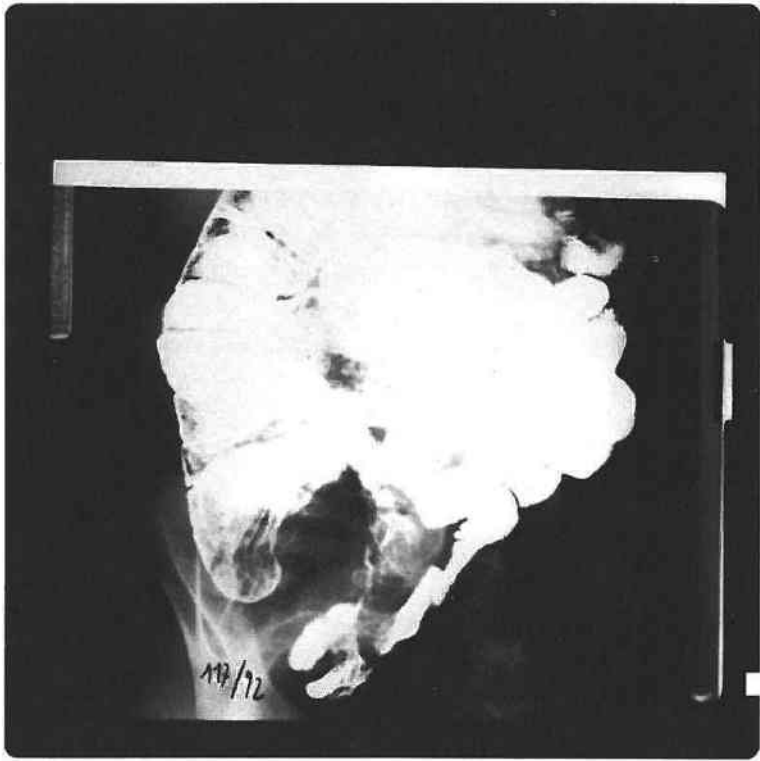
Il ragazzo è stato trattato con Deltacortene(prednisone) 15mg per due volte al giorno,per tre settimane;poi 15mg solo al mattino per una settimana,infine 15mg al mattino a giorni alterni per una settimana; con Pentasa(mesalazina a rilascio continuo)una compressa da 250mg per due volte al giorno per due settimane;poi mezza compressa due volte al giorno per due settimane e Flagyl(metronidazolo)una compressa da 250mg per tre volte al giorno per venti giorni.

Il follow up del paziente pediatrico è finalizzato per:

- 1-il controllo della crescita staturò-ponderale e lo sviluppo puberale
- 2- valutazione periodica degli'indici infiammatori ves,p.c.r.,mucoproteine,alfalantitripsina,sideremia e piastrine
- 3-controllo dell'uso dei corticosteroidi nel periodo d'acuzie,30-40gg, e nel caso di dipendenza somministrazione a giorni alterni.

Bibliografia:

- 1-Booth I.W.Chronic inflammatory bowel disease.Arch.Dis.Chid.66,742, 1991
- 2-CastroM. AnsaldoN. Bianchi E.et.al.Malattie infiammatorie croniche intestinali:studio multicentrico italiano.Riv.Ital.Ped.17,137,1991
- 3-FergusonA.Crohn's disease in children and adolescent.J.Royal. Society Medicine 1984;77(Suppl):30
- 4-GryboskiJ.O. SpiroH.M. Prognosis in children with Crohn's disease Gastroenterology 74,807,1978
- 5-GryboskiJ. HillemeierC.Inflammatory bowel disease in children.Med. Clin.North Am. 1980;64(6):1185
- 6- McNeish A.S. La diagnosi e la terapia della m. di Crohn in età pediatrica.Prospective in Pediatria 71,245,1988
- 7- Jenkins A.P. Treasure J.Thoruson P.H. Crohn's disease.Gastroenterology.74,807,1987



SCREENING DEL COLESTEROLO SIERICO IN BAMBINI DI ETÀ COMPRESA TRA I 5 E I 14 ANNI PRESSO UN D-H PEDIATRICO ROMANO.

Volterrani Anna; Carratù Alberto; Assuma Marcello

Ospedale Nuovo Regina Margherita- Sezione D-H, Divisione di Pediatria
Primario Prof. Marcello Assuma

Studi autorevoli hanno dimostrato l'esordio già in età pediatrica dell'aterosclerosi e l'efficacia terapeutica di una prevenzione primaria. Per tale motivo è in corso presso il D-H Pediatrico dell'ospedale N.R.M. di Roma uno screening del Colesterolo sierico nei bambini di età compresa tra i cinque o i quattordici anni. Il protocollo di studio, prevede, per tutti i bambini con valori di colesterolo superiori a 180 mg/dl (almeno in 2 determinazioni) l'esame dell'assetto lipidico completo, del dosaggio delle apoproteine dello studio della funzionalità epatica; viene anche valutato l'assetto lipidico dei genitori. Viene quindi prescritta dieta ipolipidica ed ipocalorica, se il peso supera il 97° centile ed eseguiti controlli della P.A. del peso e dei fattori di rischio; sedentarietà, fumo in adolescenza, dieta inadeguata, etc. Al momento attuale abbiamo esaminato 600 bambini: di questi 132 (22%) hanno presentato valori di colesterolo superiori a 180 mg%. La familiarità è risultata positiva per diabete, ipertensione arteriosa, vasculopatie e iperlipidemie nel 48,7% nei bambini con colesterolo superiore a 180 mg/dl e nel 17,7% nei bambini con colesterolo normale.

La P.A. è risultata superiore al 97° centile nel 14,8% dei bambini con colesterolo aumentato e nel 4,6% dei bambini con colesterolo normale.

L'obesità è stata riscontrata nel 12,7% dei bambini ipercolesterolemici e nell'1,4% dei bambini con colesterolo normale. Questi dati preliminari confermano l'importanza, nella genesi della dislipidemia, dei fattori genetici accanto ai fattori ambientali (soprattutto eccessivo apporto calorico) la relativamente alta incidenza della ipercolesterolemia nella nostra popolazione pediatrica.

SINDROME DI SHWACHMAN: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P.F. PERRI, A.MERCURI, A. CORNELI

OSPEDALE DI TOLENTINO - USL N. 19

Caso clinico: Marcello S., secondogenito nato alla 41^a settimana di gestazione, P.N. 3440 gr., dopo gravidanza decorsa con minaccia di aborto al 1° e 5° mese. Parto distocico per presentazione podalica con grave sofferenza asfittica perinatale da nodo vero del funicolo (APGAR 1-4-5) e S.A.M. - Alla nascita non anemia nè segni clinici di insufficienza pancreatica (Tripsina I.R. nella norma). All'età di 2 mesi e mezzo comparsa di anemia grave iporigenerativa: G.R. 1.700.000/mm³; H.B. 5,1 G/DL HT 13,8%, MCV 81 μ^3 , RET. 3%. GB 8.100, piastrine 165.000/mm³, trattata con ripetute trasfusioni. A 3 mesi broncopolmonite grave dispoizzante con necessità di ventilazione assistita. A 4 mesi e mezzo entorovirosi e aumento delle transaminasi GOT GPT. A 5 mesi giunge alla nostra osservazione per varicella con peggioramento dello stato anemico. All'ingresso il paziente presentava peso e altezza < 3° P, pallore intenso e polipnea con F.R. > 60/min. All'osservazione si è notato un torace piccolo e stretto nei due diametri con scarsa mobilità nella meccanica respiratoria. L'esame RX grafico evidenziava un normale numero, distribuzione ed orientamento delle coste con spazi intercostali normali. Inoltre alcune estremità costali apparivano biforcute, altre con aspetto arrotondato e svasato. Test del sudore normale, chimotripsina fecale 1,5 U/G (V.N. > a 13,5 U/G) HB 8,5 gr/dl, GR 2.610.000/mm³, G.B. 2.500/mm³, piastrine 200.000/mm³, Ret. 1%. Presso altro Centro è stato dimostrato nel succo duodenale un deficit degli enzimi pancreatici.

DISCUSSIONE:

La sindrome di SHWACHMAN, affezione autosomica recessiva con incidenza di circa 1:100.000 nati vivi è spesso caratterizzata oltre che dalla classica triade insufficienza pancreatica esocrina, insufficienza midollare con neutropenia e disostosi metafisarie, da altri segni e sintomi riportati in tabella I.

Il caso descritto presentava: una insufficienza midollare con grave anemia, un torace ristretto con evidenza all'RX di coste corte con deformità di vario tipo all'estremità sia a tromba d'angelo che biforcute, un'epatopatia con persistente aumento degli enzimi epatici, una ipotonia con lieve ritardo psicomotorio e scarso accrescimento staturò-ponderale.

La precoce osservazione del caso non esclude la possibilità che si possano evidenziare in futuro altre caratteristiche sindromiche attualmente non rilevabili.

./.

TABELLA I

Anomalie ematologiche

- Neutropenia
- Anemia
- Piastrinopenia
- HbF elevata
- Alterata funzionalità neutrofili
- Infezioni ricorrenti
- Leucosi

Insufficienza pancreatica esocrina

Anomalie scheletriche

- Discondroplasia metafisaria
- Alterazioni costali
- Alterazioni spondiloidee
- «Tubulizzazione diafisaria»
- Ritardo di maturazione ossea
- Osteoporosi
- Torace ristretto

Deficit staturale

Ritardo psicomotorio

Ipotonia

Eczema ittiosiforme

Problemi neonatali

- Difficoltà ad alimentarsi
- Distress respiratorio

Epatopatia

Tubulopatia

Anomalie dentarie

Diabete mellito

Dismorfismi

Miocardiopatia

Megacolon agangliare

Mielinosi pontina

SINDROME DEI VENTRICOLI A FESSURA ED EMATOMA SUBDURALE BILATERALE: COMPLICANZE DI DERIVAZIONE LIQUORALE IN BAMBINO IDROCEFALICO.

Pauri F., Dobran M., Pasquini U.*, Papo I.

Divisione di Neurochirurgia, * Servizio di Neuroradiologia
Ospedale Regionale di Ancona

Nel trattamento chirurgico dell'idrocefalo non tumorale del bambino si ricorre a derivazioni liquorali extratecali o, meno frequentemente, intratecali.

Lo shunt liquorale ideale dovrebbe mantenere una pressione intracranica normale permettendo di smaltire soltanto il liquor prodotto in eccesso rispetto alle capacità resortive del paziente e non causare complicazioni meccaniche quali, per esempio, ostruzioni o improprio deflusso liquorale, sia in eccesso che in difetto.

La sindrome dei ventricoli a fessura e l'ematoma subdurale bilaterale sono temibili complicanze legate all'iperdrenaggio liquorale della valvola.

Gli Autori riportano un caso clinico di sindrome dei ventricoli a fessura ed ematomi subdurali bilaterali, osservato nell'Ottobre 1990 in una bambina, F.F., di anni 12, operata 3 mesi prima di derivazione ventricolo-peritoneale per stenosi dell'acquedotto di Silvio in ambiente neurochirurgico all'estero.

Al momento del ricovero presso la Divisione di Neurochirurgia di Ancona, la bambina presentava sindrome da ipertensione endocranica e stato soporoso.

Una TAC cerebrale evidenziava ventricoli a fessura con voluminosi ematomi subdurali cronici bilaterali emisferici.

L'intervento neurochirurgico urgente per svuotamento delle raccolte ematiche e rimozione della derivazione liquorale comportava un immediato miglioramento delle condizioni neurologiche della paziente.

Il giorno successivo, dopo che la TAC di controllo mostrava la riespansione rapida del sistema ventricolare e la scomparsa degli ematomi subdurali, veniva posizionato un drenaggio liquorale esterno, contro una resistenza di 20cm di H₂O, per permettere il graduale riequilibrio della pressione liquorale con riduzione delle dimensioni dei ventricoli.

Dopo 6 giorni si otteneva una soddisfacente normalizzazione del quadro clinico-radiologico che rendeva possibile l'impianto definitivo di un nuovo shunt liquorale interno ventricolo-peritoneale con valvola programmabile Sophy SU8 (p. 130 mmH₂O).

Il follow up a 18 mesi mostra una stabilità del quadro morfologico alle indagini neuroradiologiche (TAC, RMN) con una obiettività neurologica sostanzialmente negativa.

Viene riportata di seguito l'iconografia del caso clinico.



fig. 1



fig. 1a



fig. 2



fig. 2a

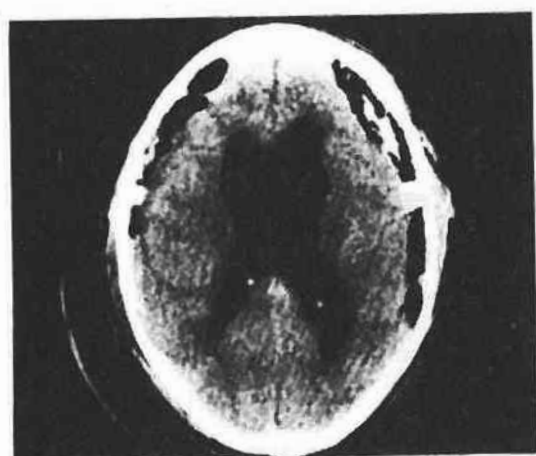


fig. 3

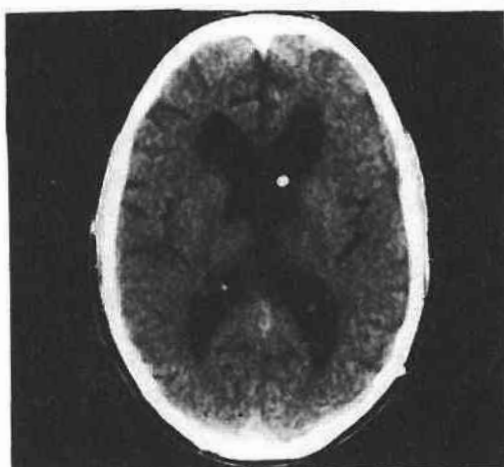


fig. 4

Francesca F., anni 12.

Fig. 1, 1a - TAC CEREBRALE

Marcato idrocefalo triventricolare da stenosi dell'acquedotto con passaggio transependimale di liquor.

Fig. 2, 2a - TAC CEREBRALE

Voluminosi ematomi subdurali cronici bilaterali emisferici.

Ventricoli a fessura.

Catetere ventricolare di derivazione liquorale a destra (posizionato con approccio occipitale).

Fig. 3: TAC CEREBRALE POST-OPERATORIO

Evacuazione di entrambi gli ematomi subdurali.

Presenza di drenaggi endocavitari negli spazi subdurali.

Piccola falda aerea subdurale bilaterale.

Ricomparsa dell'idrocefalo triventricolare.

Fig. 4: TAC CEREBRALE POST-OPERATORIO

Idrocefalo triventricolare derivato con valvola programmabile SOPHY SU8.

Risoluzione delle complicanze precedentemente segnalate.

Apice del nuovo catetere ventricolare posto in prossimità del foro di Monro di sinistra.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. DIETRICH U., LUMENTA C., SPRICK C., MAJEWSKI B.: Subdural hematoma in a case of hydrocephalus and macrocrania. Experience with a pressure-adjustable valve. *Child's Nerv Syst* 3, 242, 1987.
2. HAKIM S., DURAN de la ROCHE F., BURTON J.D.: A critical analysis of valve shunts used in the treatment of hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 15, 230, 1973.
3. SAINTE ROSE C., HOOVEN M.D., HIRSCH J.F.: A new approach in the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg* 66, 213, 1987.
4. TOMITA T.: Proposal of servo-regulated double lumen anti-siphon device for hydrocephalus. *J Ped Neurosciences* 3: 4, 277, 1987.

INSIDIE DIAGNOSTICHE IN NEUROLOGIA PEDIATRICA:

VOMITO E SINDROME DI WEST.

Luciano Leone, Rita Grassi,* Raffaella Rossi,* Sandro Latini**

Divisioni Pediatria di Osimo, Fabriano*, Foligno**

La sindrome di West è una encefalopatia epilettica della 1^a infanzia ad insorgenza nella quasi totalità dei casi nel 1° anno di vita (per lo più tra 4 e 7 mesi), caratterizzata da una triade sintomatologica: a) spasmi; b) ipsaritmia; c) regressione psicomotoria.

a) Gli spasmi possono essere classicamente in flessione (34% dei casi secondo Hrachovy e Frost) (1), in estensione (23%), oppure più frequentemente misti cioè in flessione-estensione (42%). Gli spasmi in flessione consistono in mioclonie massive dei muscoli di collo, tronco e 4 arti con eventuale movimento di abbracciamento degli arti superiori (tic di salaam) e possono essere seguiti da una fase tonica o di iporeattività (fenomeni di arresto). Talora si limitano ad alcuni distretti muscolari (collo, oppure arti), risultando di più difficile individuazione clinica.

Gli spasmi in estensione sono dati da improvvise estensioni di collo e tronco con estensione ed abduzione dei 4 arti.

Gli spasmi misti cioè in flessione-estensione associano flessione di collo, tronco ed arti superiori con estensione degli arti inferiori, oppure, meno frequentemente, flessione di collo, tronco ed arti inferiori con estensione degli arti superiori.

Raramente (meno dell'1%) gli spasmi sono asimmetrici.

Possono esservi movimenti oculari (60%) con deviazione isolata oppure seguita da oscillazioni ritmiche a tipo di nistagmo dei globi oculari.

Le crisi constano di uno o più spasmi in rapida successione.

b) La ipsaritmia (disritmia massima) definisce l'EEG intercritico tipico della sindrome e consiste in una lenta e profonda disorganizzazione dell'attività di fondo, sulla quale si inscrivono "punte ed onde lente di ampio voltaggio, di durata e localizzazione variabili" (2).

c) La regressione psicomotoria è graduale, a partire dall'inizio degli spasmi, e globale, poiché coinvolge le capacità sia motorie

sia cognitive e relazionali. Il grado della compromissione psicomotoria risulta nella maggior parte dei casi (69%) grave o gravissima, mentre solo una minima parte (5%) dei Pazienti dimostra uno sviluppo psicomotorio normale (1). La prognosi sarebbe maggiormente influenzata dalla natura idiopatica oppure secondaria della s. di West, piuttosto che dalla precocità di diagnosi e terapia (1).

Si riconoscono infatti forme idiopatiche e forme secondarie.

Le forme idiopatiche rappresentano la minoranza dei casi e possono avere prognosi favorevole con remissione dei sintomi clinici ed EEGrafici e con normale sviluppo psicomotorio, se tempestivamente trattate.

Le forme secondarie possono derivare da: infezioni endouterine, prematurità, disgenesie cerebrali (es: lissencefalia), facomatosi (es: sclerosi tuberosa di Bounerville), ipossia ed ischemia perinatale, emorragie endocraniche, errori metabolici congeniti (es: iperglicinemia non chetosica), infezioni del SNC (es: da cytomegalovirus); e presentano una prognosi più sfavorevole: pur essendo, infatti, possibile ottenere la scomparsa di spasmi ed ipsaritmia in una buona percentuale dei casi, un normale sviluppo è raro, mentre è frequente sia la recidiva sia la comparsa di crisi epilettiche focali con possibile evoluzione verso encefalopatie epilettiche tipo Lennox-Gastaut.

Il trattamento consiste:

- 1) nella terapia, se possibile, della patologia di base nelle forme secondarie;
- 2) nella somministrazione di ACTH o di prednisone per alcune settimane (1), fino alla scomparsa delle crisi e dell'ipsaritmia, con sorveglianza dei numerosi possibili effetti collaterali (ipertensione arteriosa, squilibri elettrolitici, immunodepressione, cataratta capsulare posteriore, emorragie ed altri disturbi gastrointestinali, transitoria riduzione del volume cerebrale).

Caso clinico.

Il P.S. invia a consulenza pediatrica una Bambina di 5 e $\frac{1}{2}$ mesi per "vomito di n.d.d.". L'attenzione del Pediatra viene attirata dall'atteggiamento della Piccola, la quale giace sul lettino inerte, col capo rivolto a dx e con gli arti inferiori "a rana". L'anamnesi condotta con la Madre riporta vomito di scarse quantità di latte,

non costante ad ogni poppata, insorto da circa 20 giorni. Tale vomito insorge talora anche in nottata: la Bambina si solleva rispetto al piano della culla, piega il tronco sugli arti inf., vomita.

Il Pediatra domanda se compia movimenti con le braccia, e la Madre risponde che talora la Bambina porta le braccia verso lo stomaco "evidentemente perché le fa male". Il Pediatra insiste per sapere se altre volte la Bambina porti le braccia estese verso il dorso, ed effettivamente la Madre conferma di avere osservato anche tale movimento; riesce inoltre a precisare che il vomito può precedere oppure seguire la comparsa di movimenti di tronco ed arti, i quali si ripetono alcune poche (4-5) volte nel corso della crisi, che può essere seguita da abbandono della Piccola (ipotonìa generalizzata). La descrizione fornita dalla Nonna, la quale ha precedentemente recato la Bambina a visita da un paio di Colleghi Pediatri sempre a causa del vomito, risulta assai meno precisa.

L'e.o. evidenzia ipotonìa generalizzata con sfumato ritardo sia nel controllo del capo quando la Bambina giace in decubito prono, sia nell'acquisizione della posizione seduta, nonché incremento ponderale rispetto all'ultimo peso noto.

A questo punto il Pediatra, già orientato verso la rapida esecuzione di un EEG, accenna ai Genitori la necessità di esplorare anche il versante neurologico oltreché quello gastroenterologico, suscitando vivace reazione da parte del Padre della Piccola.

L'EEG, prontamente effettuato, dimostra tipica ipsaritmia con assenza di ritmo di fondo, e consente di porre diagnosi di s.di West.

Discussione.

L'insidia diagnostica, non nuova in caso di s.di West, si pone in primo luogo nella possibile compresenza di vomito, sintomo sul quale i Familiari concentrano il loro interesse preoccupandosi del problema nutrizionale, così carico di valenze nel rapporto Genitori/Figli, e trascurando quasi affatto di riferire i fenomeni motori, dei quali non recepiscono o addirittura negano il significato di crisi neurologica. L'anamnesi può inoltre essere sviata dalla scarsa attendibilità di uno degli interlocutori (qui dalla Nonna), per cui anche da questo caso emerge l'importanza che può talvolta avere l'acquisizione dell'anamnesi da più persone.

Il vomito associato alla s.di West può essere interpretato sia come manifestazione critica vegetativa, sia come fenomeno meccanico connesso alle flessioni del tronco sull'addome.

Bibliografia essenziale.

- 1) R.A.Hrachovy, J.D.Frost: Spasmi infantili.
La Clinica Pediatrica del Nord America, ediz.italiana
23(5): 1325-1348, 1991.
- 2) F.A.Gibbs, E.L.Gibbs: Atlas of Electroencephalography: Vol.2:
Epilepsy p.24. Addison-Wesley, Cambridge (Massachusetts), 1952.

S. DOMIZIO, L. SABATINI, M. DI MARZIO, L. QUARTULLI, G. SABATINO

CATTEDRA DI PUERICULTURA - UNIVERSITA' DI CHIETI

In letteratura sono numerose le segnalazioni relative al riscontro di anomalie EEGrafiche di tipo epilettiforme in soggetti con disturbo del linguaggio, le quali rivestirebbero, secondo alcuni autori, un ruolo importante nel determinismo e nell'evoluzione dei disturbi del linguaggio in età evolutiva.

Nel tentativo di verificare l'incidenza di tale fenomeno sono stati presi in esame 35 bambini con disturbo del linguaggio di età compresa tra 3 e 6 anni (età media $4,96 \pm 1,52$ aa.) giunti alla nostra osservazione per eseguire un esame EEGrafico. I disturbi del linguaggio erano inquadrabili nell'ambito dei disturbi specifici (dislalia evolutiva e combinatoria, disfasia evolutiva), dei disturbi acquisiti (sordità acquisita, afasia acquisita) e dei disturbi di integrazione (ritardo motorio, ritardo mentale, disturbi socio-relazionali).

L'anamnesi relativa al periodo perinatale è risultata negativa nel 70% dei soggetti; una sofferenza di entità medio-grave era presente nell'11% dei casi (Grado 2 di EII secondo Sarnat e Sarnat) e lieve nel 18,2% (Grado 1 di EII). Dai dati anamnestici, inoltre, si è rilevata familiarità per epilessia nel 12,8% dei casi, mentre il 10% dei soggetti ha presentato almeno un episodio convulsivo in apiressia. Nel 5,6% si sono verificate convulsioni febbrili semplici, in alcuni casi recidivanti, ma mai più di tre volte.

Ogni paziente è stato sottoposto a registrazioni EEGrafiche prolungate in veglia, con prove di attivazione, e in sonno spontaneo includendo l'addormentamento ed il risveglio.

Dai risultati ottenuti dalle registrazioni EEGrafiche si è evidenziato che il 12% (4 casi) dei soggetti presenta anomalie epilettiformi all'EEG di veglia, ed il 26% (9 casi) in quello di sonno; era inoltre presente una diminuzione delle anomalie specifiche in rapporto alla minore gravità del disturbo linguistico.

In 8 soggetti si è ritenuto opportuno intervenire farmacologicamente (VPA o CBZ); la terapia non ha modificato però i grafoclementi patologici in maniera significativa.

I nostri dati per quanto riferiti ad un campione esiguo, suggeriscono che il quadro clinico può essere sostenuto da qualcosa di più di un disturbo "funzionale"; tanto più che tutti i soggetti sottoposti a terapia farmacologica presentavano durante il sonno un EEG molto attivo.

Si sottolinea, pertanto, l'importanza di registrazioni EEGrafiche in bambini con patologia del linguaggio, ed in particolare dell'EEG da sonno spontaneo in funzione non solo di un possibile contributo diagnostico ma anche prognostico.

FOLLOW-UP DEL REFLUSSO VESCICO-URETERALE .

E.Salvaggio, L.Bianchi, A.Parigi, S.Pulitanò, P.Vacca.

Istituto di Clinica Pediatrica - Nefrologia Pediatrica - U.C.S.C.
Policlinico "A.Gemelli" - ROMA

In presenza di un reflusso vescico-ureterale (RVU) qualsiasi infezione delle vie urinarie (IVU), anche banale, può acquistare particolare pericolosità. Infatti la risalita di germi patogeni all'interno del parenchima renale, associata alla dinamica pressoria tipica del RVU, può causare gravi lesioni tali da compromettere la stessa funzionalità renale (Nefropatia da Reflusso). Tuttavia è dimostrato che l'insorgenza della nefropatia è estremamente rara qualora si attui una efficace profilassi antibiotica delle IVU e si valuti nel tempo l'evoluzione e l'entità del reflusso stesso.

Al fine di verificare le osservazioni più frequenti in letteratura con la nostra esperienza, abbiamo valutato una popolazione di 42 bambini affetti da RVU, affluenti presso l'ambulatorio di Nefrologia Pediatrica del nostro Policlinico tra il 1986 e il 1990. Dei 42 pazienti il 60% era di sesso maschile e il 40% di sesso femminile; l'età era compresa tra 1 mese e 2 anni. Il RVU era monolaterale in 22 bambini e bilaterale in 20 bambini. Parametri ematici ed urinari, uniti a valutazione ecografica e scintigrafica del parenchima renale e della sua funzione, ci hanno permesso di escludere la presenza di una nefropatia da reflusso. Dopo un anno di follow-up, l'85,7% dei RVU (36/42) era completamente scomparso; in 5 casi su 42 (II,9%) si è ricorso a correzione chirurgica per l'elevato rischio di nefropatia. Infine nessun caso presentava scars renali al momento della diagnosi ed in nessun caso si sono riscontrate lesioni al completamento del follow-up. Tutti i bambini sono stati sottoposti ad una adeguata profilassi antibiotica delle IVU.

La nostra esperienza ha dimostrato la necessità di una attenta sorveglianza terapeutica delle IVU in presenza di RVU, prevenendo così efficacemente l'insorgenza, spesso subdola, di una grave nefropatia.

INDICE

283

284

Pag. 5 **PREFAZIONE**

LETTURA MAGISTRALE

- » 11 Liver Transplantation in children
D. ALAGILLE M.D.

1^a Sessione

TAVOLA ROTONDA

Aspetti preventivi pediatrici

- » 19 Il pediatra e gli obiettivi della diagnosi prenatale
P. DURAND
- » 24 I lattini come prevenzione e terapia
G. AMBROSIONI - F.E. FINELLI - N. ROMEO
- » 34 Food for the brain
B. WHARTON
- » 40 Le nuove strategie vaccinali
G. BONA

Chiusura lavori

- » 43 L'antibioticoterapia: un campo in continua evoluzione e progresso
N. PRINCIPI
- » 45 Prevention of respiratory distress syndrome
H.L. HALLIDAY

2^a Sessione

TAVOLA ROTONDA

L'Ospedale Pediatrico

- » 51 Le specialità e l'Ospedale pediatrico
E. ROSSI

285

- Pag. 53 Problemi oculistici in età pediatrica: prevenzione e terapia
C. SANTILLO
- » 71 Possibilità e limiti dell'allungamento chirurgico nelle basse stature disarmoniche
S. MASTROGOSTINO
- » 81 Le otiti dell'infanzia: un problema ancora aperto
R. FIOR
- » 86 Farmaci e bambino: Prospettive
P. CORNAGLIA- FERRARIS - P. DURAND
- Chiusura lavori*
- » 104 Prevention and treatment of end stage renal failure in European children
T.L. CHAMBERS
- » 108 Affections respiratoires chez le nourrisson allergies?
I. DAB

3^a Sessione

TAVOLA ROTONDA *Attualità neonatologiche*

- » 115 L'infezione delle vie urinarie: profilassi del danno renale
L. CATALDI - E. SALVAGGIO - M. PERRONE - D. CURRÒ - V. ROSELLA - M. PROTA
- » 119 Attualità ed indicazioni sull'impiego del surfattante suppletivo nel neonato
G. BEVILACQUA
- » 125 La displasia broncopolmonare: terapia medica e assistenza domiciliare
F.F. RUBALTELLI - C. ZORZI
- » 129 Le infezioni batteriche emergenti
G. SERRA - L. GIOVANNELLI
- » 138 Indicazione e limiti allo studio e all'impiego di nuovi antibatterici
G. CARAMIA - E. RUFFINI

Chiusura lavori

Pag. 147 Le malattie infiammatorie croniche dell'intestino
M. ASSUMMA

» 151 Celiachia latente e soggetti a rischio da screenare
A. GIUNTA - L. PRAMPOLINI

COMUNICAZIONI

1^a Sessione

Neonatalogia

» 157 Dispnea inspiratoria da compressione timica, presentazione di un caso
G. QUINTINI - G. BAROCCI - M. GIAMMATTEI - G. FRANCHI - G. RIPANTI - T. RICCI

» 159 Il moncone ombelicale cade prima con lo zucchero
D. GUERRINI - R. CASTELLANI

» 161 Studio per la prevenzione dei danni da fumo materno sul feto e sull'infante
R. BIADAIOLI - M. PEZZATI - C. CARBONE - C. CIANCIULLI - G. MAINARDI

» 163 Cistinosi nefropatica: trattamento precoce con cisteamina, presentazione di 2 casi
G. RIPANTI - A.M. CASCIATI - G. QUINTINI - M.L. TORDINI - T. RICCI

» 165 Sindrome respiratoria neonatale: modalità di assistenza in una divisione ostetrico-neonatologica
S. TOFANI - S. FREDIANI - G. PACCIANI - S. BERNARDINI

» 166 La pressione arteriosa nel pretermine: rapporti con situazioni di rischio del neonato. Dati definitivi.
G. CARAMIA - G. TADDEI - M. JORINI - G. BRUNELLI - A. CAUCCI

- Pag. 170 Ecmo in infant and children: our experience
M. GENTILI - S. GENTILI - R. PAGNI - S. NATALONI -
A. FERRETTI - F. SANTELLI - I. LAGANÀ - D. AN-
TONELLI
- » 171 Importanza della ecografia cerebrale durante ecmo
M. PUPILLO - G. FABRIZI - G. PIERONI - V. BOLLI
- » 174 Figli di madre diabetica e sviluppo psicomotorio
S. DOMIZIO - L. SABATINI - L.A. RAMENGGHI - A. VER-
ROTTI - G. SABATINO
- » 175 Domperidone VS moloco nella galattopoiesi
D. MADDALONI - A. DEALES - P. BOLZONETTI - R.
GRASSI - M. LOMBARDI
- » 177 Comunicazione genitori-pediatra: momento di prevenzione e te-
rapia nel follow-up del neonato pretermine
P.M. MARAZZINI - R.M. ROSSIGNANI
- » 178 Piastrinopenia neonatale: considerazioni su di un caso
N. ROMEO - A. CECCHINI - G. AMBROSIONI
- » 181 Emorragia surrenalica massiva bilaterale: descrizione di un ca-
so in età neonatale
N. ROMEO - A. CECCHINI - G. AMROSIONI

Patologia malformativa

- » 185 Ipoplasia dermica focale (sindrome di Goltz): descrizione di un
caso clinico
G. CARAMIA - M.P. CATALANI - G. BRUNELLI - R.
FREDDARA
- » 187 Distrofia toracica asfissiante: descrizione di un caso
G. CARAMIA - F. FRANCESCHINI - G.D'ANGELO - R.
GAGLIARDINI - M. JORINI - G. PIERONI - G. FABRIZZI
- » 189 Un bambino con displasia fronto-nasale
A.M. BRIGANTI

- Pag. 192 Nanismo primordiale osteodisplasico microcefalico (MOPD)
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - R.
FREDDARA - G. FABRIZZI
- » 195 Epidemiologia delle malformazioni congenite presso l'Ospedale
«M. Montessorri» di Chiaravalle nel 1991-92
A. CAUCCI
- » 196 Indicazioni all'ecografia spinale in pediatria
G. PIERONI - G. FABRIZZI - M. PUPILLO, V. BOLLI
- » 198 Riscontro occasionale di patologia dell'apparato urinario in lat-
tanti asintomatici in corso di screening per la DCA
V. BOLLI - G. FABRIZZI - M. PUPILLO - G. PIERONI
- » 200 La radiologia interventistica nella patologia ostruttiva renale del
neonato
G.C. FABRIZZI - G. PIERONI - M.C. PUPILLO - V. BOL-
LI - A. MARTINO - D. LOMIENTO

2^a Sessione

Pneumoallergologia

- » 202 La cetirizina nelle rinocongiuntiviti allergiche: nostra esperienza
G. CARAMIA - F. FRANCESCHINI - G. TADDEI - G. D'AN-
GELO - E. RUFFINI - A. ROSINI
- » 204 High resolution computerized tomography (HRCT) in cystic fi-
brosis (CF) and infantile chronic pulmonary diseases (ICPD)
G. CARAMIA - G. FABRIZZI - R. GAGLIARDINI - G.
D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - G. TADDEI - E.
RUFFINI
- » 206 La mortalità per malattie respiratorie e per asma in età pedia-
trica nel Lazio negli anni '80
F. MAROLLA - E. BONCI - S. PIRO - J. BORRILLO - D.
LONGO - S. UCCELLA - R. RONCHETTI
- » 207 Correlazione tra test per il dosaggio delle IgE specifiche e test
cutanei
M.I. SIMONELLI - A. VOLTERRANI - M. ASSUMMA

Pag. 209 ...C'è solo questa piccola cosa... ma è lieve, è cosa da niente...
la mucoviscidosi... considerazioni di vissuti madre-bambino
A.M. BRIGANTI

- » 211 Organizzazione di un ambulatorio divisionale per bambini al-
lergici e asmatici
P.F. PERRI - A. MERCURI - A. CORNELI

Endocrinologia

- » 213 Screening per la patologia tiroidea in bambini affetti da diabe-
te mellito INSULINO-dipendente
L. GUAZZAROTTI - V. CHERUBINI - C. PANFOLI - G.
CARDINALE - R. PECORA - L. LORENZETTI - F. PANI-
CARI - E. BARTOLOTTA
- » 215 Sindrome di Bartter. Descrizione di un caso clinico
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - R.
FREDDARA - A. ROSINI
- » 217 La terapia gruppo-analitica come supporto al trattamento del-
l'obesità nell'età prepubere
L. GUAZZAROTTI - A. FRUSTO - C. CINGOLANI - V.
CHERUBINI - G. CARDINALE - C. PANFOLI - R. PECO-
RA - E. BARTOLOTTA
- » 219 Risposta insulinemica precoce al carico endovenoso di glucosio
in bambini obesi
V. CHERUBINI - L. GUAZZAROTTI - G. CARDINALE -
C. PANFOLI - R. PECORA - E. BARTOLOTTA
- » 221 Prevalenza dell'obesità in età scolare nell'area perugina
G. DE GIORGI - D. MARINELLI - M. TADDEI - A. GIOR-
GETTI - F. SCALISE - F. TRUFFARELLI - M. SPOSITO

Pediatria Generale

- » 222 Progetto salute adolescenti. Indagine dell'USSL 35, Brescia
M. DOTTI - E. MAZZOLENI - G.P. FARINA - B. FINADRI

- Pag. 224. Adattamento allo sforzo in pazienti operati secondo tecniche di correzione atriale per trasposizione semplice dei grossi vasi
E. PEDRONI - L. AURIACOMBE - D. SIDI - C. BALDIOLI
- C. MANDEL - J. KACHANER
- » 225 Miosite acuta benigna in corso di epidemia influenzale. Descrizione di due casi
A. CARLUCCI - C. IACOBOTTI - L. SICHETTI - F. SPERA
- » 226 «1° non nuocere» campagna di prevenzione degli incidenti nell'età evolutiva
M. DONES - E. REALI
- » 227 La sindrome di Nicolau: descrizione di un caso clinico
G. CARAMIA - M. JORINI - G. TADDEI - A. ROSINI - R. GAGLIARDINI - I. MARINELLI
- » 229 Sindrome uremico-emolitica: descrizione di un caso in età pediatrica
G. CARAMIA - P. OSIMANI - M. VIGNINI - E. RUFFINI
- A. NOBILINI
- » 231 Risultati dei primi quattro anni dello studio policentrico nazionale sulla malattia di Kawasaki
E. PEDRONI - G. CARAMIA - M. CECCARELLI - A. MARTINI - S. MUSUMECI - F. SELLITO - U. SQUARCIA - G. VERTUA - G.R. BURGIO
- » 233 La pediatria ospedaliera marchigiana Valutazione di alcuni dati
P.F. PERRI - A. MERCURI - A. CORNELI
- » 235 Anomalie coronariche in pediatria: interesse della prova da sforzo. A proposito di 29 pazienti
E. PEDRONI - L. AURIACOMBE - D. SIDI - L. AZZONI
- S. PERRONE - J. KACHANER
- » 236 L'esame dei genitali esterni nella bambina: esperienza nell'ambulatorio di pediatria generale, e profilassi delle complicanze genito-urinarie
D. CURRÒ - M. PERRONE - V. ROSELLA - M. PROTA - L. PAPARATTI - L. CATALDI

- Pag. 237 L'approccio al «sistema famiglia»: una nuova risorsa per il reparto pediatrico
M.F. MIOLA - R. MARINONI

3^a Sessione

Infettivologia

- » 238 Ceftibuten vs cefaclor in the treatment of aom in Children (multicentric trial)
N. PRINCIPI - P. CAREDDU - A. SPADA - P. DI PIETRO
- M. PERITI - S. BEVILACQUA
- » 239 Ceftibuten in the treatment of utis in infants and children (multicentric trial)
P. CAREDDU - R. DI TORO - G. CAVAZZUTI - G. CASCIO
- N. PRINCIPI - P. PERITI - S. BEVILACQUA
- » 240 Terapia antivirale con zidovudina (AZT) nei bambini con infezione da HIV
G. CARAMIA - M. VIGNINI - P. OSIMANI - E. RUFFINI
- A. NOBILINI
- » 242 La malattia di Lyme in età pediatrica nelle Marche: aspetti clinico-epidemiologici di 7 casi
G. CARAMIA - E. RUFFINI - R. GAGLIARDINI - P. OSIMANI - M. VIGNINI - G. TADDEI - M. JORINI
- » 244 Risultati dell'immunoprofilassi anti-HBV nei neonati da madre HBsAg positiva nel periodo 1986-1991 - Div. pediatria-neonatalogia Osp. «G. Salesi» - Ancona
G. CARAMIA - E. RUFFINI - P. OSIMANI - M. VIGNINI
- P. MARCOLINI - L. FARRONI
- » 246 Frequenza e sensibilità in vitro dei germi isolati da tamponi faringo-tonsillari: nostra esperienza negli ultimi 7 mesi
G. CARAMIA - E. RUFFINI - G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - R. GAGLIARDINI - P. FRONTINI - S. PAOLUCCI

- Pag. 248 **Sindrome acrodermatite-papulosa infantile da virus di Epstein-Barr senza epatite: segnalazione di 3 casi**
M.L. TORDINI - A.M. CASCIATI - G. FRANCHI - G. BAROCCI - M. GIAMMATTEI - T. RICCI
- » 250 **Complesso primario tubercolare dopo vaccinazione con BCG: descrizione di un caso clinico**
A.M. ASSENSIO - E. BEVIVINO - C.M. CILIO - B.L. GIOFFRÈ - M. NATANGELO - R. PABANI - F. VALENTINI - M. MIDULLA

Gastroenterologia

- » 251 **Agenti eziologici delle diarree acute: nostra casistica nell'anno 1991**
G. CARAMIA - G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - E. RUFFINI - R. GAGLIARDINI - P. FRONTINI - S. PAOLUCCI
- » 253 **Gastriti in pediatria: ruolo dell'Helicobacter Pylori (nostra casistica: dati preliminari)**
G. CARAMIA - R. GAGLIARDINI - P. FRONTINI - G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - E. RUFFINI - M. JORINI
- » 256 **I.B.D. morbo di Crohn in un ragazzo di dodici anni**
A.M. BRIGANTI - E. BIANCHINI
- » 259 **Screening del colesterolo sierico in bambini di età compresa tra i 5 e i 14 anni presso un D-H pediatrico romano**
A. Volterrani - A. CARRATÙ - M. ASSUMMA
- » 260 **Sindrome di Shwachman: descrizione di un caso clinico**
P.F. PERRI - A. MERCURI - A. CORNELI

Neurologia

- » 262 **Sindrome dei ventricoli a fessura ed ematoma subdurale bilaterale: complicanze di derivazione liquorale in bambino idrocefalico**
F. PAURI - M. DOBRAN - U. PASQUINI - I. PAPO

- Pag. 265 Insidie diagnostiche in neurologia pediatrica: vomito e sindrome di West
L. LEONE - R. GRASSI - R. ROSSI - S. LATINI
- » 269 Anomalie EEGrafiche in soggetti con disturbi del linguaggio
S. DOMIZIO - L. SABATINI - M. DI MARZIO - L. QUARTULLI - G. SABATINO

Nefrologia

- » 270 Follow-up del reflusso vescico-ureterale
E. SALVAGGIO - L. BIANCHI - A. Parigi - S. PULITANÒ
- P. VACCA

Arte, cultura e affari

Verona - Pinacoteca Comunale

CASSA DI RISPARMIO
DI VERONA VICENZA BELLUNO E ANCONA

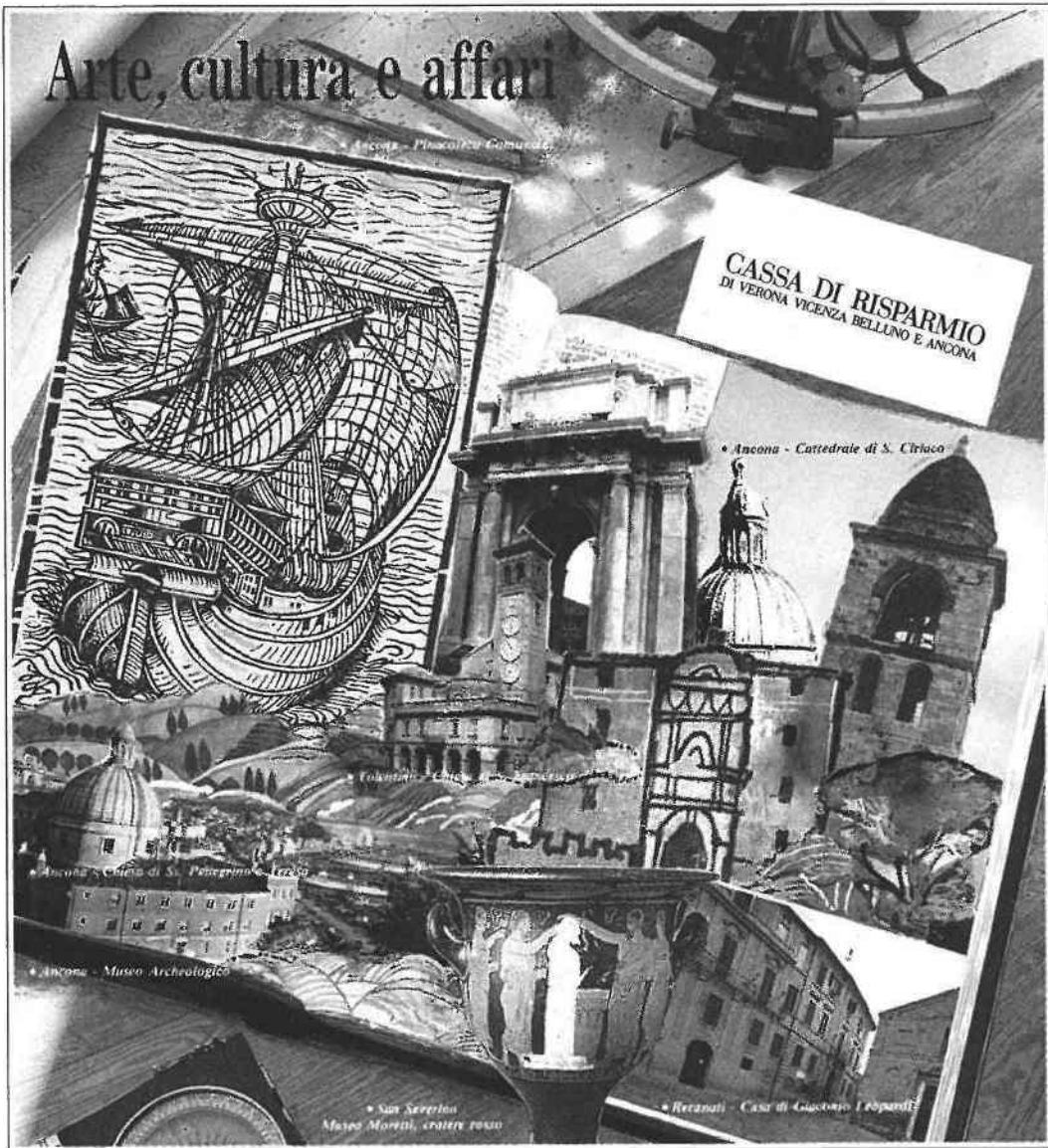
• Ancona - Cattedrale di S. Ciriaco

• Ancona - Chiesa di S. Pellegrino - Verano

• Ancona - Museo Archeologico

• San Severino
Museo Morelli, crateri raso

• Recanati - Casa di Giacomo Leopardi



Finito di stampare
nel mese di giugno 1992
presso la tipografia Emmepiesse
via Ísonzo, 200 - Ancona

