

## 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 '93**

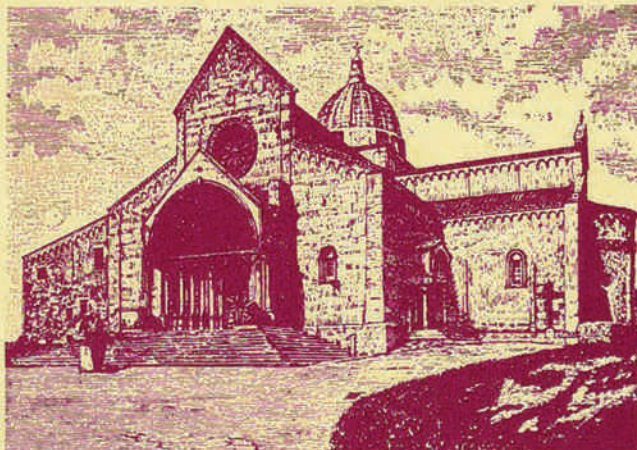


OSPEDALE DEI BAMBINI  
"G. SALESI"  
DIVISIONE PEDIATRICA  
U.S.L. 12 - ANCONA

*INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY  
MEETINGS ON DEVELOPMENT '93*

# BAMBINO: PROGETTO SALUTE VERSO IL 2000: REALTÀ E PROSPETTIVE

CHILD: HEALTH PLAN  
THE YEAR 2000 AT OUR DOORSTEP. CURRENT CONDITIONS AND PROSPECTS



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

Ancona (Italy) 18-19 Giugno 1993 - 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 '93**

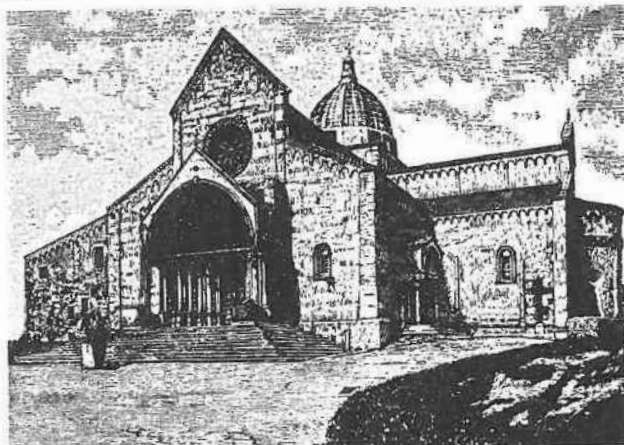


OSPEDALE DEI BAMBINI  
«G. SALESI»  
DIVISIONE PEDIATRICA  
U.S.L. 12 - ANCONA

*INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY  
MEETINGS ON DEVELOPMENT '93*

# BAMBINO: PROGETTO SALUTE VERSO IL 2000: REALTÀ E PROSPETTIVE

CHILD: HEALTH PLAN  
THE YEAR 2000 AT OUR DOORSTEP. CURRENT CONDITIONS AND PROSPECTS



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

Ancona (Italy) 18-19 Giugno 1993 - Hotel La Fonte - Portonovo Ancona

*a cura di: G.M. CARAMIA*



## **PATROCINI / SPONSORSHIP**

Presidente della Repubblica Italiana  
Presidenza del Parlamento Europeo  
Ministero della Sanità  
Regione Marche  
Provincia di Ancona  
Città di Ancona  
U.S.L. N. 12 - Ancona  
Società Italiana Pediatria  
Soc. Italiana di Pediatria Prevent. e Sociale - Nipiologia - Sezione Marche  
Federazione Italiana Medici Pediatri  
Federazione Naz.le e Regionale degli Ordini dei Medici  
Farminindustria

Sede del Congresso  
Hotel La Fonte  
Portonovo - Ancona

GRUPPO DI LAVORO  
DELLA PEDIATRIA OSPEDALIERA:  
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA

COMITATO MEDICI PER LO SVILUPPO  
Health Operators Committee for Development

Presidente Onorario / Honorary President  
**Albert Bruce Sabin** †

COMITATO ORGANIZZATORE

Presidente  
**Giuseppe Caramia**

Segreteria  
**Gianfranco Brunelli**  
**Luigina Compagnoni**  
**Fabrizio Franceschini**  
**Roberta Freddara**  
**Rolando Gagliardini**  
**Mauro Jorini**  
**Patrizia Osimani**  
**Augusto Rosini**

SEGRETERIA SCIENTIFICA

**Giuseppe Caramia**  
**M. Paola Catalani**  
**Gianfranco D'Angelo**  
**Stefania Gregorini**  
**Anna Nobilini**  
**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

*Il tumultuoso progresso della scienza, evento che rappresenta uno degli aspetti più positivi del nostro secolo, procede così veloce da portare in campo medico al continuo rinnovamento delle acquisizioni in tempo sempre più breve. La rapidità con cui si assommano, piuttosto che si sostituiscono, le conoscenze ha portato e porterà sempre più alla inevitabile conseguenza e necessità di un aggiornamento continuo e allo sviluppo di ultra specializzazioni.*

*L'aggiornamento è un impegno che ha giustificazioni individuali che vanno al di là dell'entusiasmo, del desiderio di capire, di sapere e della curiosità scientifica, ed ha le sue radici in bisogni professionali ricchi di risvolti etico-sociali. Il conseguente sviluppo di ultra-specialità invece, se da un lato consente approfondimenti altrimenti non attuabili, avvalendosi della nuova medicina tecnologica e di sofisticati procedimenti diagnostico-terapeutici spesso risolutori, ha insito il rischio, rovescio della medaglia, di una eccessiva parcellizzazione della materia in tanti canali spesso fra loro non comunicanti con progressivo deterioramento del rapporto medico paziente.*

*In quest'ultimo contesto, tenendo sempre presente l'ammalato come entità unica con cui dialogare, l'aggiornamento inteso come veicolo delle conoscenze, come il mezzo per mettere in comune informazioni, idee e risultati con linguaggio semplice chiaro e sicuro, favorisce l'evoluzione della medicina che deve essere da un lato "arte fondata sulla scienza" dall'altro "arte di saper comunicare per meglio comprendere la sofferenza somatica e psichica: opera dell'uomo per l'uomo".*

*Da ciò deriva che il comunicare le proprie esperienze e l'aggiornare le proprie conoscenze significa fare cultura, in un ambito che ormai valica i confini nazionali, accomunando esperienze ed età diverse dove ogni singolo individuo è una comparsa e porta per un tratto la fiaccola in una lunga catena che deve essere retta dall'entusiasmo e dal rigore scientifico: comunicare inoltre significa porre le basi delle relazioni umane e del buon vivere civile, ma anche dell'umiltà, per tutto ciò che la scienza ancora non conosce e noi non sappiamo, e dell'umanità perché la medicina non è e non*

*deve essere potere ma dedizione, solidarietà, comprensione e partecipazione con chi soffre: cose che vorremmo per noi al momento del bisogno.*

*Gli Incontri Internazionali "Bambino: Progetto Salute" giunti alla 8<sup>a</sup> edizione pur non costituendo il solo esempio dei tentativi per un corretto aggiornamento utile nella attività quotidiana vogliono non di meno rappresentare un convincente documento in modo che la cultura del pediatra sia sempre più vasta e aggiornata ma sempre maggiore sia il suo entusiasmo il suo impegno la sua umiltà e la sua umanità.*

G.M. Caramia



**ELENCO DEI PRESIDENTI E RELATORI  
CHE HANNO PARTECIPATO AI CONGRESSI:  
"BAMBINO: PROGETTO SALUTE"**

D. ALAGILLE	(Parigi)	E.V. COSMI	(Perugia)
M.A. ALFERIEVA	(Odessa)	I. DAB	(Bruxelles)
C. ALU'	(Roma)	O. DE BETMAN	(Parigi)
G. AMBROSIONI	(Bologna)	R. DESNICK	(U.S.A.)
F. ANDRE'	(Bruxelles)	E. DE TONI	(Genova)
M. ASSUMMA	(Roma)	C. DI BATTISTA	(Giulianova)
Y. AUJARD	(Parigi)	A. DI COMITE	(Taranto)
A. BALLABRIGA	(Barcellona)	U. DIMIȚA	(Palermo)
F. BALLI	(Modena)	G. DOLFIN	(Torino)
E. BARTOLOTTA	(Recanati)	P. DURAND	(Genova)
D. BASSETTI	(Verona)	H. EGBERTS	(Leiden)
G. BEVILACQUA	(Parma)	F. EKERT	(Bobingen)
R. BIAGINI	(Arezzo)	C. FABRIS	(Torino)
G. BIASINI	(Cesena)	R. FIOR	(Trieste)
P. BINI	(Jesi)	F. FRACASSINI	(Pesaro)
C. BO	(Urbino)	L. FRANCINI	(Fossombrone)
A. BOCCAZZI	(Milano)	D. GABURRO	(Verona)
G. BONA	(Novara)	M.T. GAETTI	(Jesi)
R. BRACCI	(Siena)	S. GARATTINI	(Milano)
B. BRUNELLI	(Perugia)	M.P. GARAVAGLIA	(Novara)
G.R. BURGIO	(Pavia)	M.C. GARLASCHI	(Milano)
E. BUSINCO	(Roma)	S. GELSOMINI	(Macerata)
M. CALVANI	(Roma)	P.L. GIORGI	(Ancona)
A. CAMPELLI	(Genova)	G. GIOVANNELLI	(Parma)
R. CAPORALI	(Bibbiena)	M. GIOVANNINI	(Milano)
E. CARAPPELLA	(Roma)	L. GIUFFRE'	(Palermo)
P. CAREDDU	(Milano)	A.M. GIUNTA	(Milano)
D. CASTELLO	(Torino)	A. GUIDI	(Urbino)
L. CATALDI	(Roma)	E. GUZZANTI	(Roma)
G.B. CAVAZZUTI	(Modena)	H.L. HALLIDAY	(Belfast)
T. CHAMBERS	(Bristol)	M. HODSON	(Londra)
E. CHELI	(Modena)	C. IMPERATO	(Roma)
J. CHERRY	(U.S.A.)	P. IPPOLITI	(Osimo)
G.F. CHIAPPO	(Torino)	L. LASCOLEA	(U.S.A.)
A.M. CIERI	(Larino)	M. LOMBARDI	(Fabriano)
E. COHEN	(Milano)	D. LOMIENTO	(Ancona)
D. COLLINA	(Roma)	A. LUCAS	(Cambridge)
V. CONSOLLE	(Milano)	F. MACAGNO	(Udine)
P. CORNAGLIA	(Genova)	G. MAGGIONI	(Roma)
F. CORONA	(Milano)	A. MARINI	(Milano)

G. MARINI	(Ancona)	E. ROSSI	(Berna)
S. MASTRAGOSTINO	(Genova)	L. ROSSINI	(Ancona)
F. MASTRILLI	(Roma)	F. RUBALTELLI	(Padova)
S. MENE'	(Ortona)	A. RUBINO	(Napoli)
M. MORETTI	(Parma)	G. SABATINO	(Chieti)
M. NOIRCLERC	(Marsiglia)	G. SALVATORE	(Atessa)
M. ORZALESI	(Roma)	G.P. SALVIOLI	(Bologna)
G. PARISI	(Vasto)	M. SANDRUCCI	(Torino)
D. PAVESIO	(Torino)	C. SANTILLO	(Roma)
D. PEDROTTI	(Trento)	G. SCALISE	(Ancona)
J. PENNOCK	(Londra)	M. SEBASTIANI	(Ancona)
V. PENNONI	(Gualdo Tadino)	I. SERAFIN	(Roma)
G. PERISSI	(Senigallia)	G. SERRA	(Genova)
L. PERLETTI	(Melegnano)	E. SGRECCIA	(Roma)
F. PERRI	(Tolentino)	G. SPENNATI	(L'Aquila)
L. PIATTELLA	(Ancona)	F. TANCREDI	(Napoli)
P. PIERAGOSTINI	(Tivoli)	G. TEMPORIN	(Rovigo)
C. PIETROGRANDE	(Milano)	D.E. TEUWEN	(Rixensart)
P. POLENTA	(Ancona)	G. TITTI	(Ostia)
C. POTOTSCHINIG	(Busto Arsizio)	P.A. TOVO	(Torino)
N. PRINCIPI	(Milano)	A.G. UGAZIO	(Brescia)
M. RAMENGI	(Pescara)	L. VALENZANO	(Roma)
J.P. RELIER	(Parigi)	P. VARALDO	(Ancona)
J. RENNIE	(Cambridge)	C. VECCHI	(Firenze)
B. REZNIK	(Odessa)	L. VITALE	(Fermo)
T. RICCI	(Fano)	W. WHARTON	(Glasgow)
G. RINALDI	(Foggia)	H.R. WIEDEMANN	(Kiel)
R. RIPANI	(S. Benedetto Tr.)	J. WILLIAMS	(Inghilterra)
B. ROBERTSON	(Stoccolma)	F. ZACCHELLO	(Padova)
F. ROGANTINI	(S. Elpidio a Mare)	R. ZETTERMSTROM	(Stoccolma)
C. ROMANINI	(Ancona)	L. ZIINO	(Palermo)
G. RONDINI	(Pavia)	C. ZORZI	(Padova)

LETTURA MAGISTRALE

Presidenti: **A. Rubino** (Napoli)  
**G. Maggioni** (Roma)

*Aspects of neurobiological development in normal and pathological conditions.*  
**R. Zetterstrom**

**1ª SESSIONE / 1st SESSION**

Presidenti: **M. Assumma**  
**F. Fracassini**  
Coordinatore: **G. Ambrosioni**

*Progetto pertosse (National Institute of Health- Ist. Sup. Sanità)*  
**G. Bona**

*Farmacologia clinica: ricerca e implicazioni nella pratica pediatrica.*  
**S. Garattini**

*Il pediatra di fronte al neonato con patologia malformativa: aspetti diagnostici e assistenziali.*  
**L. Giuffrè**

*Over growth syndromes in neonates and infants.*  
**H.R. Wiedemann**

Discussione

Break

**CONFERENZE**

Presidenti: **L. Perletti**  
**G. Temporin**  
Coordinatore: **D. Pavesio**

*L'evoluzione dei vaccini virali dalla polio all'AIDS*  
**D.E. Teuwen**

*Early diet and later health and development.*  
**A. Lucas**

Discussione

Comunicazioni

Presidenti: **T. Ricci**  
**L. Francini**

Colazione di lavoro

## 2ª SESSIONE / 2nd SESSION

Comunicazioni

Presidenti: **C. Perissi**  
**N. Lombardi**

Tavola rotonda

*Il neonato con insufficienza respiratoria, anossia cerebrale e danno neurologico. Attualità diagnostiche, terapeutiche, prognostiche e assistenza domiciliare.*

Presidenti: **M. Orzalesi**  
**M. Sebastiani**  
Coordinatore: **G. Spennati**

**G. Rondini - G. Rinaldi - U. Dimita - O. De Betman**

Discussione

Break

## CONFERENZE

Presidenti: **V. Pennoni**  
**A. Diomite**  
Coordinatore: **C. Vecchi**

*Developpement de la sensorialité foetale: consequences pour la relation mere-enfant pendant la grossesse.*

**J.P. Relier**

*Gli anticorpi mono e policlonali umani nella terapia pediatrica*

**G. Caramia**

Discussione

Comunicazioni

Presidenti: **R. Ripani**  
**M.T. Gaetti**

Chiusura lavori

### 3ª SESSIONE / 3rd SESSION

Tavola rotonda  
*Evoluzione in Pediatria*

Presidenti: **C. Pototschinig**  
**A. Guidi**  
Coordinatore: **M. Ramenghi**

*Le dislipidemie: quando la prevenzione comincia in età pediatrica. Aspetti diagnostico-terapeutici.*

**M. Calvani**

*La morte in culla: prospettive per una sorveglianza regionale.*

**G. Bevilacqua**

*Consensus meeting con sistema interattivo su farmacoterapia*

**N. Principi - G. Caramia**

Break

### CONFERENZE

*L'immunologia nella pratica clinica pediatrica: passato e futuro*

Presidenti: **L. Cataldi**  
**S. Gelsomini**  
Coordinatore: **F. Tancredi**

*L'ottica immunologica in medicina*

**R. G. Burgio**

*Il trasferimento genico come terapia*

**A. G. Ugazio**

Discussione

Chiusura Lavori



## LETTURA MAGISTRALE

Presidenti:        **A. Rubino**  
                      **G. Maggioni**

### **DEVELOPMENTAL ASPECTS ON HUMAN PSYCO-BIOLOGY**

ROLF ZETTERSTRÖM

*Department of Pediatrics, Karolinska Institute, Stockholm*

In spite of an enormous progress in cell- and molecular biology during the recent decade, we are still rather ignorant about the mechanism of human thinking and behaviour. On the other hand, it is quite obvious that psychologists and neurobiologists now have a great interest in this field and that it may be anticipated that our understanding of the regulation of human behaviour, will increase rapidly during the years to come. Contributions from social and behavioural sciences, as well as from neurobiology and molecular genetics, will certainly give us new insight in the cosmos of the higher functions of the human brain.

We often talk about and discuss what we call human intelligence. We often classify children according to intelligence quotients or developmental quotients, which are obtained by the use of various tests, such as Gesells test, Terman-Merills or Griffith's tests. However, when people are asked about what they mean when using the word intelligence, they rarely give a comprehensive reply. Man is considered to be intelligent due to his ability to draw far-reaching conclusions. On the other hand, he does not always use that ability. A typical example of this inability is found in risk-judgement. Some risks which are extremely minor may have a profound influence upon behaviour, whereas extremely high risks may be completely neglected for instance by those addicted to smoking or alcohol. It is also obvious that many people lose their ability of accurate risks-judgement in their sexual/reproductive behaviour.

In my presentation, I will first give some aspects on what can be called **plasticity of development**. In the second part I will review some studies from Sweden by our and other groups, aimed at finding out in what way some environmental factors may influence upon the behavioural characteristics of the individual. About 25 years ago Worthington elucidated the properties of what he called **epigenetic system** in order to explain how phenotypic characteristics arise during development through a complex series of interactions between genetic programs

and environmental signals. According to this hypothesis such signals act upon the genome at different points during the life span in order to bring about the expression of all individual morphological and behavioural characteristics.

### **Plasticity of Cortical Development**

The human cerebral cortex is believed to be the organ of the higher cognitive functions in man including perception, memory, language and abstract reasoning. In the human brain cortical areas for speech and language can be identified, and which are not present in monkeys. Substantial differences in cortical organization can be identified among members of the same species. We can also identify differences between cortical areas located in the left and right cerebral hemispheres of the same individual. How is this diversity generated? Cortical complexity is currently understood not only in terms of structural architecture but also in terms of the interconnections of neurones, developmental receptors and the development of the chemical systems that mediate synaptic transmission. Before and during the first years after birth, profound changes occur in the human brain. Cortical neurones which are generated close to the ventricle migrate into the cortical mantle in which process radial glial cells are essential (Rakic 1990). The neurones that are generated close together near the ventricular wall will ultimately reach the same small portion of cortex. The deeper layers of the cortex are first formed. In the cortex ontogenetic columns are formed. It is estimated that one hemisphere of the human cortex contains up to approximately 300 millions such columns.

Many aspects of cortical organization including the sizes of cortical areas and some aspects of their connections are determined by competition among an overabundance of neurones produced in early embryonic life. As has been found by Hubel and Wiesel (1977), the visual system is a particularly good model for studying developmental processes, because it enables a number of manipulations. Based on these studies the concept of critical periods in neurodevelopmental processes have developed.

### **General Aspects on Plasticity of Development**

With background to our present knowledge regarding the enormous structural changes which the human brain undergoes during ontogeny, we can of course speculate upon the implications for learning processes and behaviour. We usually look upon human ontogeny as a continuity process, but in the development of higher functions of the brain, there may also be discontinuity for instance babbling can be considered to represent the origin of later speech, but on the other hand such prespeech vocalization disappears to give way for an ordinary human speech. It may however appear again under certain neuro-pathological conditions when it is called echolali.

Piaget (1951-54) was of the opinion that thinking emerges between 18 and 24 months. Prior to this time, he believed that infant behaviour was more externally oriented. Current research on both perception and concept development present a different picture of infant cognitive competence, which means that children have an



ability to conceptualize much earlier than was thought by Piaget. The developmental infant behaviour does not occur parallel to the maturation of the motor system. The ability to imitate movements in mimic musculature comes already during the second month and at an age of nine to eleven months they can imitate actions observed 24 hours earlier. According to Baillargon et al (1989), infants as young as eight months of age can recall where objects are hidden after intervals lasting up to 70 seconds.

Biological variables have been found to be important for the development of adult behaviour. Effects of adoption and weaning have been valuable in elucidating the socio-cultural contacts of development.

Human language development provides one of the most elegant examples of the interaction of genetic and environmental components in the development of complex behaviour. It provides an example of canalized learning. Cognitive specializations underlie and guide speech perception and language development. Kuhl (1987) has found that sounds similar to prespeech vocalization in infants can also be observed in animals, a finding which may indicate a general biological mechanism. As already mentioned, human infants associate speech sounds with appropriate facial gestures which is unique for human infants and indicates a genetic disposition to attend and learn speech sounds. It is interesting that song learning in birds show striking parallels with epigenetic processes which are hypothesized to underly human language learning. Vocal learning in birds has given insights into the bio-psychology of plasticity and learning. Among these can be mentioned the roles of brain lateralization, sexual dimorphism in brain structures and hormonal influences on song production. Three levels may be recognized i.e. auditory perception, imitating and memory.

What other studies have been performed in children to elucidate the plasticity of development as regards epigenesis of the individual genotype and individual phenotype.

The field was partly opened by Brazleton about 20 years ago. Infant-mother interaction has been in focus and very much has been learned about this particular field. The importance of preventing bonding failure has been clearly documented. In many studies, the interaction with breastfeeding has been elucidated. Although we have learned quite a lot about the consequences of bonding failure, we are in many instances ignorant about the long term consequences of the various ways in which mother/parents interact with their children. Important information about the interaction between genetics and behaviour has been obtained from studies of adopted children and of identical twins growing up under different conditions.

### **Psychobiological Development and Family Situation**

It is a well-known fact that socio-economic and psychosocial factors influence upon growth and development. Intrauterine as well as nutritional and psychological factors during infancy and childhood may in various ways exert an effect upon the long term development and adolescent outcome. Due to the presence of several confounders in the groups that are emotionally and economically deprived, there are

often great difficulties in identifying the primary cause of retarded intellectual development or behavioural disturbances.

Ever since Jones and Smith in 1973 described a distinct pattern of abnormal morphogenesis and central nervous system dysfunction in children whose mothers were abusers of alcohol, the so called fetal alcohol syndrome (FAS), has now been recognized as an important cause of mental retardation. The question whether FAS is caused by fetal exposure to alcohol or due to other confounders has, however, to be considered. Alcoholics are very often heavy smokers and it is well established that smoking during pregnancy may have deleterious effects on the fetus. It may also be anticipated that pregnant female alcoholics may have inadequate nutrition at the same time as they are suffering from various illnesses. It is also evident that children belonging to families, where one or both parents are alcoholics are subjected to severe stress situations as was demonstrated by Nylander (1960).

In a long-term follow-up study of children of alcoholic fathers, Rydelius (1981) has demonstrated that males very often are socially maladjusted with a high incidence of criminality and alcoholism.

That genetic factors are of importance in the etiology of alcohol dependency was clearly demonstrated by Bohman (1978). Thus it is quite obvious that social maladjustment and mental disturbances as well as retarded growth, as may be seen in socially and/or emotionally deprived children, have a multi-factorial background.

In two different longitudinal studies, we have tried to elucidate physical and psychosocial development in deprived children.

In the first study, which was started in 1980, the primary aim was to study to what extent children born in families with a high life stress score and/or alcoholism, criminality and psychiatric disease will show deviations in growth and mental development and develop psychopathological symptoms compared to other children. In addition, we wanted to see if it would be possible to predict later criminality, alcohol and/or drug abuse, and mental disease among the children. Finally, we also intended to find predictors of alcohol abuse and neglect.

The primary material included all women who attended the maternity care centers in a Stockholm suburb during the period September 1, 1980 - August 31, 1981. It comprised 532 pregnant women and 497 live-borne children. The pregnancies were followed by means of ultrasonic examinations and data regarding family situation and ordinary data from the care center. The children's physical health and development were followed through information about delivery, neonatal period and systematic follow-up by the child welfare centers.

The psychological development was repeatedly examined by the psychologist in our team, Lillemor Nordberg, by means of the Griffith's developmental scales. A behavioural screening was also performed at four years of age when psychopathological symptoms were looked for in accordance with DSM-III criteria and in interviews with the parents.

In Sweden, the presence of psychopathological symptoms in the family, more than other factors, such as social class, seems to be of importance for the future adaptation problems and psychopathology in the children. For this reason, the

families were not divided according to class classification but instead according to the presence of what was considered as adverse family factors. The group without particular social problems, Group 1, consisted of 183 complete families in which both parents were healthy and had a life stress score  $\leq 3$ . Neither of them were noted in the official records for criminality or alcohol abuse. At four years of age, 163 of the children were examined (162 interviewed mothers).

The group with obvious psychosocial problems consisted of 156 families. One or both of the parents had mental illness, addictions and/or criminality, or LSS  $\geq 7$ . At four years of age, 120 of the children were tested (119 mothers were interviewed). The intermediate group, Group 3, comprised 155 mothers with live-born children. At four years of age, 125 children were tested (125 mothers interviewed). The drop-out rate was thus very low. Families in which one or both of the parents were alcohol addicts were classified as a subgroup to Group 2. The total number was 64 families in which 23 mothers and 51 fathers were known to be addicts.

In 10 families both parents were addicts and in only 3 families - the mother but not the father. In this subgroup, the outcome of pregnancy was not as good as among the other mothers. The 13 addicted mothers had one stillbirth and one neonatal death and a third child died during early infancy. Mean birth weight was lower than in the rest of the infants and the percentage of preterm birth was higher. None of the newborn infants exhibited the features of FAS even if the mother was a severe alcoholic (one of them developed acute alcohol psychosis when she stopped drinking). The aim of the follow-up of the development of the children who were born in families with known alcoholism was not only to investigate the long-term sequelae of intrauterine alcohol exposure, but also to study the consequences for the children who have been living with an alcoholic father. Diagnosed deviation in the development may signal deviant adjustment and/or alcoholism in later life. Genetic aspects on alcoholism and/or behaviour related to such addiction has also been considered.

At four years of age, the children were subject to developmental screening based upon four items, which were as follows: designate four objects, imitate a cross, draw a person and speech evaluation. The nurses summarized their findings and all other available information about the children as a basis for a statement whether they considered them to be normally developed or if showed deviations.

The children were also seen by a pediatrician, who examined them for the presence of neurological dysfunction. A psychological evaluation according to the Griffith's developmental scales was also made at a home visit. The results of the screening score, Griffith's test, the physical examination and the examination for the presence of psychopathological symptoms were related to gender, psychosocial factors in the family, score for reduced optimality according to Prechtel (1967), the presence of psychiatric symptoms and the general evaluation as made by the nurse were related to psychosocial factors in the family. The validity of the developmental score examination was tested through a comparison of the results of the Griffith's test. The simple four-years-score as performed by the CWC-nurse showed rather

similar results as the more extensive testing made by the child psychologist using a standardized method.

When a deviant developmental score was found, it was considered if it could indicate lack of emotional stimulation and training or be a signal that the child later on may get deviant behaviour. Very often a low development score was found to be associated with psychiatric symptoms. Boys had, on an average, lower score than girls. In families with psychosocial problems, the percentage of children with reduced optimality scores was higher. Young mothers, maternal smoking, caesarian section, low birthweight and small-for-gestational-age were the reduced optimality factors which were particularly related to psycho-social problems. The question arises whether the differences in the development of the children as found in homes with psychosocial problems is due to some harmful factor during pregnancy and delivery or if the explanation is multi-factoral.

Genetic, psychosocial and medical factors in combination may be operating. It should also be pointed out that a low score was more evidently related to adverse factors in the family than to reduced optimality score. Since girls performed significantly better in five out of the six sub-scales of the Griffith's test at four years of age, it is obvious that this difference should be taken into account when considering the effect of factors that adversely may influence upon the development. The question if early symptoms of behavioural abnormalities may differ between boys and girls have also been considered and if adverse environmental factors may be different on both boys and girls. The sex differences were found to be about the same in the three psychosocial groups.

At six years of age, 234 children were examined with the aim of studying which social, psychological and pediatric factors that co-vary with deficits in attention, motor control and perception as identified through the MBD-DAMP screening as developed by Gillberg-Rasmussen (1982). Fourteen of the examined children (6%) were found to have three or more deviations at the medical examination.

Factors related to disorders of motor function, attention and perception were analysed. No relation was found to the home environment. However, at the home visits at four years of age, it was evident that the mothers had difficulties in setting up limits for 9 of the 14 children, who were diagnosed as DAMP-children at the screening at six years of age. It was then also found that the 14 children in the MBD-DAMP group had more psychiatric symptoms according to DSM-III compared to the 220 other children.

Disturbed parent-child relation and child psychiatric symptoms during the early years may thus be related to MBD-DAMP at six years of age. No relation was found between the factors which are included in the score for reduced optimality and the findings at the MBD-DAMP screening in a multivariate analysis. Eight of 14 mothers in the DAMP group had pregnancy complications compared to 39 of 108 among the remainder. The relation between DAMP and the "developmental delay hypothesis" was tested in various ways.

The 14 identified children had low values on all subscales of the Griffith's test,

particularly of those related to maturation at four years of age. Signs of immaturity at four years of age was thus related to a positive MBD-DAMP screening at six years of age. In children with DAMP there were, thus difficulties in the motherchild relationship and a high total number of psychiatric symptoms at four years of age, but no obvious relation to possible harmful factors during pregnancy, delivery and in the neonatal period as summed up in reduced optimality score. Nor were there any obvious relation to psychosocial factors in the family.

The findings raise the question whether children with a developmental delay are particularly vulnerable to stress and as a consequence, in some situations, may show symptoms of ADD-ADHD.

The studies of the children of alcoholic parents have shown that the consequences are most serious when both of them were addicts. At one year of age, these children show deviations in their physical development, which however mostly disappear at four years of age. On the other hand, the deviation in psychological development which is present at one year of age, becomes more prominent. Children with an alcoholic mother and father have poorer development than those with only one addicted parent. Intellectual development was much more retarded in boys than in girls. Apart from slower mental development, children from alcoholic homes also have more psycho-pathological symptoms such as aggressiveness, hyperactivity and eating problems than other children. In boys' the psychopathological symptoms consists of open aggressiveness, hyperactivity and violent outbursts of anger and fighting. In girls, the symptoms are more related to wanting or refusing to do something, stubbornness, difficulties in choosing and verbal aggression. Pediatric risk factors such as reduced optimality does not seem to be of particular significance for the development.

In a second study, 71 children of 69 mothers who were amphetamine addicted during pregnancy and who were born in the Stockholm area, during a 19 month period in 1976-77 were subjected to a prospective long-term follow-up. Four infants died perinatally and 2 before two months of age leaving 65 surviving children for the follow-up study. Out of the 69 women, 17 stopped their abuse as soon as they became aware of the pregnancy. Besides amphetamine, 30% of the mothers occasionally had used heroin, 81% alcohol and 80% smoked more than 10 cigarettes per day. Even if only 7 pregnancies were stated to be planned, about half of the mothers stated that they had had a positive attitude towards their pregnancy. The social situation of the mothers was followed as long as they had a child in their custody through interviews and by regular contacts with the social welfare agency.

Of the 65 surviving children, 26 were taken into custody during the first year of life (13 at birth). After eight years 44 had been adopted or were in fosterhome. The children were examined by a pediatrician at birth and at child health centres and after school start, by the school physician. At 1, 4-5 and 8 or 9 years of age respectively they were also examined by the same psychologist. At the eight-year follow-up, the children were evaluated with Terman-Merill intelligence test, Bender's Visual Motor Gestalt Tests, Kol's Block Design and Goodenoughs "Draw a person" test. A questionnaire covering the main points of psychomotor and

emotional development was then also filled in and the presence of minimal brain dysfunction was examined.

Several independent variables related to the background, perinatal period and social environment were set against the individual test results. Of the factors relating to the maternal background before the present pregnancy, drug abuse in maternal siblings as well as the mother's own alcohol and drug abuse had an adverse effect on behavioural characteristics. Among other factors in the social environment from birth until eight years of age, a correlation was found only for maternal alcohol abuse when the child was 0-8 years and if the mother had been subjected to psychiatric treatment at 4-8 years. A number of single factors such as current maternal drug abuse and criminality did not show a statistically significant correlation to the dependent variables. There was no correlation concerning such items as age and placement in fosterhome or frequent changes of accommodation. Increasing numbers of custodians correlated with increased aggressiveness.

The strongest correlations were found with gestational factors, but not with perinatal complications. A high number of self-estimated amphetamine injections during pregnancy and long duration of abuse correlated to poor test outcome of the children. Alcohol use during pregnancy influenced upon the results of psychometric tests and general assessment. A statistically significant correlation was also found with maternal attitude towards the pregnancy independently of whether it was planned or not and the duration of amphetamine abuse during pregnancy, also correlated with the presence of aggressiveness; The test results in girls were better than in boys, particularly among children with higher IQ.

Significant correlation was found between exposure data, socio-environmental factors and behavioural characteristics at four as well as eight years of age. Maternal stress factors, paternal criminality as well as the length of alcohol abuse correlated with poor adjustment of the child only at 4 years of age. According to our hypothesis, social factors will become even more important as the children grow older. However, at eight years of age, there was a significant relationship between the extent of amphetamine exposure during intrauterine life and later behavioural problems, predominantly aggressive behaviour. The fact that alcohol use influences the results of psychometric test and the general assessment is of course in agreement with the hypothesis that alcohol in itself has a toxic effect on the developing brain.

It is a wellknown fact that children in families where one or both of the parents are addicted to alcohol or drugs are at high risk of being subjected to abuse and neglect.

In our study of all 65 surviving children of amphetamine addicted mothers, who to a high percentage had a mixed abuse of alcohol and amphetamine, there has been few reports of child abuse even though there has been a high rate of hospitalization during the first year of life. This favourable situation may be explained by the fact that the children have been surrounded by a protective social network ever since they were born.

Since such psychosocial stress situations, to which children of drug and

alcohol addicted mothers are subjected, may be associated with short stature, we have prospectively followed the growth of the 65 children of amphetamine addicted mothers from birth to eight years of age. At birth, 1 and 4 years of age the mean weight, height and head circumference in girls were significantly below the minimum for Swedish children. At the age of 8 years, the girls had almost reached up to the level of the normal group whereas the boys were taller and heavier than boys of the control material. We cannot explain why the influence on height and weight is more pronounced in girls than in boys but in this connection it may be mentioned that Steinhausen and his colleagues (1993) have demonstrated that in fetal alcohol syndrome the characteristic cranio-facial malformations diminish with time, but that microcephali and to a lesser degree, short stature and underweight persist in boys whereas body weight normalizes in female adolescents. We also conclude that persistent mental retardation is the major sequel of intrauterine alcohol exposure and that environmental and educational factors do not have an obvious compensatory effect on the intellectual development.

If one compares our results with those obtained by Steinhausen et al there is some discrepancy. As regards height and weight, we have not found any consequences at four years of age when alcohol is used as a discriminator. The fact that we have found that environmental psychosocial factors in the family play an important role, which was not the case in the study by Steinhausen, may have several explanations. It is anyhow quite obvious that alcoholism in the father was correlated to symptoms of maladjustment in four-year-old-children. Whether genetic factors predisposing to aggressiveness and later on to alcoholism are of etiological importance; has to be elucidated.

The findings as regards influence of family situation may be summarized as follows. There is a marked difference in psychological maturation at four years of age between girls and boys. This difference may have implications as regards psychosocial behaviour and response to stress situations. Boys seem to be much more vulnerable to psychosocial stress situations in the family than girls. The vulnerability in boys is particularly high when the parents are addicted to alcohol. Already at four years of age, such boys may have severe psychopathological symptoms.

By a simple screening method; which can be used by nurses at the child health centers, delay in psychological maturation may be diagnosed. Such a delay seems to be more related to psychosocial dysfunction in the family than to reduced optimality score.

Children diagnosed as having deficits in attention, motor control and perception at 6 years of age were found to have low screening score, low performance at Griffith's test, disturbance in mother-child relationship and a high total number of psychiatric symptoms at 4 years of age.

### **Criminality and Neuroendocrine response**

An issue which has been very much discussed is the possibility of predicting criminality so that preventive means can be instituted during childhood. In a

prospective longitudinal study of a large cohort of children growing up in a middle-sized town in central Sweden, Magnusson and his co-workers (1922) have found that boys with low urinary excretion of catecholamines in a much higher percentage than other boys become criminals after they have passed adolescence.

In this connection, it may be of interest to mention that Broberger and myself (1962) have found that some boys who at that time were born small-for-date had a tendency to develop recurrent hypoglycemia up to an age of four years. These boys did not respond to reduced blood glucose levels with an expected increase in the urinary excretion of noradrenalin. It is interesting to speculate upon the relation between criminality and a deficient neuro-endocrine response.

### **Conclusions**

Different hypothesis regarding human psychobiology and the plasticity of development are very often based upon short term studies in infants and children, or on the findings in other primates, or on experiments on different mammals.

However, it has to be pointed out that each animal species is unique and that findings which apply to, for instance, chimpansees may not be relevant for humans.

In longterm studies of cohorts of children, it has become evident that differences which may have been observed between groups of varying psychosocial conditions at for instance one year, may disappear later on, whereas other differences may then appear.

Longterm studies on psychobiological development should be encouraged. It is a hope that such studies may increase our possibilities to prevent certain types of social maladjustment and mental disturbances.



**1<sup>a</sup> SESSIONE**  
**1st Session**

Presidenti: **M. Assumma**  
**F. Fracassini**

Coordinatore: **G. Ambrosioni**



## **PROGETTO PERTOSSE (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA')**

GIANNI BONA

*Clinica Pediatrica di Novara*

*Istituto di Puericoltura dell'Università di Torino*

La pertosse colpisce ogni anno nel mondo più di 80 milioni di bambini e di questi oltre 1 milione muore - soprattutto nei Paesi in via di sviluppo - per le complicanze causate dalla malattia. Solo in Italia, stime attendibili dell'Istituto Superiore di Sanità riferiscono di oltre 200 mila casi all'anno. Tutto ciò nonostante che dalla fine degli anni 40 il relativo vaccino sia disponibile, ancorché al centro di polemiche e sottoposto a verifiche relative a reattogenicità ed efficacia, che a tutt'oggi non hanno portato a conclusioni definitive.

D'altro canto, come è noto, è in discussione il problema di una diagnosi precoce e affidabile, elemento indispensabile per una terapia che, se è universalmente accettata (quando iniziata precocemente) con macrolidi e con altri antibiotici, è in forte discussione per quanto concerne le immunoglobuline specifiche, nonostante una recente evidenza favorevole (Gransrom et al., Lancet, 1991).

A queste promesse di indubbia rilevanza, agli aspetti diagnostici, preventivi e terapeutici della malattia, si aggiungono studi recenti sulla risposta immunitaria dell'organismo alla Bordetella Pertussis che ipotizzano, nell'animale, una azione intracellulare diretta del batterio, a differenza di quanto da sempre osservato, con un ruolo fondamentale dell'immunità cellulomediata, che precederebbe di parecchie settimane la risposta umorale nell'infezione naturale, (Mills et al., Infect on and Immunity, 1993).

La pertosse rappresenta quindi un problema quanto mai aperto, non soltanto nella pratica quotidiana, ma ancor più sul piano scientifico.

In questo contesto si inserisce la proposta che i National Institutes of Health statunitensi hanno formulato nella primavera del 1991 per un Trial internazionale clinico, destinato da un lato a valutare l'efficacia e la sicurezza dei vaccini antipertosse di nuova concezione acellulari, sia in termini assoluti che nei confronti del vaccino tradizionale cellulare, dall'altro a studiare l'andamento epidemiologico della malattia e dell'affidabilità delle tecniche diagnostiche in 2 campioni di popolazione ad alta e bassa copertura vaccinale.

A seguito di una gara internazionale la Svezia e l'Italia sono state prescelte per condurre questo Trial, che è coordinato nel nostro Paese dall'Istituto Superiore di Sanità. Vi partecipano 4 regioni italiane (Piemonte, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Puglia) per un totale di 61 USSL.

Lo studio è iniziato nel settembre dello scorso anno e si concluderà nel giugno del 1995. Si prevede di arruolare nel corso di un anno un numero di 13250 bambini,

a cui saranno somministrati in modo randomizzato in doppio cieco, associati al vaccino antidifterico e tetanico, due vaccini acellulari - uno di produzione italiana, costituito da 3 antigeni purificati, di cui la tossina della pertosse, pertactina (PT) è detossificata geneticamente - ed un vaccino tradizionale cellulare ampiamente impiegato in tutto il mondo, nella misura del 30% per ogni tipo. Il restante 10% dei soggetti arruolati costituirà il gruppo di controllo, a cui verrà somministrato il solo vaccino DT.

Dopo ogni vaccinazione è prevista la rilevazione degli effetti collaterali osservati, che devono essere annotati dai genitori su apposita scheda, successivamente consegnata al centro vaccinale; la scheda contiene anche un sintomo "civetta", per valutare l'eventuale "compliance" familiare relativa alle reazioni avverse al vaccino. A questo proposito le informazioni che potranno raccogliere, rappresenteranno l'archivio più vasto raccolto nel nostro Paese.

L'istituzione di un gruppo di controllo, oltre a rendere possibile il calcolo dell'efficacia assoluta di ognuno dei vaccini, permetterà anche la valutazione della vera frequenza degli effetti collaterali attribuibili alla componente antipertosse nel vaccino tradizionale e non. Va ricordato che un 10% di non vaccinati risulta trascurabile, specie nel nostro Paese, nel quale la quota di nuovi nati vaccinati con DPP non ha mai superato il 40%.

L'interesse del Trial, legato anche all'età della prima somministrazione che è anticipata alla 6ª settimana di vita, con una modifica del calendario delle vaccinazioni dei primi due anni, come riportato nella tabella, è in particolare costituito dalla possibilità di attuare un monitoraggio clinico della pertosse nei 4 gruppi arruolati, per almeno 13 mesi dopo la somministrazione della 3ª dose di vaccino.

Le assistenti sanitarie assunte appositamente per il Progetto effettuano una attenta sorveglianza, anche domiciliare, di tutti gli episodi di tosse che si verificano negli arruolati; inoltre, quando la tosse si protrae per almeno 7 giorni, vengono praticati accertamenti di laboratorio per l'identificazione dell'agente eziologico della pertosse, prelevando un campione di muco dal retrofaringe per l'esame colturale. In tal modo sarà possibile raggiungere lo scopo ultimo del Progetto Pertosse, che è quello di valutare l'efficacia protettiva "sul campo" dei vaccini in uso.

Viene inoltre effettuato, nei soggetti che hanno completato il ciclo primario di vaccinazione da almeno 30 giorni, uno studio sierologico relativo alla comparsa di immunoglobuline specifiche, con secondo prelievo attuato a distanza di 6-8 settimane; infine, alla luce dei dati sopra riferiti sul ruolo dell'immunità cellulare nell'infezione pertossica nell'animale, si vuole stabilire se anche nell'uomo: per quanto riguarda l'immunità postvaccinale il ruolo dell'immunità cellulare sia altrettanto precoce ed importante. A tale scopo in un gruppo ristretto degli arruolati (200) si valuteranno o, prima dell'inizio del ciclo vaccinale e 30 giorni dopo la fine del medesimo, attivazione e proliferazione dei T-linfociti.

L'arruolamento si concluderà nel settembre 1993 ed i risultati sono attesi per la fine del 1995.

I dati attualmente disponibili, che si riferiscono ai primi 6 mesi di arruolamento,

indicano che le adesioni stanno superando le attese: infatti si è raggiunto un numero di 9462 soggetti che hanno ricevuto la prima dose (oltre il 60% del campione finale previsto), pari ad oltre il 30% dei nati stimati nei territori delle rispettive USSL, mostrando un buon livello di accettazione del Trial 3241 bambini hanno già completato il ciclo vaccinale.

Gli effetti collaterali finora osservati sono in accordo con quanto atteso in base ai dati della letteratura per il prodotto di tipo tradizionale e a quelli forniti dai NIH e dalla FIDA per i prodotti acellulari. In particolare, per quanto concerne le reazioni gravi, in Piemonte sono stati rilevati 15 casi di pianto prolungato inconsolabile > 3 ore (1/192 dosi) ed 1 solo caso di febbre > 40° C su 2893 dosi somministrate.

In base alle premesse teoriche e organizzative dello studio e sulla scorta dei primi risultati conseguiti mi sembra di poter concludere che il Progetto Pertosse costituisca una rara occasione per una valutazione epidemiologico-clinica di vaste dimensioni, condotta con grande rigore metodologico: le nuove conoscenze e le acquisizioni ottenute avranno una ricaduta diretta, non solo sulle campagne di vaccinazione antipertosse nel nostro Paese e in campo internazionale, ma forniranno al tempo stesso informazioni scientifiche di notevole rilievo sul comportamento immunitario dell'organismo umano venuto in contatto naturalmente o artificialmente con la Bordetella Pertussis.

**Tab. 1 - Calendario Vaccinale dei primi due anni per i partecipanti al progetto pertosse**

ETA'	VACCINAZIONE
2-3 mesi	HB OPV DPT
4-5 mesi	HB OPV DPT
6-7 mesi	DPT
10-11 mesi	HB OPV DT
13-15 mesi	MPR
24 mesi	OPV

## **FARMACOLOGIA CLINICA: RICERCA E IMPLICAZIONI NELLA PRATICA PEDIATRICA**

S. GARATTINI

*Direttore Istituto di Farmacologia Mario Negri - Milano*

Nel corso degli ultimi decenni si è affermata sempre di più la necessità di basare gli interventi medici su solide conoscenze scientifiche. Così la farmacologia clinica ha sviluppato una serie di metodologie per stabilire per ogni farmaco il rapporto fra benefici e tossicità. Alcune caratteristiche degli studi clinici controllati riguardano il gruppo dei controlli, la numerosità del campione, l'impiego della randomizzazione e della doppia cecità, la scelta dei parametri su cui basare il giudizio di efficacia ed il problema del consenso informato. Questi aspetti metodologici assumono particolare importanza per l'area pediatrica. In questo senso verranno discusse alcune considerazioni organizzative ed etiche. Verranno presentate alcune indicazioni pediatriche che richiedono studi clinici controllati per validare pratiche terapeutiche. Con riferimento alla situazione italiana si presenterà l'esigenza di realizzare studi multicentrici.

## **IL PEDIATRA DI FRONTE AL NEONATO CON PATOLOGIA MALFORMATIVA: ASPETTI DIAGNOSTICI E ASSISTENZIALI**

LIBORIO GIUFFRÈ, GIOVANNI CORSELLO  
*Patologia Neonatale IMI; Università di Palermo*

I neonati con patologia malformativa costituiscono un problema di ampia rilevanza, sia per la frequenza (3% del totale dei nati) che per l'estremo polimorfismo clinico ed etiologico. Le malformazioni congenite (MC) sono definite come difetti strutturali di organi, apparati o regioni corporee, evidenti alla nascita e sempre più frequentemente visualizzabili nella vita intrauterina. Le MC costituivano un tempo un campo di esclusiva pertinenza neonatologica. Oggi il numero sempre più alto di diagnosi prenatali attraverso le indagini ecografiche o altre tecniche più invasive, rende spesso il ginecologo la figura che ha il primo approccio al problema. Il coinvolgimento del neonatologo è sempre indispensabile, oltre che per l'inquadramento diagnostico, anche per programmare il timing del parto e le modalità dell'intervento terapeutico, medico o chirurgico.

Le malformazioni congenite possono essere classificate dal punto di vista patogenetico in:

1) malformazioni vere o primarie, causate cioè da un difetto di morfogenesi intrinseco al prodotto del concepimento;

2) malformazioni secondarie o "disruptions", causate da interruzione (per opera di fattori esogeni di natura fisica, chimica o biologica) di uno o più processi morfologici già avviati in epoca e con modalità normali;

3) deformazioni, causate da compressioni meccaniche agenti su una regione corporea in fasi avanzate dello sviluppo intrauterino;

4) displasie, causate da un difetto di sviluppo tissutale, istogenetico (es. osteochondrodisplasie).

Le malformazioni congenite possono essere inoltre distinte in maggiori o minori, sulla scorta della entità della loro rilevanza clinica, medica o chirurgica. Trattati fenotipici riscontrabili in percentuale significativa (variabile dal 4 al 50%) fra i soggetti normali sono da considerare varianti fenotipiche. Un singolo segno, in relazione all'appartenenza ad un determinato gruppo etnico, può essere in alcuni casi una anomalia minore, in altri una variante fenotipica ed in altri ancora un carattere normale (> 50% della popolazione).

Un esempio in tal senso è rappresentato dall'orientamento palpebrale in senso orientaleggiante (dall'alto in basso, dall'esterno all'interno), che nella nostra popolazione è una chiara anomalia minore che evoca essenzialmente la sindrome di Down, mentre è un carattere normale delle popolazioni di razza mongolica.

L'analisi del fenotipo in un soggetto con malformazioni congenite richiede un accurato esame clinico, volto ad individuare anche eventuali anomalie minori.

Alcune malattie genetiche, quali quelle cromosomiche e la sindrome di Down in particolare, sono a volte diagnosticabili solo attraverso la ricerca di anomalie minori, che possono rappresentare sino all'80% del totale dei segni clinici. Quadri clinici molto simili tra loro possono essere il risultato di eventi notevolmente diversi sul piano etiologico e patogenetico. A volte infatti, la discriminazione tra entità affini è possibile solo attraverso la valutazione anamnestica, o attraverso la ricerca di malformazioni minori. In alcuni casi solo la storia naturale e l'evoluzione clinica, in termini soprattutto di accrescimento e prestazioni psicomotorie del quadro, possono dirimere un dubbio diagnostico.

Di fronte a un soggetto con malformazioni multiple, una diagnosi specifica dipende molto dalla possibilità di riconoscere un pattern riconosciuto di anomalie, in grado di configurare una sindrome, una sequenza o un'associazione malformativa.

Dal punto di vista dell'analisi del fenotipo possiamo infatti distinguere:

- sequenze malformative in cui vari difetti congeniti sono riferibili ad un singolo evento che ha innescato un danno sequenziale dismorfogenetico con azione su uno o più campi di sviluppo secondari o epimorfici;

- sindromi polimalformative, caratterizzate da una comunanza in primo luogo etiologica delle malformazioni riscontrate;

- associazioni malformative, caratterizzate dalla compresenza, con frequenza superiore a quella random, di difetti morfogenetici multipli in distretti corporei anche distanti tra loro.

In soggetti con lo stesso tipo di patologia malformativa, una variabile espressività clinica è un fenomeno comune. Nessun segno malformativo inoltre può essere considerato patognomonico di una sindrome; non si ritrova mai cioè esclusivamente in un solo quadro clinico, così come del resto non è mai presente nel 100% dei casi di una sindrome in cui è frequente. Un esempio della ampia eterogeneità genetica e variabilità clinica delle malformazioni congenite è rappresentato dalle sequenze malformative, riscontrabili con caratteristiche cliniche sovrapponibili in affezioni diverse sul piano etiologico. Tra le ormai numerose sequenze malformative individuate nell'uomo le più note sono:

- 1) La sequenza di Potter, innescata da agenesia renale bilaterale o da anomalie congenite renali che comunque non consentono ai reni di avviare la produzione di urina. Essa presenta una straordinaria eterogeneità genetica essendo stata descritta in circa un centinaio di sindromi o condizioni diverse.

- 2) La sequenza oloprosencefalica, grave disturbo di segmentazione mediana dell'encefalo e delle strutture craniofacciali circostanti, possono presentarsi con ciclopia, nei casi più severi, o con il solo ipotelorismo in quelli più sfumati. Una stessa variante anatomica o fenotipica di oloprosencefalia può riscontrarsi in casi con etiologia diversa tra loro. Si riconoscono infatti forme di oloprosencefalia indotte da errori cromosomici, da fattori monogenici e da patologia acquisita in utero da cause ambientali, di natura biologica, fisica, chimica o meccanica.

Alcuni casi, di norma con oloprosencefalia isolata, sono oggi considerati a patogenesi multifattoriale, derivante cioè da interazione di fattori genetici ed ambientali.



Le sindromi malformative possono essere distinte sul piano etiologico in cromosomiche, monogeniche o mendeliane ed ambientali. Per quanto concerne le forme dovute ad aberrazioni cromosomiche, numeriche o strutturali, esse interessano in particolar modo gli autosomi, in quanto le anomalie gonosomiche sono prevalentemente responsabili della patologia dello sviluppo sessuale e dell'accrescimento, spesso con emergenza clinica in età adolescenziale o adulta.

Un gruppo estremamente eterogeneo di sindromi malformative è costituito da quelle in cui è possibile documentare o ipotizzare sulla base della trasmissione ereditaria, un difetto genico di tipo mendeliano. In questi casi la mutazione puntiforme di un gene è l'evento responsabile del difetto di sviluppo distrettuale o generalizzato.

In alcune di queste patologie malformative a trasmissione mendeliana, di tipo autosomico dominante o X-linked, attraverso metodiche di indagine citogenetica sofisticata, quale lo studio delle prometafasi, è oggi possibile in alcuni casi individuare microdelezioni o microduplicazioni cromosomiche, utilizzabili anche per la diagnosi prenatale di queste affezioni.

Le associazioni malformative sono oggi inquadrabili come difetti della blastogenesi, periodo iniziale dello sviluppo embrionario comprendente le prime quattro settimane dopo la fecondazione, in cui l'embrione si comporta come un campo di sviluppo unico, denominato primario, suscettibile in tutte le sue parti all'insulto di varie noxe patogene (Opitz, 1991).

Una noxa che interferisce infatti con lo sviluppo durante la blastogenesi, può per questa ragione provocare alterazioni morfologiche in sedi che risulteranno distanti ed apparentemente indipendenti tra loro, come nel caso delle associazioni, in cui si riscontrano prevalentemente malformazioni a carico delle strutture della linea mediana e dei processi di lateralizzazione e di simmetria, della segmentazione somitica.

La conoscenza dei complessi fenomeni biologici che stanno alla base delle malformazioni congenite ha grande rilevanza clinica. Un giudizio prognostico affidabile, sia individuale che familiare, può giungere solo dalla conoscenza approfondita delle cause e delle dinamiche patogenetiche dell'evento malformativo. La molteplicità dei mezzi diagnostici oggi disponibili in epoca pre e postnatale ha inoltre contribuito a ridurre sempre di più il numero delle malformazioni congenite da causa sconosciuta, che in recenti casistiche è ancora attestato su valori del 50% circa.

## OVER GROWTH SYNDROMES IN NEONATES AND INFANTS

H.R. WIEDEMANN (KIEL)

*Prof. Dr. Dres. h.c.*

Today I should like to report on macrosomia, and especially on overgrowth syndromes, in neonates, infants and very young children.

In particular, I want to take account of the aspects that are of interest to paediatricians, whether practising in hospitals or privately.

I shall not, therefore, spend any time on the various attempts there have been to draw up a reasonable classification system for the different forms of macrosomia. In the same way, I shall refrain from a description of the quantitative differentiation of "true gigantism" from simple tall stature. This has no significance for the paediatric age group we are concerned with today.

So-called *primordial*, or primary, *macrosomia* or tall stature is the direct result of a genetically determined increase of skeletal growth.

This primordial tall stature is *frequently familial*. It can arise if, in the course of several generations, healthy people of above-average height marry each other: Tall parents just do often have tall children!

Such familial tall stature is the most common form of macrosomia. One also speaks of "*constitutional*" *macrosomia*. These children are healthy and normal in every way. At least in early life, they do not cause us doctors any worries on account of their intense growth.

*Marfan's syndrome*, which will be well known to you, can also be considered a form of primordial tall stature. As you will be aware, it is characterized by arachnodactyly, subluxation of the lens and aortic dilatation and has an autosomal dominant mode of inheritance.

Here you see a neonate with an overall body length of 55 centimetres. The limbs are long and the hands and feet, fingers and toes are very long and hyperextensible; that is to say, arachnodactyly is present.

Neither homocystinuria nor hyperprolinaemia was found.

This is the first child of a woman with Marfan's syndrome. Her mother and her sister are also affected. She herself is 2 metres 6 centimetres tall! She presented with a major aortic dissection before the birth of her child and was successfully treated surgically.

Many children with Marfan's syndrome have died in infancy of uncompensated cardiac insufficiency.

As the neonate shown here was found on echocardiography to have a dilatation of the ascending aorta, propranolol treatment was prescribed immediately to prevent aneurysm, and regular monitoring by our cardiologists has been carried out. The little girl has meanwhile tolerated the treatment well for almost 4 years and

has not so far developed mitral valve prolapse.

There are other, non-familial, forms of primordial tall stature, including *Klinefelter's syndrome* and the *double-Y syndrome*; but children with these disorders do not usually attract our attention as newborns or infants.

Here you see an overfed infant aged 7 months, and here a badly overfed together with a normally feedeed infant girl, both aged 17 months. There were many cases of so-called constitutional or non-specific obesity in the family of the first obese infant, and it is probable, that the family was also characterized by habitual overeating.

This child was born with a weight of four and a half kilograms and body length of 53 centimetres; when this photograph was taken at the age of 17 months the girl weighed almost 24 kilograms and stood 87 centimetres tall. The parents keep a food stare, and her father and grandfather, in particular, give the child food to eat practically all day long.

Such cases of *alimentary tall stature* are virtually never extreme. Body weight is more heavily influenced by a hypercaloric diet than height! All paedtrians are familiar with so-called adipogigantism, which occurs in the later years of childhood.

You will also be familiar with *diabetic fetal macrosomia*. Neonates born to diabetic mothers who have not been carefully and strictly monitored (and sometimes to prediabetic mothers) are often large and plump. Two such large newborns are shown here, with a healthy baby of normal size in the centre.

Here the typical face of such neonates.

This fetal overgrowth is cause by maternal hyperinsulinism. The children present with multiple organomegaly and hypoglycaemia (under 20 mg per cent) - in this they resemble children with Beckwith - Wiedemann syndrome and Perlman syndrome - and you know the multiple risks these neonates are exposed to, especially those consequent on respiratory distress and occasionally (but specifically) on renal vascular thrombosis.

It seems that infants with diabetic fetal macrosomia whose birth weight was disproportionately high relative to length have an increased risk of neonatal complications.

Here you may see listed a few *neural and hormonal forms of macrosomia*. Among the rare hormonal disturbances you will recognize a few disorders in which a causal treatment is possible. But there is no need for us to concern ourselves with these now.

I would like to consider the so-called cerebral gigantism together with the other so-called *overgrowth syndromes* that come about *through excessive cell multiplication*.

These syndromes have a number of characteristics in common: First, the overgrowth is generally present already at birth, which means it had begun during fetal life, and it persists after birth.

Second, the weight is often just as significant as the length in these syndromes  
Third, most overgrowth syndromes are associated with different sorts of anomalies  
Fourth, it is not rare for the affected children to be mentally retarded, and Fifth, a

number of these syndromes are associated with a clearly elevated tendency to neoplasm. This is not surprising, as both overgrowth and neoplasms are characterized by increased cell multiplication. It is, however, extremely important clinically.

You are all familiar with *idiopathic hemihypertrophy*. It seems to be a non-specific alteration that can be observed both as an isolated phenomenon and in association with quite a large number of different disorders. Mental retardation - mostly slight and non-progressive - is present in about 15 per cent of cases. Renal dysplasia can be present, and there is a relatively pronounced disposition to the development of neoplasms (especially Wilms' tumour, and more rarely adrenocortical cancer). Thus, it is essential that such a child be regularly monitored, especially by ultrasound examination!

One well-known early overgrowth syndrome is *Sotos or cerebral gigantism syndrome*. A few hundred cases have been reported in the literature; I myself have so far encountered six children affected in this way.

We should look at the symptoms in more detail.

Growth is rapid in the early years of life. The final height can be excessive, but this is not mandatory.

The diagnosis is made on the basis of clinical examination. This condition must be considered in the case of every child that is born with an extremely high body weight and long body and that has the craniofacial and other features just seen on the slide.

I should like to show you a few more pictures illustrating the prominent high forehead and the relatively typical coarse facies; these children are strikingly similar in appearance.

The greater number of patients has a non-progressive neurological disorder in the form of poor coordination and mental retardation. Convulsions are frequent in infancy. Eighty per cent of the patients are found on cranial computed tomography to have dilated cerebral ventricles and also have electroencephalographic anomalies.

Sotos syndrome has features that overlap with those of fragile X or Martin-Bell syndrome. You see here a three-year-old boy with this syndrome: note the high forehead, the coarse facial features and the disproportionately large ears.

Most cases of cerebral gigantism are sporadic. But concordant incidence in monozygotic twins has also been reported. In about two per cent of the published cases a neoplasm has developed (Wilms' tumour, hepatic or lung carcinoma, for example).

Now I would like to pass on from Sotos syndrome and deal briefly with two other congenital overgrowth syndromes, which are also associated with mental retardation and brain abnormalities and thus also count as cerebrally conditioned: *Weaver syndrome* and *Marshall-Smith syndrome*. Both are obviously rare. I have only seen the first of these myself, and only one case. Both have quite a characteristic phenotype, which you can see in a few pictures: ...

In addition, there are peculiar X-ray findings: in Weaver syndrome these are splaying of the distal long bones and a pattern of dysharmonic-accelerated bone maturation that is precisely the opposite of that is Sotos syndrome.

Abnormally large middle and proximal phalanges are considered typical of Marshall-Smith syndrome, as are skull abnormalities.

A syndrome that is much more common than Sotos syndrome is the very strange syndrome of exomphalos, macroglossia and gigantism (EMG), otherwise known as *Beckwith-Wiedemann* or *Wiedemann - Beckwith syndrome*. This was considered in detail last autumn in Milan/Milano. I have seen over 40 cases of this syndrome.

Macroglossia is found in over 90 per cent of cases - a mistaken diagnosis of hypothyroidism must be avoided -; omphalocele or umbilical hernia is common; there is a highly typical face (in more as 80%) with port wine stain in infancy; symmetrical or asymmetrical indentations, grooves or dimples are seen on the earlobes and also on the rim of the helix or the concha in more than 60 per cent of cases - you must examine both ears carefully all over, with a magnifying glass if necessary; there is general visceromegaly during the early weeks of life (in 80 per cent); symptomatic neonatal hypoglycaemia (50 per cent); and postnatal - or preand postnatal - generalized gigantism for some years, a form of gigantism linked in over 10 per cent of cases with some degree of hemihypertrophy.

Here you can see the face of a few other patients.

EMG syndrome has a number of implications for clinical practice:

First, whenever this syndrome is suspected in a neonate it is essential that tests for hypoglycaemia be performed and that any hypoglycaemia detected be treated. In occasional cases of hypoglycaemia can persist for several months or even longer. It can be very difficult to treat!

Second, surgical intervention is necessary in the case of omphalocele.

Third, in the early weeks or months of life macroglossia can make breathing and/or feeding difficult. The tongue can become smaller in relation to the mouth in time, so that there is more room for it in the mouth. Otherwise a partial glossectomy is necessary, which can be performed in the second half of the first year of life or a little later, to prevent high-grade prognathism of the lower jaw.

Fourth, in this syndrome the frequency of tumours is about 7 to 8 per cent; mostly malignomas, mainly Wilms' tumours, occasionally even bilaterally. In rarer cases tumours with a better prognosis are observed (such as the fetal-type hepatoblastoma in this 6 - month - old baby). There seems to be no difference between abortive cases and cases with the full clinical pictures of the syndrome. Cases with hemihypertrophy are particularly at risk for neoplasm, however. The slides coming up now show the consequences.

The syndrome is an absolute indication for all the treatment procedures mentioned. After all, if they manage to survive the first few months of life, children with EMG syndrome are generally completely healthy. Most of them have normal mental development and a normal final height; and not a few women who were born with his syndrome already have children of their own.

The genetic situation in EMG syndrome is very complicated; I advice you to refer the parents to a paediatric geneticist for advice on this aspects.

A number of other overgrowth syndromes now have to be considered in the

differential diagnosis of EMG syndrome; all overlap to some extent with EMG syndrome. As they are all thought to be rare and I have not encountered any of them myself, I will just briefly mention the most important. *Perlman syndrome* and *Golabi-Behmel* - or, to use the name suggested by Giovanni Neri, *Simpson-Golabi-Behmel syndrome* - involve macrosomia, visceromegaly hypoglycaemias as well as mental retardation.

In *Perlman syndrome* there are no umbilical anomalies, no macroglossia and no ear grooves. But there is a characteristic fullness of face and the upper lip is very long and has the form of an inverted Vee. There is renal dysplasia and very often a Wilms tumour in infancy. Inheritance is autosomal recessive.

Infants and children with *Simpson-Golabi-Behmel syndrome* have coarse facial features with macroglossia and also limb anomalies (polydactyly, for example). Inheritance is X-linked recessive.

The so-called *MORFAN syndrome* is characterized by a face with prominent eyes, puffy eye-lids and macroglossia. These infants exhibit curly hair and acanthosis nigricans of this skin on the neck and in other areas as well as hypoglycaemias and mental retardation.

Finally let us have a look at a highly peculiar condition - *Proteus syndrome*.

This is counted as one of the great group of hamartomatous and hamartoneoplastic disorders. To date about one hundred cases are known. I am acquainted with six children affected by this condition.

There may be tall stature. The characteristic features are asymmetrical overgrowth of various parts of the body - especially a partial gigantism on hands and feet -, hemihypertrophy, macrocephaly and other skull deformities.

These are associated with multiple cutaneous naevi, skeletal disorders, abdominal and thoracic lipomas and other - mostly benign - tumours. Mental development can be normal.

Although the manifestation varies widely, there are distinctive signs that are pathognostic for *Proteus syndrome*:

First, irregular macrocephaly with hyperostoses, exostoses and facial asymmetry.

Second, irregular macrodactyly.

Third, development of lipomatous infiltration of the soles of the feet (known as moccasin soles), often early in the course, and Fourth, something that does not appear until later in many cases - disproportionate lengthening of the trunk, and especially the neck to give a gazelle-like appearance, as a result of irregular overgrowth of the vertebrae, followed by progressive kyphoscoliosis.

With regard to treatment, I should like to advise caution in the performance of operative interventions, which should certainly be postponed as long as possible.

*Proteus syndrome* is almost always sporadic. DNA analysis has yielded some evidence of somatic mosaicism.

And now, dear colleagues, rest assured that I have every intention of sparing you the details of any of the other syndromes involving macrocephaly and hamartomatous conditions that might have any similarity with *Proteus syndrome* at

least in their symptoms, for example the clinical pictures named after Banayan-Zonana and after Riley-Smith; all of these are in any case very rare.

I hope I have been able to illustrate that overgrowth syndromes make up a chapter of their own for the neonatologist - and an expanding one that is not merely interesting but also of practical importance.

## Conferenze

Presidenti: **L. Perletti**  
**G. Temporin**

Coordinatore: **D. Pavesio**

### **VIRAL VACCINES FROM POLIO TO AIDS: A BRIEF OVERVIEW**

DIRK E. TEUWEN, MD and MARC P. DENAYER, MD  
*SmithKline Beecham Biologicals, rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgium*

#### **1. Introduction**

Vaccination procedures are the simplest and single most effective means of achieving disease control in both human and veterinary health care practice. The successes achieved by vaccines against smallpox, poliomyelitis, tetanus and diphtheria are impressive. Nevertheless there still remains a greater number of human and veterinary diseases for which no vaccine is available, than actual diseases which do have a useful vaccine.

Two factors have brought vaccine development into a new era. First, the availability of biotechnological techniques. This has enable deeper analysis of disease-causing pathogens, together with an improved understanding of cellular and humoral interactions in the immune system, which will hopefully result in the development of a range of new vaccines, and at the same time improve vaccines that are already available. Second, the change in attitude of public health authorities away from solutions to public health problems.

The emphasis of this paper is on: polio, a traditional vaccine; measles, a traditional attenuated live vaccine; hepatitis B, a recombinant hepatitis B vaccine; and on the prospets for a vaccine against AIDS.

#### **2. Vaccines against poliomyelitis**

Two vaccines against poliomyelitis were developed in the 1950's. The inactivated vaccine developed by Salk used poliomyelitis virus treated with formaldehyde. The killed vaccine certainly contributed to a significant reduction of the disease in the United States, however, it was gradually replaced by the attenuated live polio vaccine developed by Sabin. This attenuated live vaccine was easier and less costly to prepare, as well as being simpler to administer.



Experience over nearly 30 years has shown that the Sabin vaccine strains of polio virus are safe and effective in large-scale use. This is illustrated by the successful control of the indigenous polio in the Americas over the last 18 months.

The Sabin poliomyelitis virus strains are associated, in very rare instances, with poliomyelitis in vaccinees or their close contacts. A precise figure for the frequency of vaccine-associated poliomyelitis is difficult to establish for many reasons, including the rarity with which cases occur, difficulties in providing a uniform definition of poliomyelitis, and an ever increasing lack of clinical experience in diagnosing the signs and symptoms of the disease.

Continued scientific and medical investigations in Sabin poliomyelitis viruses have resulted in the identification of the attenuation of the vaccine strains, as well as thorough research into the host responses to Sabin poliomyelitis viruses. It is anticipated that the conclusion of these studies might bring forward possible approaches for the improvement of the characteristics of vaccines. However, the development of new and improved polio vaccines based on this information presents significant challenges both for the manufacturing and the defining of safety criteria for such new vaccines in clinical studies of appropriate size.

### **3. Vaccines against measles**

After the successful isolation and propagation of measles virus in tissue culture by J.F. Enders and T.C. Peebles in 1954, vaccine development quickly followed. Initially, an inactivated measles (Edmonston strain) vaccine was developed. However, when it became apparent that the vaccine only produced live immunity and put many recipients at risk from atypical measles, this killed measles vaccine was no longer recommended for inoculation.

Two further attenuated live measles vaccines were developed in 1965 (Schwarz) and 1968 (Moraten) respectively by growing the virus in chicken embryo cells. Whereas the Moraten measles strain vaccine is predominantly used in the United States, the Schwarz measles vaccine strain is the vaccine of choice in most other countries world-wide.

The optimal age for administration of measles vaccine, either as monovalent (M) vaccine or as measles-mumps-rubella (MMR) vaccine, is in the second year of life from 12 months onwards. The M or MMR vaccine can safely be given to any child irrespective of disease history from 12 months old to puberty or older if necessary.

Many issues remain to be addressed in order to achieve an adequate control of the measles disease.

The first issue relates to the age for starting M or MMR vaccination. If measles vaccine is given before the age of 12 months, as is desirable in many developing countries, it is recommended to start at 9 months of age, and to re-vaccinate at a later date preferably in the second year of life.

The second issue relates to the quality and persistence of vaccine-induced immunity. This is dependent on a number of factors that are related both to the vaccine properties and to the host. Primary vaccine failures with the current

vaccines result from different causes, associated with either the vaccine or the host. Vaccine-associated failures, relate to a loss of potency, that may be due to improper shipping, storage or handling in the field. Several other host factors may also contribute to vaccine failure. First, as determined in clinical studies three to five percent of vaccinees will fail to respond for unknown reasons. Second, passively acquired measles antibodies may neutralise attenuated vaccine virus before an appropriate immune response develops. Finally, interferon produced as a result of an intercurrent infection may interfere with successful vaccination.

The third issue relates to the waning vaccine-induced immunity as measles outbreaks have occurred in highly vaccinated populations, with an estimated vaccine efficacy as low as 83 percent.

#### **4. Vaccines against hepatitis B**

The successful propagation of various viruses in different cell culture provided the basis for the development of safe and effective vaccines for the prevention of poliomyelitis, measles, mumps, rubella and hepatitis A. To-date, however, the successful cultivation of hepatitis B virus has not been accomplished.

The unique first generation (traditional) hepatitis B vaccine consists of purified 22 nm hepatitis B surface antigen (HBsAg) particles extracted from the plasma of healthy chronic carriers. In such individuals, a substantial quantity of HBsAg, the major viral envelope protein, can be found outside the infected liver cells. Despite the excellent safety profile of this vaccine world-wide acceptance - and hence uptake - has been less than anticipated. In addition, the human healthy carrier source for HBsAg has become limited for the production of sufficient quantities of hepatitis B vaccine world-wide. Therefore, the development of a hepatitis B vaccine using an alternative manufacturing process became necessary.

The development in the molecular biotechnology enabled scientists to insert the HBsAg coding gene into an expression vector capable of directing the synthesis of substantial quantities of HBsAg in a heterologous host cell. Satisfactory levels of expression were achieved in bakers' yeast, *Saccharomyces cerevisiae*, and in mammalian cells. Both host cell systems produce HBsAg that self-assembles into 22 nm lipoprotein particles. These particles are very closely related antigenically to HBsAg from healthy chronic carriers, and when administered to humans are highly immunogenic for eliciting anti-HBs virus-neutralising antibodies.

The selection of a yeast-driven manufacturing procedure within SmithKline Beecham Biologicals was based on (1) the rapid experience gained of yeast fermentation (known for many centuries); (2) the control of stability of the genetically modified yeast cells during fermentation; (3) the high yields, and consequently lower cost, of HBsAg when expressed in yeast.

The yeast-derived hepatitis B vaccine of SmithKline Beecham Biologicals has been extensively tested in both healthy and disease-affected volunteers of all age groups. Over 50,000 subjects have been vaccinated with either 10 µg or 20 µg dose vaccine, using the 0,1 and 6 months or the 0,1 and 2 months vaccination schedule. The protective efficacy of this vaccine is over 93% as shown in studies with

neonates of HBeAg and HBsAg positive mothers.

Continued scientific and medical research on the hepatitis B virus has resulted in the identification of the preS domains of the S protein gene and its surface disposition on virions. This research represents the major focus for further hepatitis B vaccine development. The preliminary clinical results of [preS2 + S] and [preS1 + preS2 + S] vaccines do not hold the promise of an alleged improved immune response.

## 5. Human immunodeficiency virus (HIV) vaccines

### 5.1. Introduction

The recognition of the AIDS epidemic in the early 1980s stimulated a multidisciplinary research toward investigating all aspects of the new disease. Significant progress has been made in our knowledge and understanding of the aetiology and multifactorial pathogenicity of the disease. However, more significant gaps in the protective immune response continue to hinder to efficient design of a vaccine.

A first hurdle in vaccine development is the considerable antigenic and genetic variation of HIV-1, resulting in no two isolated being identical. The second hurdle is the latency of HIV-1, with the incorporation of the HIV genome into the chromosomes of mammalian cells, hence becoming inaccessible from immune clearance. The third hurdle is the cell to cell transmission of HIV-1 and therefore cell-associated virus may not be either accessible to antibodies or recognisable by cytotoxic T cells.

The following table provides a brief overview of the different approaches that may be adopted in developing against HIV.

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Whole virus vaccines<ul style="list-style-type: none"><li>attenuated live virus vaccine</li><li>inactivated virus vaccine</li></ul></li><li>2. Subunit vaccines (of the envelope or core proteins)<ul style="list-style-type: none"><li>purified from cell culture</li><li>cloned and expressed <i>in vitro</i></li><li>synthetic peptides</li></ul></li><li>3. Live virus vectors of HIV protein genes</li><li>4. Anti-idiotypic vaccines</li></ol>
---

**Table 1 - Approaches toward developing an HIV vaccine**

### 5.2. *Whole virus, attenuated live or inactivated HIV vaccines*

The advantages of a whole virus vaccine are beyond discussion as the antigens are presented in a similar way as the wild HIV virus. However, it is difficult to conceive the production and use of an attenuated live HIV vaccine because of the possibilities of reversion, incomplete inactivation, and absence of a suitable animal model.

### 5.3 *Subunit vaccines*

A vaccine consisting of one or more non-infectious subunits of HIV-1, without contaminating viral genetic material, is one of the most promising approaches. The envelope (env) glycoprotein is the subunit that has received the most attention because it stimulates neutralising antibodies and T-cell responses, and because anti-env antibodies interfere with viral binding to the CD4 receptor early in the pathogenesis of HIV-1 infection.

Alternatively, target epitopes for developing subunit vaccines include regions of the gp 120 that are thought to be immunogenic, or that include peptide sequences which bind neutralising antibodies most strongly, or that block the function of gp 120. For example, peptide RP-135, a 24 amino-acid fragment of gp 120, induces antibodies that are important in an inhibition of virus-induced cell fusion.

### 5.4. *Live virus vectors*

A novel approach which could be applied to HIV vaccine development is the use of recombinant techniques to clone HIV-1 protein genes into live viruses such as vaccinia virus, adenovirus or polio vaccine virus. These vaccines may have the advantage of allowing sustained expression of large amounts of HIV-1 antigen, and thereby stimulate neutralising antibody and cellular immune responses.

### 5.5. *Anti idiotypic vaccines*

This biotechnological approach has a distinct advantage over all the others, in that no antigen or genetic material from HIV-1 is necessary for the production of the vaccine. However, anti-idiotypic antibodies, at least in theory, may induce immunosuppression by virtue of its ability to bind CD4 molecules and depress T-helper/t-inducer responses.

An idiotype is the antigenic structure internal associated with the variable region of the antibody molecule. Antibody to this variable region (anti-idiotypic) is a so-called image of the foreign epitope and can act as a surrogate antigen. For example, antibodies (Ab-1) to the envelope protein may be used to induce a second antibody (Ab-2), the binding site of which resembles the three-dimensional structure of the HIV-1 envelope antigen. The second antibody, or anti-idiotypic, may be used as a vaccine to stimulate third generation antibodies molecules that bind HIV-1 envelope.

### 5.6. *Conclusions*

In spite of the progress made in the aetiology and the pathogenesis of HIV,

significant obstacles exist for the development of a safe and effective HIV vaccine. Substantially more synchronous academic, industrial and governmental work will be essential before the potentials of the above mentioned approaches can be realised.

## **6. Overall Conclusions**

The understanding of the biology of infectious pathogens is essential in providing a scientific framework with which to produce either killed, live attenuated or recombinant DNA vaccines.

The biotechnological revolution in virus research has brought along new concepts, and has enables scientists to determine the precise nucleotide sequences of viral protein genes, the sequences of amino acids, and accurate three-dimensional positions of the amino acids in the proteins of the wild and vaccines viruses.

Our understanding of immune response mechanisms and interactions has also changed, particularly with regard to the questions of antibody diversity and the idiotypic network which is considered to control the extent of the immune response to a particular antigen.

The combination of biotechnological means combined with an improved understanding of the immune response will result in new methods that will improve presently available vaccines, and introduce new safe and effective vaccines against diseases that require protection and control.

## **LITERATURE**

- Dudgeon JA and WAM Cutting. Immunization, principles and practice. Chapman and Hall Medical, London 1991.
- Plotkin SA and EA Mortimer, Vaccines. WB Saunders Company, Philadelphia, 1988.

## EARLY DIET AND LATER OUTCOME IN PREMATURE BABIES

Dr. ALAN LUCAS

*Head of Infant & Child Nutrition, MRC Dunn Nutrition Unit and University  
Department of Paediatrics, Cambridge, UK*

Over the past 50 years more research has been conducted in preterm infant nutrition than in virtually any other field of neonatal care, yet uncertainty persists in clinical practice.

A key factor in this uncertainty has been a lack of knowledge on whether it matters how we feed preterm infants in terms of their long term health and development. Until such information is established, the most appropriate nutritional management policies will remain speculative and prone to changing fashion.

The concept that early nutrition could have long-term significance, however, raises issues of fundamental biological importance. Is it plausible or, arguing teleologically, evolutionarily likely that such a brief period of life could be a critical one for nutrition? What could be the nature of the triggering mechanism for these events? Are there indeed convincing data showing that early nutrition influences long-term outcome in animals or man? Since these questions are critical to the thesis that early nutrition matters in preterm infants, I shall first discuss this area in general biological terms.

### **The concept of biological programming**

The idea that nutrition in early life could have long term consequences invokes the more general process which I shall refer to as 'programming'. As a working definition 'programming' occurs when an early stimulus or insult, operating at a critical or sensitive period, results in a permanent or long-term change in the structure or function of the organism. (1) An essential component of this concept is the notion of a 'sensitive' or 'critical' period - a critical window in time - when an early event may operate.

### **Programming as a general biological process**

The idea that events occurring at 'critical' or 'sensitive' periods could have lifelong significance was first observed in relation to imprinting in birds. (2) Since the 1920s it has been recognised that drugs acting at critical periods in early foetal life could induce developmental abnormalities of life-long consequence. Thalidomide is a good example of an otherwise safe drug that can cause devastating teratogenic effects in man during a relatively brief period of early development.

Programming may be seen as a normal part of biological development or it may occur in response to unphysiological events. It may be affected by genetically determined internal triggers, or by exogenous stimuli, sometimes operating over

very short periods. For example, at a critical period in male fetal rats, the brain is programmed for male sexual behaviour by the endogenous release of testosterone from the developing testis. At this stage, a single exogenous dose of testosterone administered experimentally to a female fetal rat will permanently reorientate sexual behaviour. (3)

Hormones indeed have a well-established role as programming agents (for review see (1)). Thyroxine is critical for early brain development, with transient deficiency resulting in permanent changes that would not be seen later in life. Conversely, excess thyroxine in the neonatal period in experimental animals will reset the pituitary-hypothalamic axis with respect to thyroid stimulating hormone response in later life.

The important question, in this context, is whether early nutrition could exert such programming effects.

### **Nutritional programming in animals**

Animal studies have shown that nutrition during a sensitive early period may programme long-term outcome. Hahn (4) manipulated litter size in rats to produce litters of 4 or 14 pups. In small litters the pups were overfed during the short suckling period. In adulthood, the previously overfed rats developed permanently raised plasma cholesterol and insulin concentrations. Rats weaned on to a high carbohydrate diet also showed lifelong increases in activities of two key enzymes in lipid biosynthetic pathways: fatty acid synthetase and HMG CoA reductase (important in fat and cholesterol synthesis).

Rats are born immature, and might be especially sensitive to early programming and would necessarily not be a good model for man (though it is pertinent that human infants may now survive extreme prematurity). Nevertheless, long-term programming has also been demonstrated in primates. In a study by Lewis and coworkers (5), infant baboons were randomly assigned to one of three formulae for the first 4 months. The formulas provided low, normal and high energy intakes. After the 4-month period all the animals were fed in the same way. The excess weight gained during infancy in the animals with high energy intakes was soon lost. In female baboons, especially, early overfeeding resulted in a dramatic increase in body weight and fat mass during adolescence and early adult life. In this instance, the effects of the initial 'programming' event were not manifested until a much later stage in life, raising the important question as to how the 'memory' had been stored in the meantime.

The influence of breast versus formula feeding on later lipid metabolism and vascular disease has also been explored in a series of studies by Mott, Lewis and coworkers (6) using the baboon model. In these studies random assignments were made to breast or formula feeding during infancy (first 4 months): beyond that the animals were fed in the same way. Compared with the formulafed group, those who were breast-fed in infancy had, in adult life, increased cholesterol absorption, reduced cholesterol turnover, and when placed on a high saturated fat, western-style diet developed higher plasma levels of LDL and VLDL cholesterol and lower levels

of potentially protective HDL cholesterol.

These lipid abnormalities would be expected to result in an increased risk of the atherosclerosis, and indeed the animals showed, at post-mortem, a significantly greater area of atherosclerotic plaque than if they had been breast-fed in infancy.

By using formulas with different cholesterol content, the investigators established that cholesterol intake itself did not account for their findings, which remain unexplained. The significance of these data for man is not known, and indeed, it could be argued that in humans, morbidity from vascular disease may be more related to thrombotic events than to atherosclerosis per se. Nevertheless these data emphasise the importance of long-term studies on human nutrition.

In addition to the work on early diet and later metabolism and morbidity, a large body of animal data, principally from studies on rats, have indicated that the quality of nutrition at a vulnerable period of early brain development could have permanent consequences for brain size, brain cell number and performance (7).

Smart (8) has reviewed the extensive literature on whether early undernutrition influences later learning and memory. In this review of 165 animal experiments, the number of studies in which undernourished animals fared significantly worse than controls ( $n = 80$ ) outweighed studies coming to the opposite conclusion ( $n = 12$ ). Whilst there may be a reporting bias for positive studies, it is likely that these data reflect long-term consequences of early under-feeding. The relevance of these studies to man requires further work.

These, and other animal studies, provide convincing evidence that nutrition in early life may influence a wide variety of metabolic, developmental and pathological processes in adulthood.

### **Dietary programming in man: previous studies**

Unfortunately the great majority of investigations on the consequences of early nutrition in man have been retrospective and flawed by problems with study design.

There has been major interest in the relation of early protein-calorie malnutrition to later achievement. Given the enormous investment in these studies, it is disappointing that firm conclusions cannot yet be made (9). These largely retrospective studies are seriously confounded by the poverty, poor social circumstances and lack of stimulation that generally accompanies malnutrition.

The effects on individual nutrients however, on later brain development is receiving increasing attention. Iron deficiency in infancy, common both in the West (10) and developing countries, has been shown to relate to poor developmental performance. Some evidence suggests that subsequent iron supplementation may not prevent later poor cognitive ability at 5 years and that a brief period of relatively mild deficiency could have long-lasting consequences for behaviour and school performances (11,12). Irreversible long-term consequences of early iron deficiency have also been demonstrated in rats.

The possibility that inadequate long chain n-3 fatty acids in the diets of formula-fed preterm infants might impair cerebral and retinal development has



caused concern. Developing brain (notably cerebral cortex) and retina accumulate large quantities of docosahexanoic acids (22:6n3). Such long-chain lipids are not present in significant amounts in many formulas, which frequently have low contents of the precursor, linolenic acid (18:3n3). Compelling primate data (13) now show that insufficiency of these fatty acids at a critical stage of retinal development results in long-term, irreversible impairment of retinal function.

A number of investigations have focused on early diet in relation to disease found in affluent countries. Earlier studies, for example those relating early lipid intake to later vascular disease or early salt intake to later hypertension, provided inconclusive data. The more recent epidemiological data of Barker, Hales and co-workers, however, show that weight and birth at one year (potential markers of early nutrition), are highly related to later blood lipids, insulin secretion, diabetes, atherosclerosis and hypertension.

Collectively, the evidence supporting the general concept of programming and the specific evidence notably in animals, supporting the idea of early nutrition programming, now make it biologically plausible that early nutrition could have long-term effects. This adds another dimension to the importance of preterm infant nutritional research.

### **Early diet and outcome in preterm infants**

The lack of prospective long-term outcome studies on diet in preterm infants has related to the unattractiveness of this type of work to many investigators, unwillingness of funding bodies to support it, disbelief that early influences could have lasting effects and the inherent difficulties in mounting formal randomised longitudinal studies. Nevertheless, I would contend that outcome data are not only essential as a basis for clinical management (as in any area of therapeutics), but the preterm infant also affords us with a model for exploring the wider question of whether prenatal nutrition influences long-term outcome in man.

Between 1982 and 1985 nearly 1000 preterm infants were assigned to different diets, studied intensively in the newborn period and are now being followed up indefinitely (14). The babies were randomised at birth, in four parallel trials, either to a preterm formula (enriched in protein, energy, macrominerals and trace nutrients to meet the calculated increased requirements of preterm infants) versus donor breast milk; or to preterm formula versus a standard formula; for each comparison these feeds were used as sole diets or as supplements to mother's own milk. The infants remained on the assigned diets for an average of one month; after that there was no influence on dietary management.

Follow-up data are available to 18 months corrected age; a 7-8 year follow-up is in progress. The principal medium-term outcome response chosen, was neurodevelopment, but a number of other key outcomes have been explored. In this chapter, three examples of outcome data have been selected that demonstrate the importance of early nutrition in preterm infants and support the concept of programming.

The effect of early diet on later allergy has been much debated. A major problem

in the interpretation of results from many studies arises from the lack of random assignment to diet. Clearly, random assignment to breast feeding versus formula feeding would be unethical in healthy infants, and yet social and demographic differences found between these two groups confound comparative analyses. In preterm infants random allocation to human milk or formula is ethical and feasible. In one limb of our trial we compared infants randomly assigned to banked donor breast milk as sole diet or supplement to mother's milk (i.e. all received only human milk) versus those fed a preterm formula as sole diet or supplement (i.e. all exposed to cow's milk formula).

Beyond 1 month, on average, trial diets were discontinued and there was no significant difference in dietary management between groups. At 18 months the patterns of response depended on whether or not the child a family history of allergy (15). In infants with no such history, interestingly, those fed previously on cow's milk formula had a small (no-significant) reduction in the incidence of reactions to cow's milk, other food or drugs, and in eczema and wheezing. In contrast, in the smaller subgroup with a positive family history of allergy, babies given cow's milk formula rather than breast milk in the neonatal period had a dramatic increase in these allergic responses, notably in eczema and reaction to food or drugs. These data demonstrate that, in genetically susceptible individuals, a brief period of dietary manipulation 'programmes the infants' propensity for developing a wide range of allergic or atopic manifestations.

### **Does early bone disease, early diet and later future growth and bone development**

Early bone disease is extremely common in human-milk-fed infants. Peak alkaline phosphatase activity, taken as a measure of bone disease in infants, has often been found to be high, above 1,000 to 1,200 IU/L, and in populations correlates with bone disease detected on x-ray. Many infants in our study left the hospital with extremely high alkaline phosphatase activity and significant bone disease seen on x-ray. None of the infants were hospitalized again because of it. The important question is whether this clinically silent disease influenced later outcome.

To determine if bone disease in the newborn period affected future stature, regression analyses were performed (16) on all factors related to stature at 18 months of age. Five factors were found to be independently related to the height of the infant at age 18 months. Three were related to a 1 cm deficit in height: being a twin, being fed human milk, or being female. Being small for gestational age was associated with a greater reduction in height, but evidence of bone disease in the newborn period was most highly correlated to a marked reduction in height.

Pilot data (unpublished) on 62 of the children at 5 years of age showed that those who had been randomly assigned preterm formula were 3.1 cm taller and 1.8 kg heavier than those fed human milk during the first month of life. If this difference is confirmed in the larger data set of early 800 children at 7 1/2 to 8 years of age, we shall be able to conclude that a very brief period of dietary manipulation in the perinatal period could have long-term effects on growth.

Equally interesting was our observation (unpublished findings with Bishop)

that early human milk or preterm formula feeding had a profound influence on bone mineral content, determined by photon-absorptiometry, at 5 years. These data raise the possibility that early nutrition (perhaps supply of bone minerals) could have a programming effect on the development of bone as a tissue.

It seems reasonable to suggest that early nutrition has a programming effect on long-term linear growth, and our preliminary studies later in childhood continue to support that view. One could speculate, teleologically, that it makes good sense from an evolutionary point of view for an infant to monitor its environment after birth and set growth projections according to nutrient availability.

### **Early diet and later development**

Our preterm infant feeding trial has provided the first opportunity to study the effect of a brief period of dietary manipulation on later brain development in a large, strictly randomised prospective trial in man. Studies at the 18 months follow-up, for example (17) show that infants randomly assigned to a standard term formula rather than a nutrient-enriched 'preterm' formula, for, on average, the first 4 weeks, subsequently had a major deficit in developmental scores. This was particularly marked for motor development, where the deficit was of the order of one standard deviation. As in animal studies, the greatest effects of diet were seen in infants born small for gestation, who were already born nutritionally deprived: such infants fed term formula had deficits in mental and motor development of 16 and 23 points.

Whether these long-term dietary effects on developments relate to the early differences in brain growth observed between diet groups (14), or to the lack of a specific critical nutrient or signal for cerebral development now requires intensive investigation. Our cohort is currently being assessed at 7 1/2 - 8 years.

Studies in full-term infants suggest that human milk may be beneficial for cognitive development (though this is debated). Our data support this thesis. As noted previously, psychomotor development at 18 months of age was 15 points higher in the infants fed a preterm formula, compared with those fed a term formula. However, in a parallel clinical trial in which the infants were randomly assigned to either the same preterm formula or banked breast milk, the slight advantage in psychomotor development seen at age 9 months in the preterm formula-fed infants disappeared by 18 months of age. These (unpublished) data show that banked breast milk, despite its poorer nutrient content, is associated with significantly greater psychomotor development scores, compared with those seen with term formula.

These two randomised trials suggest that breast milk could promote neurodevelopment.

In this regard, we looked at our study data to determine whether infants given their own mother's milk (instead of banked breast milk) would have better neurocognitive development (16). Early term breast milk has a much higher protein and energy content than that of banked milk. A screening regression model analysis of the data collected at the 7 1/2 - 8 years of age follow-up the first 300 children in our study showed that five factors were related to the children's intelligence quotient (IQ) scores.

The most important factor was the early feeding of the mother's milk to the infant, which was significantly related ( $p < 0.0001$ ), followed by social class, mother's education, sex, and the amount of ventilation support required during the perinatal period.

Two important factors were explored further, providing evidence that the mother's milk feeding, and not other ancillary factors, might have explained our findings. Firstly, mothers who chose to provide breast milk but failed to do so, had the same lower IQ as infants whose mothers did not elect to provide their milk. This could imply that the high IQ in breast-milk fed infants was not simply a marker for the 'health aware' mother who might confer developmental advantage in her infant for non-nutritional reasons. Secondly, most of these infants received their mother's milk through a nasogastric tube and were not subsequently breast-fed. The infants in our study who were fed only their mother's milk by tube while in hospital still had an 8-point advantage in their cognitive development, and a dose-response relationship was seen in the greater the proportion of mother's milk the infant received, the higher the IQ. It still remains possible, however, that our findings could be explained by social, parenting, or genetic differences between groups.

Even if causality cannot be proven here, the possibility that human milk feeding could confer neurocognitive advantage in these infants requires that we examine the biological plausibility of the hypothesis. Breast milk contains long-chain lipids not found in formula, so formula-fed preterm infants theoretically might not achieve optimal long-chain lipid status from the point of view of brain deposition. A variety of hormones and growth factors are also found in human milk; some of these, such as thyroxin, have known effects on brain development. The possibility that human milk could affect neurocognitive development has important implications for human nutrition and must be explored further.

### **Clinical Implications**

From the findings presented it would appear that the preterm infant may be highly 'sensitive' to its early nutrition in terms of later outcome. Our data suggest that meeting the preterm infant's calculated increased requirements for in-utero nutrient accretion may confer long-term benefits. These requirements may be met either by using preterm formula or fortified breast milk or a combination. The important question is whether these options are equivalent. Our findings strongly indicate (though do not prove) that for neurocognitive development the presence of human milk in the diet may confer *additional* benefit, above that achievable with a preterm formula. Our previous studies show that breast milk may also affect important short term outcomes including a reduction in necrotising enterocolitis (and systemic infection, unpublished data). In my view, therefore, it seems prudent to actively encourage mothers on medical grounds, to provide at least some breast milk for their infants, even if it is not their intention to breast feed eventually. Any short fall in maternal milk supply can be made up by using a preterm formula. This suggested policy is different to current policy on most units, where mothers are

asked if they wish to provide their milk rather than positively advised to do so.

From a biological point of view, our study provides support for the thesis that nutritional programming, during a sensitive period in early life, may influence long term health and development.

## REFERENCES

- 1 - Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: The childhood environment and adult disease (CIBA Foundation Symposium 156). Chichester: Wiley, 1991: 38-55.
- 2 - Spalding DA. Instinct with original observations on young animals. Reprinted 1954 *Br J Anim Behav* 2:2-11. *Macmillan's Magazine* 1873; 27:282-293.
- 3 - Angelbeck JH, DuBrul EF. The effect of neonatal testosterone on specific male and female patterns of phosphorylated cytosolic proteins in the rat preoptic-hypothalamus, cortex and amygdala. *Brain Res* 1983; 264:277-283.
- 4 - Hahn P. Effect of litter size on plasma cholesterol and insulin and some liver and adipose tissue enzymes in adult rodents. *J Nutr* 1984; 114:1231-1234.
- 5 - Lewis DS, Bertrand HA, McMahan CA, McGill HCJr, Carey KD, Masoro EJ. Prewaning food intake influences the adiposity of young adult baboons. *J Clin Invest* 1986; 78:899-905.
- 6 - Mott GE, Lewis DS, McGill HCJr. Programming of cholesterol metabolism by breast or formula feeding. In: Bock GR, Whelan J., eds. *The Childhood environment and adult disease*. Chichester: Wiley, (CIBA Found Symp 156), 1991:56-76.
- 7 - Dobbing J. Nutritional growth restriction and the nervous system. In: Davison AN, Thompson RHS, eds. *The Molecular Bases of Neurophatology*. London: Edward Arnold, 1981: 221-233.
- 8 - Smart J. Undernutrition, learning and memory: review of experimental studies. In: Taylor TG, Jenkins NK, eds. *Proceedings of XIII International Congress of Nutrition*. London: John Libbey, 1986: 74-78.
- 9 - Grantham-McGregor S. Field studies in early nutrition and later achievement. In: Dobbing J, ed. *Early nutrition and later achievement*. London: Academic Press, 1987: 128-174.
- 10 - Wharton B. Which milk for normal infants? *European Journal of Clinical Nutrition* 1992; 46 (suppl. 1): S27-S32.
- 11 - Walter T., et al. Iron deficiency anaemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Paediatrics* 1989; 84 (i): 7-17.
- 12 - Dallman PR, Siimes MA, Manies EC. Brain iron: persistent deficiency following short-term iron deprivation in the young rat. *Br J Haematol* 1975; 31:209-215.
- 13 - Neuringer M., Conner WE, Lin DS, Barstad L., Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal n. 3 deficiency on retina and brain of rhesus monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4021-4025.
- 14 - Lucas A., Gore SM, Cole TJ, et al. A multicentre trial on the feeding of low birthweight infants: effects of diet on early growth. *Arch Dis Child* 1984; 59:722-730.
- 15 - Lucas A., Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *Br Med J* 1990; 300:837-840.
- 16 - Lucas A., Brooke BA, Baker BA, Bishop N., Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989; 64:902-909.
- 17 - Lucas A., Morley R., Cole TJ, et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet* 1990; 335:1477-1481.
- 18 - Lucas A., Baker BA, Morley RM. Hyperphenylalaninaemia and outcome in intravenously fed preterm neonates. Submitted 1992.

## 2<sup>a</sup> SESSIONE

### 2nd Session

Tavola Rotonda

*Il neonato con insufficienza respiratoria, anossia cerebrale e danno neurologico.*

*Attualità diagnostiche, terapeutiche, prognostiche e assistenza domiciliare.*

Presidenti: **M. Orzalesi**  
**M. Sebastiani**

Coordinatore: **G. Spennati**





## **ATTUALITA' DIAGNOSTICHE NEL NEONATO CON SOFFERENZA ANOSSICO-ISCHEMICO-EMORRAGICA**

RONDINI G., OMETTO A., CECCHNI A. \*, ROGNONE F. §  
*Divisione di Patologia Neonatale e Servizio di Radiodiagnostica\**  
*IRCCS Policlinico San Matteo Pavia.*  
*Servizio di Neuroradiologia Fondazione Medicina del Lavoro § Pavia.*

Che l'ecografia sia attualmente lo strumento di elezione per un primo approccio diagnostico al neonato con patologia anossico-ischemico-emorragica è oramai universalmente noto e accettato.

Tutti ne conosciamo i vantaggi, l'affidabilità e l'accuratezza della diagnosi ed anche i limiti; questi si sono via via ristretti a poche selezionate patologie come l'anossia non grave e in fase acuta, grazie all'enorme sviluppo tecnologico che hanno conosciuto le apparecchiature ecografiche negli ultimi anni.

Un'altra indagine morfologica di estremo interesse si è affacciata all'orizzonte neonatologico negli anni più recenti, la Risonanza Magnetica (RM) ed è del rapporto tra queste due indagini essenzialmente morfologiche, ECO ed RM, che tratteremo, presentando alcuni casi esemplificativi studiati con le due metodiche. Segneremo di volta in volta l'apporto che ogni metodica dà alla comprensione della patologia cerebrale in quest'epoca della vita.

La RM, come è noto, si basa sul fenomeno fisico della "risonanza" degli atomi di idrogeno sottoposti a un campo magnetico, contenuti nelle molecole d'acqua, di cui è ricco il nostro organismo.

L'ecografia invece si basa sulla riflessione che subiscono i fasci di ultrasuoni a contatto della superficie dei tessuti. Due principi fisici quindi completamente diversi ma la cui elaborazione porta all'ottenimento di un'immagine che, sul piano morfologico, si avvicina sorprendentemente a sezioni anatomiche, facilitando il riconoscimento da parte del clinico delle strutture dell'organo studiato, nel nostro caso l'encefalo.

L'interpretazione delle immagini, come è ovvio, deve tener conto del principio fisico di base e non sarà la stessa per i due tipi di immagine ottenute. Come vedremo però, le due tecniche, ECO ed RM, forniscono immagini per molti aspetti confrontabili e spesso sovrapponibili, a volte complementari.

La nostra esperienza è frutto di una proficua e lunga collaborazione iniziata agli esordi dell'ecografia, con i neuroradiologi di Pavia, inizialmente per le correlazioni ECO-TC, negli ultimi anni ECO-RM.

Le nostre riflessioni iniziano con la patologia più frequente nel neonato pretermine, le emorragie intra-periventricolari. Questa diagnosi non trae alcun effettivo vantaggio dalla RM essendo sufficientemente chiara e più agevole per le condizioni del piccolo neonato, in ecografia. In una circostanza molto particolare ci siamo rivolti alla RM. Si trattava di un sospetto di emorragia grave, con

interessamento parenchimale esteso, d'origine prenatale. Il quadro ecografico alla nascita era molto complesso e la presenza di abbondante materiale iperecogeno adeso al plesso corioideo con idrocefalo associato, faceva sospettare in diagnosi differenziale un papilloma del plesso. Due RM successive hanno confermato l'ipotesi di IVH prenatale formulata in ecografia, definendo meglio il grave danno parenchimale diffuso sino agli strati corticali.

Per quanto riguarda l'altra patologia cerebrale tipica del pretermine, la leucomalacia periventricolare, la nostra esperienza ci porta a sottolineare quanto segue:

- in caso di diagnosi ecografica di leucomalacia cistica la RM eseguita precocemente a 40 settimane di età corretta, individua esattamente le stesse aree prive di segnale, senza poter fornire alcuna formazione sul cosiddetto "alone iperecogeno" che spesso circonda nelle fasi iniziali queste lesioni cistiche e nemmeno sulle eventuali aree iperecogene associate. Eseguita invece a 12-25 mesi di età corretta, in uno stadio di avanzata mielinizzazione della sostanza bianca periventricolare, la RM individua i segni tipici della pregressa leucomalacia e cioè: i ventricoli laterali "quadrati", le circonvoluzioni cerebrali più ampie e profonde che di norma, l'ipoplasia nel corpo calloso.

- in caso di diagnosi ecografica di iperecogenicità periventricolare persistente, la RM eseguita a 40 settimane di età corretta spesso non segnala nulla di patologico, mentre il controllo a 12-15 mesi è in grado, per i motivi detti prima, di evidenziare gli esiti della pregressa sofferenza ischemica non cistica e cioè: i ventricoli laterali arrotondati nelle tipiche sedi frontali e trigonali, l'assottigliamento della sostanza bianca periventricolare, l'approfondirsi abnorme delle circonvoluzioni cerebrali che risultano anche più ampie, raramente si arriva alla ipoplasia del corpo calloso.

- nell'anossia del neonato più maturo, che ha superato le 35-36 settimane di età gestazionale, di fronte ai quadri ecografici di iperecogenicità diffusa, la RM non fornisce alcun segno di patologia.

Qualora si evidenzino lesioni poroencefaliche, queste sono ovviamente meglio individuate e definite nella loro estensione e nei loro rapporti con le strutture corticali dalla RM.

A conclusione di questo breve resoconto alle correlazioni ECO-RM nelle diagnosi delle principali patologie anossico-ischemiche-emorragiche del neonato suggeriamo che:

- l'ecografia venga eseguita possibilmente da mani esperte ed interpretata da chi abbia approfondite conoscenze in campo clinico-neurologico neonatale, garanzia quest'ultima di una corretta interpretazione (è vero più che mai l'assunto che si diagnostica ciò che si conosce);

- la RM venga eseguita nel primo mese laddove si abbiano fondati dubbi in ecografia, comunque da neuroradiologi esperti in patologia neonatale ed infantile e con metodica non invasiva (senza anestesia ma solo e non sempre con blanda sedazione farmacologica);

- i controlli RM a 12-15 mesi di età corretta sono molto utili laddove si voglia definire meglio gli esiti di una patologia neonatale.

Comunque, nella grande maggioranza delle evenienze cliniche, la RM non fornisce informazioni diagnostiche risolutive rispetto all'ECO. Il suo ricorso appare, alla luce dell'attuale esperienza, estremamente selettivo (ovviamente anche per esigenze procedurali), e comunque differibile (non si può parlare infatti di una RM neonatale d'urgenza!).

## INSUFFICIENZA RESPIRATORIA NEONATALE: NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI

G. RINALDI

*Patologia e Terapia Intensiva Neonatale USL/FG8*

L'insufficienza Respiratoria (I.R.) è la conseguenza del deterioramento di uno o più meccanismi, polmonari o extrapolmonari, che consentono la normalità dei processi di ossigenazione.

Questi meccanismi, possono essere riassunti schematicamente nelle 4 fasi della Respirazione:

1 - Fase Ventilatoria: comprende l'insieme dei fenomeni che consentono la penetrazione di aria sino agli alveoli polmonari e la sua successiva eliminazione nell'ambiente esterno.

Questa fase può essere compromessa per una serie di condizioni tra cui:

- parete toracica strutturalmente immatura o centri respiratori con incompleto sviluppo funzionale come nel VLBW ovvero depressi per ipossia o per narcosi;
- spazi aerei terminali non completamente sviluppati e vascolarizzati ovvero ostruiti per inalazione di meconio.

2 - Fase Alveolo-Capillare: si caratterizza essenzialmente in due aspetti essenziali:

- la diffusione gassosa attraverso la membrana alveolo-capillare
- la perfusione sanguigna alveolare

Questa fase può essere compromessa per l'alterato rapporto ventilo-perfusorio conseguente ad una alterazione quantitativa o qualitativa di surfattante, per la presenza di eventuali shunt polmonari, e per la possibilità di comparsa di edema interstiziale o di trasudati fibrinosi che comportano un blocco della diffusione alveolo-capillare.

3 - Fase Circolatoria: è rappresentata dal trasporto dell'O<sub>2</sub> dai polmoni ai tessuti da una parte, e dal gas carbonico dai tessuti ai polmoni dall'altra.

Fattori importanti di questa fase sono la Portata Circolatoria, il tasso di Hb ed il numero delle Emazie circolanti.

Inoltre bisogna sottolineare che diminuzioni del pH spostano la curva di dissociazione dell'HbO<sub>2</sub> a Dx, mentre l'ipotermia, per inefficiente termoregolazione, ostacola la cessione di O<sub>2</sub> a livello tissutale.

4 - Fase tissutale: i fenomeni ossido-riduttivi cellulari possono essere deficitari per immaturità dei sistemi enzimatici.



Questa classificazione sottolinea l'importanza di modulare la frequenza respiratoria tenendo bassi sia i valori pressori che i volumi erogati, nel tentativo di ridurre il barotrauma e l'impegno cardiovascolare, sempre presenti in una Ventilazione Convenzionale (IMV/IPPV).

Una estrema conseguenza di questo discorso è rappresentato dall'impiego di "Scambiatori Gassosi" che in circolazione extra-corporea permettono una "messa a riposo" del polmone (ECMO), ovvero dall'impiego di liquidi capaci di veicolare i gas respiratori (Ventilazione liquida).

Per quanto riguarda le tecniche di ventilazione ad alta frequenza (HFV), Barker (1) ha proposto la seguente classificazione:

a - Tecniche che prevedono una fase espiratoria passiva, cioè legata al ritorno elastico del polmone e della parete toracica:

- HFPPV: ventilazione in pressione positiva ad alta frequenza;
- HFJV: ventilazione Jet ad alta frequenza.

b - Tecniche che prevedono una assistenza ventilatoria anche durante la fase espiratoria (i gas vengono "risucchiati" attivamente durante l'espirazione):

- HFFI: interruttore di flusso ad alta frequenza;
- HFOV: ventilazione oscillatoria ad alta frequenza.

Studi policentrici (2,3) hanno dimostrato come la Ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV) sia la più efficace clinicamente, al fine di evitare i danni del barotrauma legati ad una disomogenea distribuzione del Volume Corrente nel polmone specie di un neonato VLBW.

Con la tecnica HFOV viene spostato alternativamente verso l'interno e verso l'esterno dell'albero tracheobronchiale un volume prefissato di gas.

La morfologia dell'onda è di tipo triangolare e si possono raggiungere FR comprese fra i 300 ed i 2400 atti/min. senza determinare un eccessivo aumento della Capacità Funzionale Residua.

Altri studi, però, condotti dalla US National Institutes of Health (4), hanno segnalato come la ventilazione oscillatoria ad alta frequenza aumenta il rischio di emorragie del SNC e di leucomalacia periventricolare.

Necessitano pertanto ulteriori studi per provare la validità della Ventilazione ad alta frequenza rispetto a quella convenzionale.

L'ossigenazione membranosa extra-corporea (ECMO), è stata proposta come metodica alternativa al trattamento ventilatorio nei neonati con alterazioni polmonari.

Questa tecnica, tuttavia non è scevra di rischi anche gravi come le emorragie cerebrali e sistemiche, verosimilmente legati all'uso di anticoagulanti e la frequente trombocitopenia.

Tali rischi evidenziati in studi multicentrici sull'ECMO (5), ne consigliano un'applicazione limitata a ben definite patologie polmonari (Ipertensione Polmonare Persistente, Sindrome da aspirazione di meconio, sepsi, etc.) in neonati a termine, dopo il fallimento della ventilazione convenzionale e di quella ad alta frequenza, essendo i neonati pretermine già di per se esposti ad un alto rischio di emorragia cerebrale.

Del tutto recentemente, è stata descritta la Ventilazione Liquida mediante

Perfluorocarburo su tre neonati di 23-28 settimane di età gestazionale con l'instillazione di circa 15 ml/kg di Perfluorocarburo riscaldato ed ossigenato 2-3 volte al minuto (5 bis).

Sono necessari però, ulteriori studi per confermare la validità terapeutica, sebbene i presupposti teorici siano validi (alta solubilità per l'O<sub>2</sub> e la CO<sub>2</sub>, capacità di ridurre la tensione superficiale, assorbimento in quota minima dai capillari polmonari, possibilità di veicolare surfactant esogeno o di rimuovere meconio inalato).

In ultima analisi bisogna segnalare l'uso dell'Ossido Nitrico (N.O.) nel ridurre l'ipertensione polmonare persistente del neonato; per la sua selettiva azione vasodilatatrice in quei distretti polmonari meglio ventilati, riporta il rapporto ventilo/perfusorio a valori vicino alla norma.

Trials condotti sull'uso di N.O. hanno dato risultati incoraggianti, anche se necessitano ulteriori studi per la messa a punto di un sistema di erogazione sicuro e stabile per via della istotossicità intrinseca del gas e la capacità di formare composti tossici in presenza di O<sub>2</sub> ed H<sub>2</sub>O.

## **Il surfattante**

L'approccio bio-molecolare con il Surfattante, prevede un suo impiego con un duplice scopo (6,7):

1) *profilattico*, subito dopo la nascita, nei neonati prematuri a rischio di RDS, generalmente con EG <30 settimane, con la finalità di ridurre tra l'altro anche il barotrauma generato dalla ventilazione artificiale; il surfattante potrebbe distribuirsi in maniera più omogenea quando somministrato immediatamente alla nascita in polmoni ancora pieni di liquido;

2) *curativo* dell'RDS in atto; offre il vantaggio di trattare solo neonati con segni clinici di RDS, eliminando così il rischio potenziale di utilizzo in neonati che non hanno un deficit di surfattante e che non riceverebbero beneficio della terapia.

Le preparazioni di surfattante utilizzate sull'uomo sono: a) surfattanti sintetici; b) surfattanti di estrazione naturale; c) surfattanti di estrazione naturale, modificati.

Nelle Tabb. 1 e 2 sono riportati rispettivamente i risultati degli studi randomizzati e controllati con i surfattanti sintetici e con quelli naturali, modificati e non, pubblicati in letteratura (8,9).

**Tab. 1 - Studi randomizzati e controllati con surfactant sintetici.**

Surfactant	Formulazione	Strategia di trattamento	N.di studi	Risultato (n. di studi)
Artificial Lung Expanding Compound	DPPC/PG* (polvere)	Prevenzione	1	Non miglioramenti
		Terapia	1	Non miglioramenti
Exosurf Neonatal	DPPC/PG (in fisiologia) DPPC esadecanolo Tiloxapolo	Prevenzione	1	↓ Moralià
		Prevenzione	3	↓ Pneumotorace (1) ↓ Mortalià (1) ↓ BPD/mortalià (1)
		Terapia	4	↓ Pneumotorace (3) ↓ Emorragia intraventricolare (1) ↓ BPD (2) ↓ Mortalià (2) ↓ BPD/mortalià (3)
* DPPC = dipalmitoilfosfatidilcolina; PG = fosfatidilglicerolo; BPD = bronchopulmonary dysplasia = displasia broncopolmonare.				

**Tab. 2 - Studi randomizzati e controllati con surfactant di estrazione naturale (modificati o non modificati)**

Surfactant		Strategia di trattamento	N.di studi	Risultato (n. di studi)
Surfactant di estrazione natur.	Surfactant estratto da polmone di vitello	Prevenzione	5	↓ Pneumotorace (3) ↓ Emorragia intraventr. ↓ Mortalià (1) ↓ BPD/mortalià (1)
		Terapia	1	↓ BPD/mortalià
	Surfactant da liquido amniotico umano	Prevenzione	1	↓ Pneumotorace ↓ Mortalià ↓ BPD/mortalià
		Terapia	2	↓ Pneumotorace (2) ↓ Mortalià (1) ↓ BPD/mortalià (1)
	Curosurf (estratto da polmone di maiale)	Terapia	1	↓ Pneumotorace ↓ Mortalià ↓ BPD/mortalià
Surfactant di estraz. naturale modificato	Surfactant - TA	Terapia	4	↓ Pneumotorace ↓ Emorragia intraventr. ↓ Mortalià ↓ BPD/ mortalià
		Prevenzione	2	↑ PDA* ↓ Pneumotorace (2) ↑ PDA (1) ↑ NEC (1) ↓ Mortalià (1)
	Survanta	Terapia	2	↑ Sepsi (1) ↓ Pneumotorace (1) ↑ NEC (1)
* BPD bronchopulmonary dysplasia = displasia broncopolmonare; PDA, patent ductus arteriosus = pervietà del dotto arterioso. NEC, necrotizing enterocolitis - enterocolite necrotizzante.				



Anche il nostro Centro ha avuto modo di partecipare dal 1988 ad un programma di trials di valutazione della efficacia di un surfattante suppletivo naturale, non modificato, di origine suina (Curosurf) (10).

Uno dei trials, in corso di stampa, relativo ad uno studio multicentrico, controllato, randomizzato, di 27 Centri TIN europei, noto come "*early v/s late treatment*", ha interessato 182 neonati prematuri (EG media < 30 settimane) con RDS, che necessitavano di ventilazione meccanica con una FiO<sub>2</sub> compresa fra 0.4 e 0.59; sono stati assegnati, con randomizzazione a 2-24 ore di vita, ad un gruppo trattato precocemente (*early treatment*) con una dose di Curosurf di 200 mg/kg, oppure ad un gruppo controllo che ha ricevuto surfattante solo se necessitava di una FiO<sub>2</sub> >= 0.6 (*late treatment*). L'età al trattamento era compresa fra 2-48 ore di vita (11, 12).

I risultati più significativi riscontrati nello studio multicentrico sono:

1) i neonati trattati "*early*" hanno una mortalità del 9,3% comparata al 22,9% dei pazienti controllo ( $p < 0.05$ );

2) c'è una proporzione significativamente più bassa di IVH di III-IV° grado nel gruppo trattato "*early*" (7% v/s 17,9% -  $p < 0.05$ );

3) la sopravvivenza senza BPD è significativamente più alta del gruppo trattato "*early*" (82,3% v/s 66,3% -  $p < 0.05$ ).

Anche per la nostra esperienza, relativa a 29 casi dei 182 neonati dello studio (15,9% della casistica), ci sentiamo di affermare che il surfattante, somministrato quando l'RDS è meno avanzato e le richieste di O<sub>2</sub> sono più basse, migliora gli scambi gassosi e permette più basse concentrazioni di O<sub>2</sub> e più bassi picchi di PaO<sub>2</sub>, dopo il trattamento, suggerendo un'azione più fisiologica; inoltre favorisce una riduzione della mortalità, e riduce il rischio di sviluppare una grave IHV e la displasia broncopulmonare (12, 13, 14).

### **Aspetti neurologici: nuovi approcci terapeutici**

Nonostante i progressi tecnici di monitoraggio pre- ed intrapartum per riconoscere un feto a rischio, l'asfissia perinatale (3-5/1000 dei neonati a termine) (15), rappresenta la causa più comune di handicap neurologico.

L'**Encefalopatia Neonatale (NE)** è infatti una sindrome caratterizzata clinicamente da alterata funzione neurologica nei primi giorni di vita del neonato a termine; è detta anche Encefalopatia Ipossico-Ischemica (HIE) o Encefalopatia Post-Asfittica perché associata ad un evento ipossico e/o ischemico alla nascita. Tuttavia un neonato severamente asfittico alla nascita può presentare un outcome neurologico normale. Pertanto è difficile quantificare l'evoluzione del danno asfittico in corso di NE, diversamente dagli animali da esperimenti (16).

Tale difficoltà si incontra anche nella selezione in tempi brevi (1-2 ore) di quei neonati ad alto rischio per l'encefalopatia neonatale da sottoporre eventualmente a trattamento. Per quest'ultimo aspetto non esiste un orientamento razionale, ed in genere i neonatologi hanno un atteggiamento conservativo come risulta da uno studio condotto su 72 U.T.I.N. coordinato dall'Università di Michigan (17).

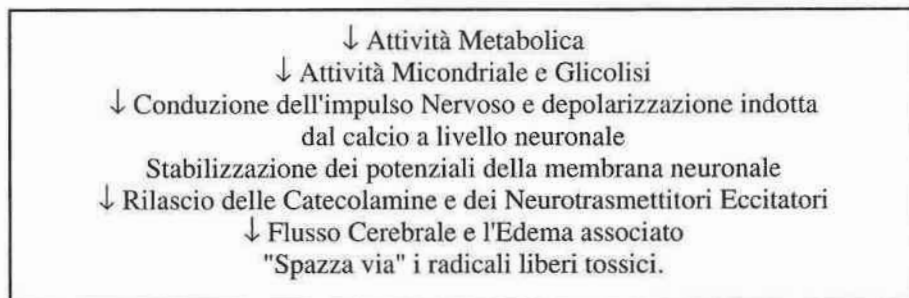
Attualmente accanto ai farmaci tradizionalmente usati, ve ne sono di più

recenti che sebbene dotati di notevole efficacia sugli animali da esperimento, sembrano tuttavia, non privi di rischi per il neonato (18, 19).

### **Barbiturici**

Nonostante gli studi iniziali promettenti (20, 21), l'effetto neuro-protettivo dei barbiturici nei confronti dell'insulto ipossico-ischemico rimane controverso.

#### Meccanismo d'azione



L'unico trial prospettico randomizzato è quello di Goteborg (22) su 32 neonati a termine, asfittici gravi con distress perinatale, acidosi grave e necessità di ventilazione meccanica, dove fu utilizzato lo schema posologico di una dose di 15 mg/kg in 30 min., seguita da una seconda dose, dopo 2 ore, sempre di 15 mg/kg.

Non è stata trovata alcuna differenza fra i 2 gruppi per quanto riguarda il controllo e la durata delle convulsioni, la mortalità e la prognosi neurologica a 12 mesi di vita. Da sottolineare nel gruppo trattato 14/17 neonati presentarono ipotensione.

### **Antiedemigeni: steroidi e diuretici osmotici**

Le strategie per controllare l'edema cerebrale, che si accompagna all'insulto ipossico-ischemico, sono limitate e la loro efficacia non è sempre dimostrabile.

Di sicuro è importante ridurre il sovraccarico di liquidi per prevenire un ulteriore aumento dell'edema cerebrale, anche perché il neonato asfittico può presentare una inappropriata secrezione di ADH con idro-ritenzione (23, 24).

#### *I - Steroidi*

Studi sperimentali non hanno dimostrato l'utilità da parte degli steroidi nella riduzione dell'edema nè un miglioramento della prognosi neurologica (25, 26).

Ratti neonati, trattati ad alte dosi hanno dimostrato un aumento della mortalità rispetto a quelli trattati a basse dosi o non trattati (27).

Due sono gli studi che riguardano l'uso degli steroidi nei neonati asfittici umani:

a) studio non randomizzato di Levene ed Ewans (28) riguardante 7/10 neonati asfittici, trattati con desametazone alla dose di 4 mg. e v.; nei soggetti trattati si è

evidenziata una riduzione significativa, anche se temporanea, della pressione intracranica cerebrale con un effetto collaterale importante dato dalla diminuzione della perfusione cerebrale;

b) studio di Svenningsen (29) dove i neonati asfittici ricevettero oltre al betametasone anche il barbiturico e la furosemide; nei neonati trattati si è evidenziata una prognosi migliore da riportare però, più che altro, alla associazione farmacologica attuata.

## *2 - Mannitolo*

E' un agente osmotico che riduce l'edema citotossico, migliora il flusso a livello del microcircolo cerebrale, ed è potente "spazzino" dei radicali liberi tossici (30,31).

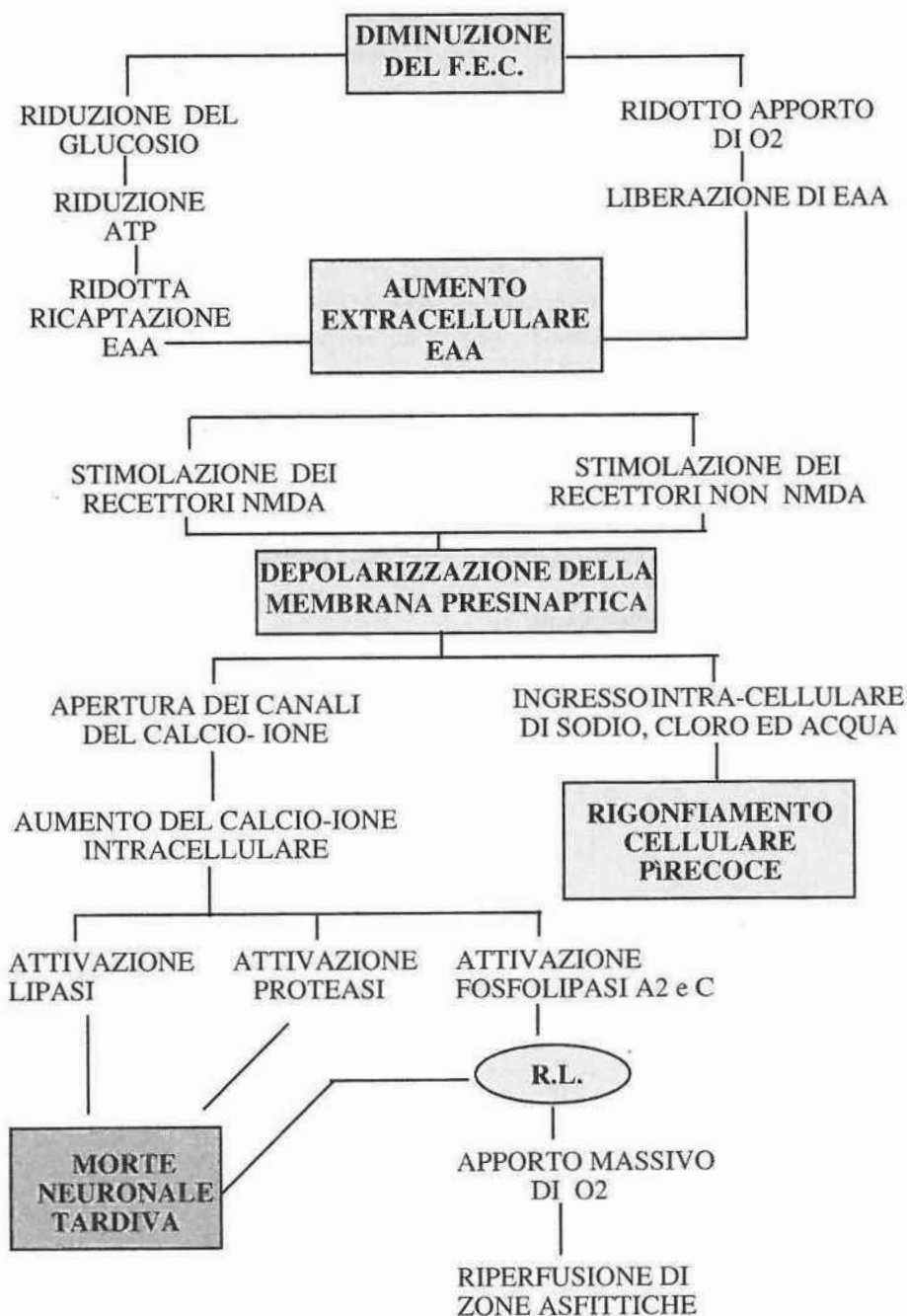
Lo studio di Marchal (32) riporta l'uso del Mannitolo (1 gr/kg per 4 dosi ogni 8 ore) in 225 neonati asfittici con E.G. > 38 settimane; è presente una minore incidenza di mortalità e di sequele neurologiche nel gruppo trattato precocemente. Da sottolineare, tuttavia, che si tratta di un gruppo eterogeneo, non randomizzato e con un criterio di entrata nello studio di definizione non uniforme di asfissia.

Pertanto l'uso precoce di mannitolo necessita di ulteriori studi più approfonditi.

## **Nuove prospettive terapeutiche**

Accanto ai farmaci "tradizionali", in rapporto agli eventi patogenetici che si verificano durante e dopo l'insulto cerebrale ipossico-ischemico, recentemente vengono prospettati nuovi trattamenti farmacologici, ancora oggetto di studio su modelli animali o su soggetti umani adulti.

A tale proposito è necessario premettere alcune considerazioni di ordine patogenetico (Tab. 3).



**TAB. 3 - Patogenesi del Danno Neuronale (da Gressens et al. modificata)**

La principale alterazione della cellula nervosa, in corso di HIE, è causata dal deficit di O<sub>2</sub>, con ripercussione sul metabolismo energetico: diminuzione del glucosio cerebrale e di ATP. Inoltre gli Amminoacidi eccitatori (EAA) a livello sinaptico, ed in particolare il glutammato, oltre ad avere un ruolo determinante nella stabilizzazione sinaptica e quindi nella neurotrasmissione eccitatoria, hanno un effetto tossico quanto si accumulano al di fuori delle cellule (33).

Pertanto, con la riduzione del flusso ematico cerebrale abbiamo una diminuzione di O<sub>2</sub> e di glucosio disponibile per i neuroni, ma anche aumentata liberazione di EAA e deficit, meccanismo ATP - dipendente, nella loro ricaptazione cellulare.

Esistono 4 tipi di recettori degli EAA (NMDA, Quisqualato, Kainato e LAP4).

L'azione tossica del glutammato si esplica attraverso 2 meccanismi (34):

1) l'aumento degli EAA stimola in misura eccessiva i recettori "non NMDA", che depolarizzano la membrana neuronale con conseguente ingresso di Na, Cl, ed H<sub>2</sub>O nel compartimento cellulare e rigonfiamento cellulare precoce, che porterebbe alla **Morte Neuronale immediata**;

2) la stimolazione dei recettori NMDA determina una depolarizzazione della membrana neuronale con un aumento dell'ingresso del Ca, essendo il recettore NMDA accoppiato ad un canale ionico del Ca. Questo meccanismo è più importante rispetto al primo. L'accumulo intracellulare di Ca-ione ha un effetto neurotossico con disfunzione mitocondriale ed attivazione di alcune lipasi, proteasi e fosfolipasi. Queste ultime (fosfolipasi A e C), attivate, degradano i fosfolipidi di membrana con formazione di Ac. Arachidonico e Radicali Liberi. Le conseguenze metaboliche dovute all'accumulo di Ca-ione intracellulare portano alla **Morte Neuronale Tardiva**.

Valutando quindi il meccanismo patogenetico del danno neuronale, s'intravedono i seguenti punti d'intervento terapeutico:

- 1 - Antagonisti dei recettori degli EAA
- 2 - Calcio regolatori
- 3 - Inibitori dei Radicali Liberi.

### ***1 - Antagonisti dei recettori EAA.***

Esistono 2 classi di antagonisti distinguibili in Competitivi e Non Competitivi.

Nel gruppo dei Competitivi rientrano il Kinurenato, l'APV e l'APH di efficacia limitata per la relativa impermeabilità da essi da parte della barriera emato-encefalica, il CGS 19755 ed il CPP, antagonisti più efficaci anche a piccole dosi (35).

Nel gruppo dei Non Competitivi abbiamo il MK801 (il più studiato) (36), la Ketamina, il PCP, il Dextrorfanone e il Dextrometorfano (i più efficaci) (37).

Esistono molti studi su animali comprovanti l'efficacia degli antagonisti dei recettori EAA, nel prevenire il danno neuronale e nel migliorare l'outcome neurologico nei soggetti trattati rispetto a quelli non trattati anche se altri studi non sembrano comprovare uniformemente l'efficacia di alcuni antagonisti (MK80: efficace sul giribellino e non sul ratto; antagonisti NMDA incapaci di proteggere il cervello in maniera globale) (38,39).

Alcuni degli antagonisti non competitivi, già utilizzati in altre patologie umane, (dextrorfano, dextrometorfano, Ketamina) forse si prestano meglio a più approfonditi trial clinici.

## **2 - Calcio Regolatori**

Visti gli effetti tossici che conseguono alle elevate concentrazioni di calcio intracellulare appare evidente l'interesse verso quei farmaci in grado di bloccare i canali cellulari per i calcio-ioni. (40)

Attualmente da ricerche sperimentali, la Flunarizina e la Nimodipina, sono risultati efficaci nel pretrattamento del danno ipossico-ischemico nell'animale, mentre sono in corso studi per valutarne l'efficacia della loro somministrazione dopo l'evento ipossico-ischemico (41,42).

## **3 - Inibitori dei radicali liberi e scavangers ("spazzini").**

I radicali liberi (RL) sono prodotti nei mitocondri (durante e dopo l'insulto ipossico-ischemico) quando la Citocromo-ossidasi non è completamente saturata con l'O<sub>2</sub> e derivano dalla sintesi di Prostaglandine a partire dall'Ac. Arachidonico e dal metabolismo dell'Ipoxantina ed Ac. Urico (43,44).

La somministrazione di inibitori della formazione del RL. (Allopurinolo, Indometacina ed inibitore della Xantinossidasi) sembra ridurre l'estensione del danno ipossico-ischemico (45,46).

Palmer (47) ha dimostrato l'efficacia del pretrattamento con allopurinolo nei ratti immaturi asfissati, rispetto ai non trattati (riduzione dell'edema cerebrale e minore severità a lungo termine delle anomalie neurologiche).

Oltre agli inibitori, anche gli Scavangers dei RL dell'O<sub>2</sub>, sia gli enzimi (SOD, Endoperossidasi e Catalasi) che i farmaci con proprietà di Scavangers (Desferoxamina, Vit. E, Mannitolo, Barbiturici, Vit. C, Dimetil-sulfossido) potrebbero risultare utili soprattutto nella fase di riperfusione; tuttavia il ruolo dei RL non è univoco.

L'utilità di queste sostanze che diminuiscono i RL (sia gli scavangers che gli agenti bloccanti) resta ancora da provare (48, 49).

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1 - Barker G.A.:  
High frequency ventilation: a review  
Anesthesie Pediatrique p. 401 Arnette, Paris 1988.
- 2 - Clark R.H., Gerstmann D.R., Null D.M.:  
Prospective randomized comparison of High-Frequency Oscillatory and Conventional Ventilation in Respiratory Distress Syndrome.  
Pediatrics 1992; 89:3 - 12.
- 3 - Frantz I.D., Wethammer J., Stark A.R.:

- High-frequency ventilation in premature infants with lung disease: Adequate gas exchange at low tracheal pressure.  
*Pediatrics* 1983; 71: 483-488.
- 4 - The Hifi Study Group.  
 High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants.  
*New Engl J Med* 1989; 320:88-93.
- 5 - O' Rourke P.P., Crone R.W., Cornell R.G. ed al.:  
 Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A prospective randomized study.  
*Pediatrics* 1989; 84:957-963.
- 5 bis -  
 Greenspan J.S., Wolfson M.R., Rubenstein S.D. ed al.:  
 Liquid ventilation of human preterm neonates.  
*J. Pediatr.* 1990; 1:106-111.
- 6 - Berry D.D.:  
 Neonatology in the 1990's: Surfactant replacement therapy becomes a reality.  
*Clinics Pediatrics* 1991; 30:167-172.
- 7 - Claris O., Salle B.L.:  
 Surfactants: from biology to therapy.  
*Pediatric* 1990; 45: 653-655.
- 8 - Morley C.J.:  
 Surfactant treatment for premature babies - a review of clinical trials.  
*Arch Dis Child* 1991; 66:445-450.
- 9 - Soll. R.F.:  
 1) Prophylactic administration of synthetic surfactant;  
 2) Prophylactic administration of natural surfactant extract;  
 3) Synthetic surfactant extract treatment of RDS;  
 4) Natural surfactant extract treatment of RDS.  
*Oxford Database of Perinatal Trials*, 27.01.1990.
- 10 - 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. ed.: "Basic Research on Lung Surfactant" Progress in Respiration Research, Basel, Karger, 1989; 25:237-246.
- 11 - Bevilacqua G., ed al. e Collaborative European Multicenter Study Group:  
 Controlled Multicentre Trial of early treatment with porcine natural surfactant for moderately severe neonatal respiratory distress syndrome.  
*J Perin Med* 1992 (in press).

- 12 - Magaldi R., Rinaldi G., Di Gianni A.M., ed al:  
 Il Surfactant  
 Atti 1° Corso Teorico-Pratico Residenziale di Neonatologia.  
 Foggia 28 settembre/1° ottobre 1992, pagg. 27-54.
- 13 - Rinaldi G., Magaldi R., Gallo G. ed al.:  
 Surfactant naturale suino (Curosurf) nell'RDS neonatale: l'esperienza della terapia intensiva neonatale di Foggia.  
 Riv Ital Pediatr (I.J.P.) 1991; 17/4 suppl: 136-137.
- 14 - Rinaldi G., Magaldi R.:  
 Trattamento dell'RDS con Curosurf in prematuri ricoverati nella UTIN dell'USL FG/8 di Foggia - periodo ottobre 1988/ febbraio 1990.  
 Ross Conference on Pediatrics Research: "Il neonato con peso alla nascita estremamente basso".  
 Saturnia 22-23 ottobre 1990 (in prss).
- 15 - Mac Donald H.M., Mullegran J.C., Allen A.C. ed al.:  
 Neonatal Asphyxia: relationship of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38405 consecutive deliveries.  
 J Pediatr 1980; 96:898-902.
- 16 - Karin Nelson, Alan Leviton:  
 How much of Neonatal Encefalopathy in due to birth asphyxia?  
 AJDC 1991; 145:1325-1331.
- 17 - Donn S.M., Goldstein G.W., Schork A.:  
 Asphyxia neonatorum: a national survey of management pratics.  
 Pediatr Res 1986; 20: 461 (abstract).
- 18 - Hattori M., Morin A.M., Schwartz P.H., ed al.:  
 Post-hypoxic treatment with MK801 reduces hypoxic-ischemic damage in the neonatal rat.  
 Neurology 1989; 39: 713-718.
- 19 - McDonald J.W., Johnston M.V.:  
 Physiological and pathophysiological roles of excitatory aminoacids during central nervous system development.  
 Brain Res Rev. 1990; 15:41-70.
- 20 - Bleyher A., Nemoto A., Safar P., ed al:  
 Thiopental amelioration of brain damage after global ischemia in monkeys.  
 Anesthesiology 1978; 49: 390-398.
- 21 - Campbell A., Milligan J., Talver N.:  
 The effect of pretreatment with pentobarbital, meferidine, or hyperbaric oxigen on the response to anoxia and resuscitation in newborn rabbits.  
 J Pediatr 1968; 72:518-527.
- 22 - Goldberg R., Moscoso P., Bayer C., ed al:



- Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial.  
J Pediatr 1986; 109: 851-856.
- 23 - Kaplan S.L., Feigin R.D.:  
Inappropriate secretion of antidiuretic hormone complicating neonatal hypoxic ischemic encephalopathy.  
J Pediatr 1978; 92: 431-433.
- 24 - Speer M.E., Gorman W.A., Kaplan S.L., ed al:  
Elevation of plasma concentrations of arginine vasopressine following perinatal asphyxia.  
Acta Paediatr Scand 1984; 73: 610-614.
- 25 - Donley R.F., Sundt T.M.:  
The effect of dexamethasone on the edema of focal cerebral ischemia. Stroke 1973; 4: 148-155.
- 26 - Fishman R.A.:  
Steroids in the treatment of brain edema.  
New Engl J Med 1982; 306: 359-360.
- 27 - Altman D.I., Young R.S., Yagel S.K.:  
Effects of dexamethasone in hypoxic ischemic brain injury in the neonatal rat.  
Biol Neonate 1984; 46: 149-156
- 28 - Levene M., Evans D.:  
Medical managements of raised intracranical pressure after severe birth asphyxia.  
Arch Dis Child 1985; 60:12-6.
- 29 - Svenningsen N., Blennow G., Lindroth M., ed al:  
Brain-oriented intensive care treatment in severe neonatal asphyxia.  
Arch Dis Child 1982; 57:176-183.
- 30 - Crowell R.M., Olsonn Y.:  
Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in the monkey: modification by treatment.  
Neurology 1972; 22: 500 - 504.
- 31 - Chemtob S., Laudignon N., Aranda J.:  
Drug therapy in hypoxic ischemic cerebral insults and intraventricular hemorrhage of the newborn.  
Clin Perinatol 1987; 14:817 - 842.
- 32 - Marchal C., Costagiola P., Leveae P. ed al.:  
Traitement de la souffrance cerebrale neonatale d'origine anoxique par le mannitol.  
Revue de Pediatre 1974; 9: 581-589.
- 33 - Clark G.D.:  
Role of excitatory aminoacids in brain injury caused by hypoxia-ischemia, status epilepticus, and hypoglycemia.

Clin Perinatol 1989; 16: 459-474.

- 34 - Hill A.:  
Current concepts of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term newborn.  
Ped Neurol 1991; 7:317-325.
- 35 - Andine P., Lehmann A., Ellren K., ed al:  
The excitatory aminoacids antagonist kynurenic acid administred after hypoxic-ischemia in neonatal rats offers neuroprotection.  
Neurosci Lett 1988; 90: 208.
- 36 - Stevens M.K., Yaksh T.L.:  
Systematic studies on the effects of the NMDA receptor antagonist MK801 on cerebral blood flow and responsivity, EEG, and blood-brain barrier following complete reversible cerebral ischemia.  
J Cereb Blood Flow 1990; 10: 77-88.
- 37 - George C.P., Goldberg M.P., Choi D.W., ed al.:  
Dextromethorphan reduces neocortical damage in vivo.  
Brain Res 1988; 440: 375.
- 38 - Albers G.W., Goldberg M.P., Dennis W.:  
N-Methyl-D-Aspartate antagonist: ready for clinical trial in brain ischemia?  
Ann Neurol 1989; 25:398-403.
- 39 - Plum F., Sliuka A., Block G., ed al.:  
Selective post-ischemic vulnerability in the brain: thrombolytic - engendered hemorrhage and synaptic-induced stratal hippocampal degeneration.  
In: Krieglstein J. ed.: "Pharmacology of cerebral ischemia" - Amsterdam, Elsevier 1986; 13-21.
- 40 - Gunn H.J., Mydlar T., Bennet L., ed al.:  
The neuroprotective action of calcium channel antagonist, flunarizine, in the infant rat.  
Pediatri res 1989; 25: 573-576.
- 41 - Meyer F.B., Anderson R.E., Yaksh T.L., ed al.:  
Effect of nimadifine on intracellular brain pH, cortical blood flow, and EEG in experimental focal cerebral ischemia.  
J Neurosurg 1986; 64: 617-626.
- 42 - Levene M.I., Gibson N., Fenton A., ad al.:  
The use of a calcium-channel blocker, Nicardipine, for severely asphyxiated newborn infant.  
Dev Med Child Neurol 1990; 32: 567-574.
- 43 - McCord J.M.:  
Oxigen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury.  
N Engl J Med 1985; 312: 159-163.
- 44 - Saugstad O.D.:  
Oxigen toxicity in the neonatal period.

Acta Paediatr Scand 1990; 79: 881-882.

- 45 - Rosemberg A.A., Murdaugh E., White C.W.:  
The role of oxygen free radicals in past asphyxia cerebral hypoperfusion in newborn lambs.  
Pediatr Res 1989; 26: 215-219.
- 46 - Martz D., Rayos G., Schielje G.P., ed al:  
Allopurinol and dimethylthiourea reduce brain infarctions following middle cerebral artery occlusion in rats.  
Stroke 1984; 20: 488-494.
- 47 - Palmer C., Vannucci R.C., Towfighi J.:  
Reduction of perinatal hypoxic-ischemic brain damage with allopurinol.  
Pediatr Res 1990; 27: 332-336.
- 48 - Aizenman E., Martnett K.A., Reynolds I.J.:  
Oxygen free radicals regulate NMDA receptor function via a redox modulatory site.  
Neuron 1990; 5: 841-846.
- 49 - Cohen M.V.:  
Free radicals in ischemic and reperfusion myocardial injury: is this the time for clinical trials?  
Am Intern Med. 1989; 111: 918-931.

## LA GESTIONE A DOMICILIO DELLE PATOLOGIE NEONATALI IN FASE CRONICA

U. DIMITA - O. DANHAIVE

*Divisione di neonatologia e pediatria  
Ospedale Buccheri La Ferla - Fatebenefratelli, Palermo*

La neonatologia è un settore altamente specializzato della pediatria, legato, più che ad una determinata età, alla fase di transizione tra vita fetale ed extrauterina, ed alle patologie associate. Quindi il suo campo di applicazione si estende all'insieme dei sistemi fisiologici. I pazienti presentano una grande diversità sia sul piano staturico-ponderale, sia di età gestazionale e quindi di maturità, sia come tipo di patologie. Affrontando delle situazioni a volte estreme, il neonatologo gestisce delle patologie multisistemiche e complesse, il cui decorso si estende nel tempo, certe volte decisamente verso l'età pediatrica, e le cui conseguenze possono essere definitive. Dopo essersi spesso posizionato nell'ultimo decennio al centro dell'assistenza in fase acuta, integrando alla patologia la rianimazione e la terapia intensiva, il neonatologo oggi tende a caricarsi sempre di più degli aspetti cronici e sequenziali delle patologie incontrate alla nascita. In effetti, dopo esser stato il medico-protagonista durante il periodo di ricovero del bambino, egli si trova in ottima posizione per svolgere un ruolo di coordinatore fra gli interventi ulteriori, a volte numerosi. Così non sostituisce il pediatra di base, però assicura la continuità dell'assistenza iniziata nel periodo perinatale. Questo legame particolare col bambino e la sua famiglia intrecciato durante il periodo ospedaliero, attraverso il rapporto personale, influisce sulla qualità dell'assistenza stessa. I genitori percepiscono il centro di neonatologia come un riferimento perpetuo, e vivono questo tipo di rapporto con il medico come uno stimolo alle proprie capacità e responsabilità. L'educazione dei genitori ed assumere determinati aspetti della terapia e della sorveglianza consente di affrancarli nel loro rapporto con il bambino patologico, di alleviare alcuni compiti infermieristici, e, infine, di ridurre alcune degenze e di favorire l'inserimento in ambiente domiciliare.

### **Aspetti cronici delle patologie neonatali.**

#### **Approccio sistemico.**

La displasia broncopolmonare (BPD) costituisce spesso il prezzo della sopravvivenza di prematuri di peso ed età sempre più bassi (1). In età pediatrica, tali pazienti possono presentare una capacità funzionale polmonare ed una compliance ridotte, una resistenza delle vie aeree aumentata, alterazioni degli scambi gassosi, anomalie della regolazione del centro del respiro, un lavoro respiratorio aumentato. Sono quindi più vulnerabili alle infezioni respiratorie, particolarmente quelle virali, e più spesso ricoverati.

Inoltre l'ipossiemia cronica induce in alcuni casi ipertensione polmonare, che

peggiora notevolmente la prognosi della malattia. L'alimentazione è spesso problematica, con fabbisogni energetici elevati e scarsa crescita (2). Il reflusso gastroesofageo è più frequente in tali pazienti. Il follow-up a lungo termine dei prematuri dimostra che i parametri di funzione respiratoria rimangono patologici anche fino a 9 anni, con una tendenza lenta al miglioramento (3). La mortalità in casi di BPD tocca principalmente la prima infanzia. Man mano che il bambino diventa autonomo, i genitori sono coinvolti nelle varie cure ed educati a percepire i fenomeni patologici. Dopo la dimissione, diversi controlli clinici, biologici e di SaO<sub>2</sub> sono programmati, ed eventuali consulenze esterne (cardiologiche, oftalmologiche, gastroenterologiche, ...) vengono realizzate. Il centro di neonatologia rimane il punto di riferimento al quale i genitori si rivolgono in qualsiasi momento per un consiglio telefonico, una consulenza, o un ricovero.

Le apnee sono un fenomeno di incidenza elevata in un reparto di neonatologia. Sono classicamente divise in due categorie, centrali e ostruttive; nella realtà in numero non indifferente di casi presentano dei fenomeni ambigui qualificati "misti", oppure una alternanza di diversi tipi.

L'apnea di tipo centrale consiste in una pausa nella genesi degli influssi respiratori del centro respiratorio, al livello bulbo-protuberenziale. L'imaturità di quel centro determina una risposta di tipo fetale all'ipossiemia ed all'ipercapnia, inducendo arresto dell'attività motoria (inclusa quella respiratoria) e bradicardia. Le apnee di tipo ostruttivo risultano sia da ostacoli meccanici (anomalie anatomiche, lesioni delle vie aeree congenite o acquisite), o funzionali (ipotonia faringolaringee, laringospasmo da reflusso, broncospasmo da iperreattività, da inalazione...). Vari fattori favoriscono le apnee: l'anemia, l'ipossiemia, l'acidosi, i riflessi vagali, la distensione addominale, il dolore, lo stress. La conoscenza di tali fenomeni è fondamentale a livello individuale. L'osservazione clinica, il monitoraggio cardio-respiratorio e della SaO<sub>2</sub> in continuo, eventualmente accoppiato alla misura transcutanea della pressione capillare in O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> (Ptc O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>), indagini complementari (PHmetria esofagea, ecografie e radiografie digestive, ...) consentono di individuare il rischio effettivo e valutare le terapie. Le tecniche di poligrafia rappresentano un progresso notevole per identificare le apnee. Tali sistemi, una volta automatizzati, presentano però il rischio di generalizzare e "normalizzare" una patologia eminentemente personale, nella sua dinamica e nei suoi rischi.

Il reflusso gastroesofageo patologico si incontra nel 10% dei bambini sani nati a termine. Le conseguenze sono variabili, da semplici disturbi digestivi aspecifici ad esofagiti, laringospasmi, apnee ostruttive, inalazioni, infezioni respiratorie ricorrenti, allergia respiratoria, intolleranza al latte vaccino, ed altre. L'incidenza del reflusso del prematuro è singolarmente superiore. Le norme di PHmetria non sono ancora stabilite per i bambini di piccolo peso. Il reflusso gastroesofageo necessita di terapie farmacologiche, posturali, nonché indagini iterative. Le situazioni di scarsa alimentazione, spesso incontrate con i problemi neurologici (4), respiratori, o di prematurità e di ritardo di crescita (5), vengono spesso affrontate in reparto con tecniche di gavage, nonché utilizzazione di nutrienti particolari (6). Tali situazioni, che possono prolungare alcune degenze, possono essere gestite a casa dopo

esercitazione dei genitori in reparto. Le patologie da intervento chirurgico, come l'enterocolite necrotizzante e le sue conseguenze a lungo termine sono da considerare nella stessa maniera.

Le patologie neurosensoriali, come quelle dell'udito e della vista vanno sicuramente gestite a domicilio con il coordinamento terapeutico del neonatologo.

I grandi prematuri (< 32 settimane) e gli VLBW presentano un'incidenza alta di lesioni acquisite dell'encefalo, associate agli eventi della fase acuta (7). Una prima categoria è quella delle emorragie, con un'incidenza intorno al 40%. L'estensione verso le cavità ventricolari, se limitata, non peggiora la prognosi per se, però rappresenta un rischio di idrocefalia; le emorragie intraparenchimali creano danni definitivi alla sostanza bianca, con costante traduzione clinica. La seconda categoria è quella delle lesioni ischemiche, costituite all'80% nei primi giorni di vita, e che si evidenziano a distanza di settimane all'ecografia transfontanellare. Tali lesioni, che hanno una incidenza intorno al 10%, danno quasi costantemente anomalie motorie, a volte con handicap intellettuale.

Le conseguenze a livello nervoso dell'asfissia perinatale sono varie, a volte silenziose, a volte convulsioni, a volte deficit focali, motori o sensoriali (amaurosi, sordità), ritardo psicomotorio o handicap generalizzato (di o tetraplegia spastica). Inoltre tali bambini dimostrano spesso patologie associate sul piano digestivo (incoordinazioni orofaringee, reflusso gastroesofageo, disfunzioni gastrointestinali, stipsi.....), polmonari (broncopneumopatie da inalazione, ipersecrezione delle vie aeree, asma, paralisi diaframmatiche o toraciche,...), urinarie (danni sequenziali corticali, uropatie ostruttive,...) e altri.

I confini sempre più bassi della prematurità, e la mortalità diminuita hanno per conseguenza di aumentare la popolazione di ex-prematuri sopravvissuti (8). In linea generale, i bambini più esposti a danni cerebrali permanenti sono quelli sotto un chilo (VLBW). I progressi in termini di qualità della vita riportati dai centri di riferimento non si sono tradotti finora in una riduzione globale degli handicap. Non solo la sopravvivenza ma anche la qualità della vita futura e le prestazioni intellettuali sono determinate dalla qualità dell'assistenza in fase acuta (9).

Le paralisi e la spasticità vengono trattate in prima linea dal fisioterapista. Il coinvolgimento dei genitori è indispensabile. L'intensità dello stimolo motorio e psichico condiziona in gran parte il grado di recupero dei deficit, attraverso i meccanismi di plasticità cerebrale. Alcuni casi possono avere beneficio da farmaci contro la spasticità (10).

Le convulsioni sono trattate farmacologicamente; tali droghe necessitano dosaggi regolari nel sangue, adattamento di posologie e controlli degli effetti collaterali. Inoltre i genitori devono essere preparati ad affrontare crisi a casa, e poter rivolgersi al centro in ogni momento.

### **Aspetti psicologici ed educativi**

Da questo giro di orizzonte delle patologie neonatali a decorso subacuto o cronico, possiamo evidenziare due fattori essenziali per una gestione adeguata del paziente. Il primo è la necessità di conoscere in maniera approfondita e globale la

patologia del singolo paziente. Il secondo è la valutazione della dimensione familiare. Effettivamente il bambino con patologia cronica necessita di determinate cure, compito delle infermiere in reparto. Il passaggio dal reparto a casa implica la presa in carico da parte dei genitori di tecniche terapeutiche. Inoltre devono essere in grado di identificare alcune possibili situazioni acute. Quindi dal momento in cui il bambino esce dalla fase "intensiva" iniziale, il padre e la madre devono entrare progressivamente nella prospettiva di "genitori-terapeuti". Viene a questo punto valutata la capacità del nucleo familiare ad assumere il bambino a casa. Il livello con il quale il bambino si può autonomizzare dal reparto è molto variabile. Le tecniche di valutazione sono poche per il neonatologo, ma l'osservazione con l'aiuto del personale infermieristico attento ed informato (11), o in alcuni reparti, come il nostro, anche con la videoregistrazione dei momenti trascorsi tra madre e neonato, e la collaborazione con psicologi e l'analisi sociale ed ambientale diminuisce il numero di affidamenti precoci a rischio.

Rimane comunque importantissima la relazione privilegiata tra il neonatologo "di riferimento" e il paziente con i suoi genitori. La struttura del reparto deve favorire tale relazione. Le esigenze della terapia intensiva hanno spesso privilegiato l'intercambiabilità delle persone, fissando ruoli e funzioni fisse piuttosto che personali. Ci è sembrato necessario nell'ambito del nostro reparto definire dei gruppi operativi, sia a livello medico che infermieristico, chiaramente identificati agli occhi dei genitori. Così, tranne in alcune situazioni di guardia, un referente è sempre presente. Lo stesso nucleo operativo seguirà il bambino nel follow-up, e gestirà l'assistenza domiciliare. Questa organizzazione ci ha consentito di conciliare le esigenze del paziente acuto e quelle del lungodegente come del cronico fuori dal ricovero.

### **Aspetti pratici dell'assistenza domiciliare**

Una volta stabilito il paziente "a rischio", viene definita la natura del rischio individuale e le capacità vere del nucleo familiare ad assumere tale assistenza a casa.

Viene in ogni caso utilizzato questo ultimo periodo di ricovero per dare ai genitori l'opportunità di eseguire l'assistenza con l'aiuto dell'infermiera e con il controllo del medico. E' chiaro che la scelta di un'eventuale monitoring a casa dipende non solo dall'indicazione medica, ma anche dalle capacità familiari ad adoperarlo. Qualsiasi attrezzatura di monitoring, pur trovando una giusta indicazione medica, può rivelarsi controproducente se usata o vissuta male. I monitors respiratori meccanici trovano la loro indicazione nelle apnee di tipo centrale. Si sono rivelati comodi nel monitoring del bambino a rischio di SIDS. Il loro uso comporta un gran numero di "falsi allarme", con un alto costo psicologico. Al contrario, se usati in modo discontinuo o erroneo, possono conferire al medico un falso senso di sicurezza. I monitors cardiorespiratori elettrici, di costo molto più elevato, trovano la loro indicazione nei casi di apnee ostruttive. Anche qui, anche se superate le difficoltà tecniche e finanziarie, rimane aperta la questione del che fare, di fronte ad incidenti che richiedono un tutt'altro tipo di rianimazione. Il pulse-oximetro, pur di costo alto, può rivelarsi utile nel monitoraggio a casa di pazienti ossigenodipendenti.

Per i pazienti complessi, rimane fondamentale l'anticipazione e la prevenzione dei problemi. La disponibilità permanente a sentire le famiglie, la possibilità di vedere i pazienti, la conoscenza individuale dei casi ed il monitoraggio saltuario sono altrettanto tecniche chiave in mano al neonatologo.

Nella stessa maniera sarà realizzata l'educazione dei genitori ai problemi medici del bambino. La conoscenza dei problemi del proprio figlio, la lucidità sulle prospettive sono indispensabili per mantenere la rete di fiducia reciproca tra neonatologo e famiglia. Questa fiducia è lo strumento dell'assistenza domiciliare e del follow-up.

La "consegna di informazioni" mediche, però, deve servire a questo obiettivo, e quindi anch'essa deve essere estremamente adeguata e "calibrata" alle capacità di chi le riceve.

In ogni caso non ci deve essere da parte del medico un tentativo di scaricare le responsabilità, ma anzi un'educazione, cui l'obiettivo rimane la collaborazione a portare avanti il progetto per un bambino sano, autonomo e felice.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - R. Parker, D. Lindstrom, R. Cotton: "Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia" *Pediatrics*, 1992; 90: 663-8.
- 2 - C. Robertson, P. Etches, E. Goldson et Al.: "Eight year school performance, neurodevelopmental, and growth outcome of neonates with bronchopulmonary dysplasia: a comparative study" *Pediatrics*, 1992; 89: 365-72.
- 3 - A. Mansell, J. Driscoll, L.S. James: "Pulmonary follow-up of moderately low birth weight infants with and without respiratory distress syndrome" *J. Pediatr.*, 1987; 110: 111-5.
- 4 - C. Berseth, H. McCoy: "Birth asphyxia alters neonatal intestinal motility in term neonates" *Pediatrics*, 1992; 90: 669-73.
- 5 - P. Casey, H. Kraemer, J. Bernbaum et al.: "Growth status and growth rates of a varies sample of low birth weight, preterm infants: a longitudinal cohort from birth to three year of age" *J. Pediatr.*, 1992; 119: 599-605.
- 6 - J. Bhatia, D. Rassin: "Feeding the premature infant after hospital discharge: growth and biochemical responses" *J. Pediatr.*, 1991; 118: 515-9.
- 7 - L. Graziani, A. Spitzer, D. Mitchell et al.: "Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies" *Pediatrics*, 1992; 90: 515-22.
- 8 - M. Orzalesi, C. Corchia: "Problèmes d'évaluation des soins aux nouveaux-nés de poids extrêmement faible (< 1000 g)" *Progrès an néonatalogie*, 1992; 12: 166-79.
- 9 - W. Kitchem, L. Doyle, G. Ford et al.: "Changing two-year outcome of infants weighing 500 to 999 grams at birth: a hospital study" *J. Pediatr.*, 1991; 188: 938-44.



10 - R. Young: "Physiologic and pharmacologic approaches to spasticity" *Neurologic Clinics*, 1987; vol. 5 n° 4: 529-39.

11 - V. Chiandotto, F. D'Ossvaldo, F. Macagno: "Il nursing valutativo: l'osservazione attraverso il nursing nel bambino pretermine di peso molto basso" *Giorn. Ital. Med. Riab.*, 1992; 3: 253-7.

## INTEGRATION SCOLAIRE DES NOUVES J-NES DE POIDS DE NAISSANCE $\leq 1000$ g

O. de BETHMANN, J.P. RELIER

*Service de Médecine Néonatale, Maternité de Port Royal, Paris*

Au cours des 20 dernières années, l'amélioration spectaculaire du devenir des "prématurissimes" a été objectivée par une augmentation considérable de leur survie et par une diminution très importante des séquelles tant en nombre qu'en gravité. Cet optimisme doit laisser place à une certaine modestie sur la qualité de leur avenir à long terme, même pour ceux considérés comme "normaux" dans leurs premières années de vie.

Les nouveau-nés pesant  $\leq 1000$  g à la naissance représentent 1 à 3.7‰ des naissances d'enfants vivants, soit environ 1500 à 2000 nouveau-nés chaque année en France.

A Port-Royal ils représentent environ 6% de los admissions avec une tendance à augmenter (10% en 1991).

Leur survie est passée de 18% en 1967 à 47% en 1981 et 73% en 1991. Ces résultats encourageants ne doivent pas faire négliger les problèmes d'éthique et de coût de la prise en charge de ces enfants. Pour mieux les situer il est indispensable de savoir ce qu'ils deviennent avec un recul suffisant et la scolarisation est une donnée très importante de leur évaluation; nous rapportons ici les données d'enfants de plus de 5 ans.

A Port-Royal, de janvier 1981 à décembre 1987, 91 enfants avec poids de naissance  $\leq 1000$  g ont pu être suivis jusqu'à l'âge scolaire.

Le poids de naissance moyen était de 920 g avec un minimum à 600 g, l'âge gestationnel moyen de 28.5 semaines avec un minimum de 25 semaines. 50 étaient hypotrophiques (54%).

70% sont issus d'une grossesse monofoetale, 30% d'une grossesse multifoetale.

La majorité d'entre eux a été suivie à la consultation de Port-Royal ou dans d'autres consultations équivalentes avec une évaluation neuro-développementale, psychométrique et sensorielle précise, complétée par les informations données par la famille et les "performances" scolaires.

Sans détailler l'anamnèse de la grossesse, de l'accouchement et de la période néonatale, on peut tout de même souligner que 70% des enfants sont nés par césarienne, 30% ont présenté une hypothermie  $< 35$  C à la naissance, 40% ont eu une maladie des membranes hyalines. Les décès éventuels ont eu lieu pour plus de la moitié d'entre eux avant la fin de la première semaine de vie, pour la majorité suite à une hypoxie refractaire. Un arrêt de réanimation a été décidé pour 10 enfants du fait de lésions cérébrales majeures. Les survivants ont eu des échographies transfontanellaires soit normales, soit avec des anomalies peu importantes sauf 7 d'entre eux (6 sur 7 ont des séquelles neurodéveloppementale).

Actuellement avec un recul de 5.5 ans à 12.5 ans sur 91 enfants:

- \* 55 (59%) ont un niveau scolaire normal mais 36 avec des difficultés et/ou trouble du comportement nécessitant une prise en charge psychothérapique et/ou orthophonique. Les 19 autres sont normaux sans aucun problème.
- \* 19 ont un retard modéré avec 1 à 2 ans de retard scolaire, une aide extrascolaire étant obligatoire (20%).
- \* 8 ont un retard psychomoteur sévère (8.7%) dont 7 sont dans des établissements spécialisés. 1 est aveugle du fait d'une rétinopathie stade IV bilatérale (né en 1981: aucune autre rétinopathie grave depuis), 1 autiste reste au domicile avec une éducatrice spécialisée.
- \* 9 enfants ont une surdité bilatérale appareillée (dont 7 hypotrophes).

De plus, 26 enfants ont des problèmes visuels: strabisme, myopie, hypermétropie et 10 hypotrophiques gardant un retard staturo-pondéral marqué.

La nécessité d'un suivi à long terme se justifie d'autant plus que le pourcentage de normaux passe de 74% à 1 an, à 62% à 3 ans et à 45% à 11-12 ans.

L'instabilité psychomotrice et l'hyperkinésie souvent prise par les parents pour un excès de vitalité sont en général les prémices de difficultés scolaires ultérieures et d'intégration sociale problématique.

Il ne faut donc pas relâcher les efforts pour tenter d'éviter les naissances de prématurissimes et dans ce sens être particulièrement vigilants aux conséquences des procréations médicalement assistées, trop souvent responsables de le naissances prématurées. Essayons au milieu de tout ce que les techniques de pointe peuvent proposer dans le domaine de la reproduction humaine, de garder notre bon sens, et de donner toutes ses chances à un enfants de naître dans des conditions normales.

## Conferenze

Presidenti:       **A. Pennoni**  
                      **A. Di Comite**

Coordinatore:   **C. Vecchi**

## **SENSORIALITÉ FOETALE ET RELATION MERE-FOETUS**

J.P. RELIER

*Hôpital de Port-Royal - Paris*

L'étude du développement de la sensorialité foetale constitue un chapitre fondamental de la biologie du développement foetal. En effet, c'est l'installation très précoce de certaines capacités sensorielles qui fait du foetus un "être percevant", début possible d'une certaine forme de conscience. Cette capacité de perception fait partie des nombreux mode d'échanges entre la mère et son enfant en formation: modes d'échanges qui ainsi se situent au plan biologique, métabolique, sensitif, sensoriel et psycho-affectif. Nous n'envisagerons dans ce chapitre que les deux derniers modes d'échanges à savoir: sensoriel et psycho-affectif. Dans une première partie on retracera por chaque modalité sensorielle la mise en place anatomique et fonctionnelle du système concerné, en envisageant quand nécessaire les réactions foetales à certains types de stimulation. Dans la seconde partie il sera envisagé les effets des stimulations de l'environnement foetal sur le processus de maturation sensorielle. Cette partie permettra de démontrer comment l'expérience sensorielle foetale contribue au développement normal du système sensoriel en particulier l'audition, mais aussi comment cette expérience oriente les préférences post-natales vers certaines classes de stimuli rencontrées au cours de la période foetale.

### **Les perceptions foetales**

Les capacités néonatales de l'interaction entre: (1) les processus de maturation nerveuse centrale et périphérique des différents systèmes sensoriels, et (2) divers éléments de l'environnement foetal qui activent ses systèmes tout au long de leur développement fonctionnel et peuvent en même temps en moduler le caractéristiques. Chez les mammifères la mise en place des systèmes sensoriels s'effectue toujours selon l'ordre suivant: tact, équilibration (appareil vestibulaire), olfaction, gustation, audition, vision. Ces systèmes sont fonctionnels très tôt, en fait bien avant d'avoir atteint leur maturité structurale qui intervient après la naissance.

### *La sensibilité cutanée*

Elle est souvent sollicitée en même temps que la sensibilité vestibulaire et kinesthésique et il est parfois difficile de distinguer l'origine spécifique de certaines réactions foetales. Il existe en effet deux types de stimulation durant la vie foetale:

1 - les déplacements maternels qui suivent un rythme circadien.

2 - les déplacements foetaux dont l'organisation se structure avec la maturation neuro-musculaire et centrale. La densité des mouvements spontanés varie entre autres causes au gré des états de vigilance qui mûrissent graduellement pendant la fin de la grossesse.

Il existe différents types de mécano-récepteurs regroupés dans des "points de touche" à concentration très variable selon les zones. Certains mécano-récepteurs de la région péri-buccale sont présents dès la septième semaine de la grossesse c'est-à-dire à la fin de la période encore embryonnaire. Ils sont présents à onze semaines sur le visage, la paume des mains et la plante des pieds. A vingt semaines on les trouve sur toute la surface cutanée et muqueuse. Les corpuscules de PACINI apparaissent sur les doigts vers onze semaines alors que les corpuscules de MEISNER ne sont individualisés qu'entre vingt-quatre et trente semaines. En fin de grossesse la densité des récepteurs en particulier des terminaisons nerveuses de la nociception est égale voire supérieure à celle de l'adulte. Ceci explique vraisemblablement la plus grande fragilité nociceptive des prématurés hospitalisés en centre des soins néonataux.

### *La sensibilité thermique et nociceptive*

On ne possède malheureusement aucune information spécifique sur le développement de ces deux voies de sensibilité pourtant importantes. Il n'existe que des présomptions permettant d'imaginer que le foetus est sensible à la piqûre et à la chaleur relativement tôt pendant la grossesse, sans doute dès la vingt-troisième ou vingt-quatrième semaine comme en témoignent les réactions aux piqûres accidentelles lors de prélèvements de sang in utero.

### *La sensibilité vestibulaire*

L'appareil vestibulaire qui se trouve dans l'oreille interne fait partie du système multimodal de l'équilibration qui reçoit également des informations des systèmes visuels et somestésiques. Il mûrit en parallèle avec le système auditif quinze à vingt jours plus tôt. Il est composé des trois canaux semi-circulaires, système de détection des accélérations angulaires, c'est-à-dire des rotations de la tête et des récepteurs autolithiques, utricule et saccule, qui sont activés par des accélérations linéaires de la tête. Les neurones de noyaux vestibulaires seraient fonctionnels vers vingt-et-une semaines, la myélinisation des voies commence vers vingt semaines. Une des preuves du fonctionnement du système vestibulaire est sans doute le réflexe de MOREAU dont le début se situe vers vingt-quatre, vingt-cinq semaines. PRECHTL envisage la présence d'un mécanisme biologique d'inhibition centrale des informations vestibulaires qui empêcherait le foetus de réagir à chaque mouvement maternel.

### *La sensibilité chimique: gustation et olfaction*

La gustation est localisée dans la pointe, les bords latéraux et la partie postérieure du V lingual, elle concerne les quatre saveurs principales: l'amer, le sucré, le salé et l'acide. On peut repérer des bourgeons gustatifs dès la douzième semaine. Leur nombre augmente pendant la gestation jusqu'à la naissance.

L'olfaction est plutôt développée chez l'homme que chez les autres mammifères. Elle tient pourtant une place très importante durant la vie foetale. La placode olfactive se différencie de l'épithélium sensoriel vers quatre semaines de grossesse. A sept semaines se constitue le nerf olfactif. Les bulbes olfactifs sont repérables vers huit/neuf semaines. Les premiers récepteurs olfactifs primaires sont différenciés dès onze semaines. Les cellules sensorielles occupent une plus grande surface et sont disposées plus régulièrement chez le fœtus que chez l'adulte, le processus dégénératif commence dès six mois de gestation. Plusieurs arguments ont montré que les récepteurs des bulbes olfactifs fonctionnent aussi bien en phase gazeuse qu'en phase liquidienne. L'organe voméro-nasal est une structure olfactive secondaire logée dans une invagination de l'épithélium nasal sur la paroi médiane. Cette structure est présente dès le deuxième mois de gestation puis régresse à la fin de la période foetale pour évoluer différemment à l'âge adulte selon les auteurs. Elle semblerait spécialement adaptée à la détection des molécules odorantes dans les conditions de détection aqueuse et serait à ce titre utilisée de façon privilégiée pendant la vie foetale. Les travaux expérimentaux confirment cette hypothèse. Cette sensibilité olfactive est donc particulièrement importante chez le fœtus, essentiellement, sinon uniquement par le liquide amniotique dont la composition change au cours de la grossesse mais aussi sous l'effet de facteurs quotidiens. Le fœtus peut ainsi percevoir une quantité importante des odeurs qu'ingère la mère. Ceci est valable pour les odeurs alimentaires, telles que les épices par exemple mais aussi pour des drogues, comme la nicotine, certains anesthésiques d'autant plus que la perméabilité placentaire à tous ces solvants augmente au cours de la grossesse. Benoît SCHAAL envisage même que le parfum porté par la future mère puisse parvenir au fœtus. De même il est possible, mais on a démontré complètement que les récepteurs foetaux puissent détecter les changements de l'environnement amniotique, en particulier hypoxie, augmentation des déchets métaboliques induits à court terme par le stress maternel. On ne possède pas actuellement de preuves expérimentales d'une réactivité olfactive foetale humaine comme celles qui ont été obtenues chez le rat.

### *La sensibilité auditive*

C'est certainement dans ce domaine que les travaux les plus importants ont été effectués aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Le bruit de fond intrautérin est constitué des bruits endogènes et de certaines composantes de bruits externes.

Les bruits endogènes sont d'origine maternelle et placentaire (cardio-vasculaire et digestif). Le niveau global est estimé entre 60 décibels et 28 décibels selon le système d'enregistrement. En fait, le niveau de perception dépend de la fréquence puisque les analyses spectrales montrent que l'énergie la plus forte est transmise

dans les fréquences basses < 70 hertz pour lesquelles l'oreille humaine adulte est peu sensible. Cette intensité nécessaire diminue en fonction de la fréquence puisqu'elle n'est que de 10 à 20 décibels pour des fréquences de 650 à 700 hertz et de 10 décibels au plus au-dessus de 1000 hertz.

Les bruits extérieurs sont également transmis in utero mais de façon atténués. De nombreux bruits de la vie quotidienne telle que la voix humaine ou la musique émergent du bruit de fond. Ainsi la voix maternelle transmise par les tissus et les os jusqu'à l'utérus et parlée à un niveau externe de 60 décibels, émerge de 24 décibels, alors que les autres voix féminines ou masculines émises au même niveau n'émergent que de 8 à 12 décibels. Cette perception des bruits endogènes et extérieurs n'est possible que grâce à une maturation anatomique et fonctionnelle de l'oreille moyenne dès la huitième semaine de gestation. La caisse du tympan se développe à partir de l'ectoderme et les osselets à partir du mésoderme. Ce développement se poursuit jusqu'au huitième mois de la vie intra-utérine. La cochlée, organe auditif de l'oreille interne, dérive de la portion inférieure du sacculle. A dix semaines elle achève sa morphogénèse, à cinq mois elle a déjà atteint sa taille définitive de sept millimètres. PUJOL et UZIEL en 1989 ont déterminé l'entrée en fonction de l'organe de Corti, siège des récepteurs auditifs, entre dix-huit et vingt semaines de grossesse. C'est à cette date également que l'on identifie les cellules ciliées internes et les premières synapses afférentes. La maturation définitive de la cochlée s'achève au cours du huitième mois avec le développement des cellules ciliées externes, des éfferences et de l'organisation synaptique afférente et efférente. Si l'ensemble de ces développements permet une audition quasi normale dès la trentecinquième semaine de gestation, il est démontré que le foetus réagit à des sons extérieurs avant la trentième semaine de grossesse, sans doute vers la vingt-cinquième semaine.

De toute façon la transmission des sons in utero est rendue différente du fait que le foetus est immergé dans le liquide amniotique. De fait l'interface, air-liquide du conduit auditif n'existe pas, mais la transmission des ondes sonores présentes dans le liquide amniotique jusqu'au liquide cochléaire peut s'effectuer quasiment sans rupture d'impédance. La perte d'énergie est donc négligeable puisque les propriétés conductrices de liquides physiologiques des tissus et de l'os sont comparables. Ces conditions de conduction acoustique expliqueraient pourquoi la cochlée humaine n'est pas totalement protégée des traumatismes auditifs in utero. Des études épidémiologiques ont très bien montré que l'exposition des futures mères à des niveaux sonores importants au long de leur grossesse tel que le bruit d'un atelier de tissage de niveau moyen 100 décibels peut produire des déficits auditifs chez ces enfants. Le risque de déficit auditif dans les fréquences élevées (4000 hertz) est multiplié par trois pour un niveau sonore de 85 à 95 décibels et par huit si les bruits sont à forte dominante grave. D'autres expériences animales sont également très démonstratives en particulier chez le cobaye dont le système auditif mature in utero. Cette capacité d'audition du foetus à partir de la vingt-quatrième semaine permet de dresser un indice de REACTIVITE AUDITIVE FOETALE.

Divers indices de réactivité foetale ont pu être étudiés: les changements de rythme cardiaque et mouvements réflexes ainsi que les réponses électro-

physiologiques et histochimiques.

*Les modifications du rythme cardiaque* peuvent être soit phasiques et transitoires (accélération, décélération, réponse biphasique) soit durables dans le cas d'un changement d'état de vigilance. Les diverses études réalisées chez le fœtus humain montrent que:

- la réponse cardiaque est évoquée par des stimuli d'intensité plus faible que la réponse motrice.

- Les stimulations d'intensité comprises entre 105 et 125 décibels induisent: des accélérations cardiaques brèves; des mouvements réflexes qui correspondent aux composantes du sursaut tel qu'il est évoqué chez le nouveau-né.

- Les stimulations d'intensité plus faible entre 80 et 100 décibels continues ou rythmiques, dans les fréquences bass-medium, telle que la parole, entraîne surtout des décélérations cardiaque sans mouvements fœtaux en général.

- L'état de vigilance fœtal intervient sur cette réactivité. En sommeil actif les accélérations cardiaques sont plus amples plus de mouvements qu'en sommeil calme. Il n'a pas été possible d'utiliser cette capacité de perception fœtale comme test d'évaluation du bien-être fœtal.

- Tous les sujets testés sont réactifs à un bruit intense aux environs de 105 décibels à partir de vingt-sept/vingt-huit semaines.

- Ces réponses fœtales sont déclenchées indépendamment d'une réaction cardiaque maternelle.

#### *Les réponses électro-physiologiques*

Les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral ont pu être enregistrés chez le prématuré dès les premières réponses motrices et cardiaques, c'est-à-dire aux environs de vingt-six semaines. Les autres techniques d'enregistrement ont été faites chez l'animal et sont difficilement extrapolables à l'homme.

#### *La sensibilité visuelle*

Le développement anatomique et fonctionnel peut se résumer de la façon suivante: dès la quatrième semaine deux bosses sphériques apparaissent de chaque côté du cerveau antérieur, les vésicules optiques qui constitueront les rétines. A sept semaines le nerf optique commence à se former. Les événements principaux de la morphogénèse rétinienne ont lieu à deux, trois et quatre mois. La différenciation des cellules rétinienne s'effectue de façon progressive et procède du centre vers la périphérie. Dès trois mois les précurseurs de cônes sont présents et quelques bâtonnets sont visibles. A quatre mois et demi, les cônes et bâtonnets sont plus nombreux et mieux développés.

Les stimulations visuelles in utero sont évidemment très limitées. Il est possible cependant qu'une quantité de lumière traverse les tissus abdominaux maternels et que le milieu utérin n'est pas complètement obscur. Ce qui peut entraîner une certaine stimulation sans que l'on puisse véritablement parler "d'expérience visuelle".

#### **Conséquences des stimulations sensorielles fœtales**

On sait parfaitement à l'heure actuelle que le développement des fonctions



sensorielle dépend en partie de la présence de stimulations appropriées. En effet, la programmation génétique prévoit une grande part de leur développement mais laisse également une marge de plasticité de ces systèmes, non négligeable et différent selon les systèmes et les espèces. Il serait donc trop long et peut-être un peu fastidieux d'envisager toutes les expériences de stimulation ou de privation systèmes sensoriels mais en particulier dans les systèmes auditifs et visuels. De toute façon, quelque soit le système envisagé, le grand principe fondamental d'équilibre entre le système centrifuge d'origine génétique et le système centripète dû aux stimulations périphériques permet d'expliquer la concomitance d'une prolifération dendritique et d'une intense mort neuronale à différents niveaux des systèmes sensoriels. La présence d'un grand nombre de synapses à la même époque suggère que les synapses afférents jouent un rôle dans le développement dendritique et le maintien d'un certain stock neuronal. Les expériences de privation ou de surstimulation objectivent les anomalies du développement synaptique et/ou neuronal.

De même les données sur la plasticité cérébrale variables selon la date d'application de l'anomalie, permettent d'expliquer les possibilités de récupération de certains systèmes à certains moments.

Les conséquences pratiques de cette maturation durant la vie foetale se retrouvent surtout au niveau de la sensorialité chimique et auditive.

Ainsi, le nouveau-né humain est capable de reconnaître des informations chimiques rencontrées in utero lui permettant de faire la différence entre l'odeur de sa mère et l'odeur d'une autre femme. Il est en effet possible que l'enfant retrouve dans l'odeur du lait maternel des groupes de molécules auxquelles il a été exposé pendant la vie foetale. Il reconnaît les composés aromatiques de l'alimentation maternelle persistant dans le colostrum et le lait de la même façon que dans le liquide amniotique. C'est surtout dans le domaine de la sensorialité auditive que les observations les plus remarquables ont été faites tant avant, qu'après la naissance. Ainsi, il a été possible de démontrer les capacités de mémorisation, d'habituation, de reconnaissance et de préférence. Les expériences de DECASPER et FIFFER dans ce domaine, avec la succion non nutritive, chez le nouveau-né ont été parfaitement concluantes, permettant de démontrer les capacités de préférence pour la voix maternelle, pour la langue maternelle, et même pour une séquence lue ou chantée par la mère.

Ces capacités de mémorisation et de reconnaissance permettent d'assurer au moment de l'accouchement une continuité de la relation entre la mère et son enfant facilitant ainsi le développement des interactions et des liens d'attachement.

### **Intersensorialité foetale et neonatale**

Outre ces caractéristiques sonores, visuelles, odorantes, et gustatives, le monde perçu par les adultes est principalement défini par la nature des relations entre les sensations. Ainsi, les objets et les individus doivent leur spécificité non seulement à leur caractère sensoriel propre, mais encore à la combinaison unique de ces caractères entre eux. Ainsi, la voix rauque déconcerte car elle ne correspond pas aux traits. La relation visage/parfum pour une femme est également fréquente, ou

encore la définition d'un concept "steack" par l'association de l'odeur d'un steack grillé et des caractéristiques visuelles, auditives et gustatives. La notion d'intermodalité apparaît dès la période néonatale. En effet, les préférences des nouveau-nés se réfèrent plus à l'importance de la simulation qu'à sa nature. Ainsi "une lumière tamisée et un son fort" équivalent à une lumière brillante et un son faible. Cette caractéristique d'additivité et de substitution existerait pour les stimuli externes mais aussi internes, par exemple préférence visuelle différente avant et après le repas. Les nouveaux-nés cessant de regarder un stimulus visuel peuvent y revenir lorsqu'un stimulus auditif s'y ajoute. Le risque est une dissociation entre ces sensorialités. Ainsi, l'environnement de certaines unités de soins intensifs risque de dissocier les perceptions sensori-affectives réduisant l'orientation visuelle à la seule stimulation auditive ou nociceptive. Ceci amène l'idée pas seulement d'une intermodalité mais d'une interrelation sensitivo-sensori-psycho-affective.

### **Les risques d'une surstimulation précoce chez le prématuré**

La meilleure connaissance des capacités sensorielles du fœtus et du nouveau-né prématuré que nous venons d'envisager ont poussé certains pédiatres à apporter au nouveau-né hospitalisé une stimulation sensorielle essentiellement auditive.

Toute la question est de savoir si ce supplément de stimulation sensorielle ne constitue pas un risque chez le nouveau-né hospitalisé en centre de réanimation et soumis déjà à une multitude de stimulations de tous ordres. Cette étude des risques de la surstimulation peut se situer à trois niveaux: biologique, sensoriel et psycho-affectif.

*Au plan biologique* une partie de la réponse est apportée depuis plus de vingt ans par les expériences de stimulations précoces de la cellule de type II du poumon pour la formation et la libération de surfactant. Cette maturation précoce s'accompagne toujours d'un arrêt de croissance et multiplication cellulaire.

*An plan sensoriel* certaines constatations de surstimulation accidentelle en cours de grossesse ont démontré les effets délétères sur la sensibilité visuelle ou auditive des nouveau-nés. GOTTLIEB en 1989 et TURKEWITZ en 1990 ont très bien démontré les anomalies de l'intermodalité provoquées par la stimulation précoce d'une sensorialité à période tardive comme la vision avec ses conséquences néfastes sur l'installation d'une sensorialité à période critique précoce comme l'audition ou l'olfaction.

*Au plan psycho-affectif* les conséquences affectives de cette surstimulation sensorielle sortent peut-être du cadre de la question et seront envisagées par oral.

## **IMPORTANCE DE LA SENSORIALITE FOETALE DANS LA RELATION PSYCHO-AFFECTIVE MERE-ENFANT**

### **Conséquences foetales et néonatales du stress affectif de la mère pendant la grossesse**

Les données antérieures permettent de conclure qu'il existe une véritable compétence anténatale à base de compréhension, mémorisation, et habituation.

De nombreuses observations ex expériences souvent très anciennes ont permis de démontrer l'importance de l'équilibre psycho-affectif de la mère sur le bon déroulement de la grossesse et le comportement de l'enfant ou durant les premières semaines de la vie. La plupart de ces études ou observations sont rétrospectives et donc soumises à critiques. Sylvie RICHARD a entrepris une étude prospective à Tours à partir de cent femmes enceintes randomisées à la Maternité de Tours. Chaque femme a été "définie" grâce à deux questionnaires à six mois et au moment de la naissance, chaque enfant a subi un test à la naissance, puis entre le sixième et le huitième mois pour apprécier sa qualité physique et psycho-affective. Cette population a été divisée en trois groupes en fonction de l'importance du stress émotionnel: le groupe A comprenant quarante-sept femmes avec grossesse normale, le groupe B vingt-neuf femmes avec une grossesse perturbée de façon modérée sans déséquilibre de la femme, le groupe C comprenant vingt-quatre femmes avec un stress d'une grande importance et un gros déséquilibre psycho-affectif. Les résultats seront détaillés pendant l'exposé montrant la différence très significative entre le groupe A et C pour ce qui concerne le taux de prématurité, le nombre d'anomalies au moment de la naissance et le nombre de pathologies pédiatriques au cours de la première année de la vie. De nombreux exemples individuels confirment cette notion que le stress psycho-affectif de la mère retentit sur la santé du fœtus et de l'enfant à la naissance, mais aussi sans doute sur l'équilibre psychologique de l'individu durant toute sa vie. Sylvie RICHARD continue cette étude prospective intéressante permettant d'apprécier le devenir de ces enfants aux différentes étapes de leur vie.

### BIBLIOGRAPHIE

Les principales références concernant à la fois la sensorialité et l'intersensorialité se trouvent dans le livre *Médecine Périnatale*, Flammarion Médecine-Sciences, 1989.

Aux niveaux des articles de:

- J.P. Lecaunet, C. Granier - Deferre, M.C. Busnel.

- G. Turkewitz.

## GLI ANTICORPI MONO E POLICLONALI UMANI NELLA TERAPIA PEDIATRICA

G. CARAMIA - M. JORINI - P. OSIMANI

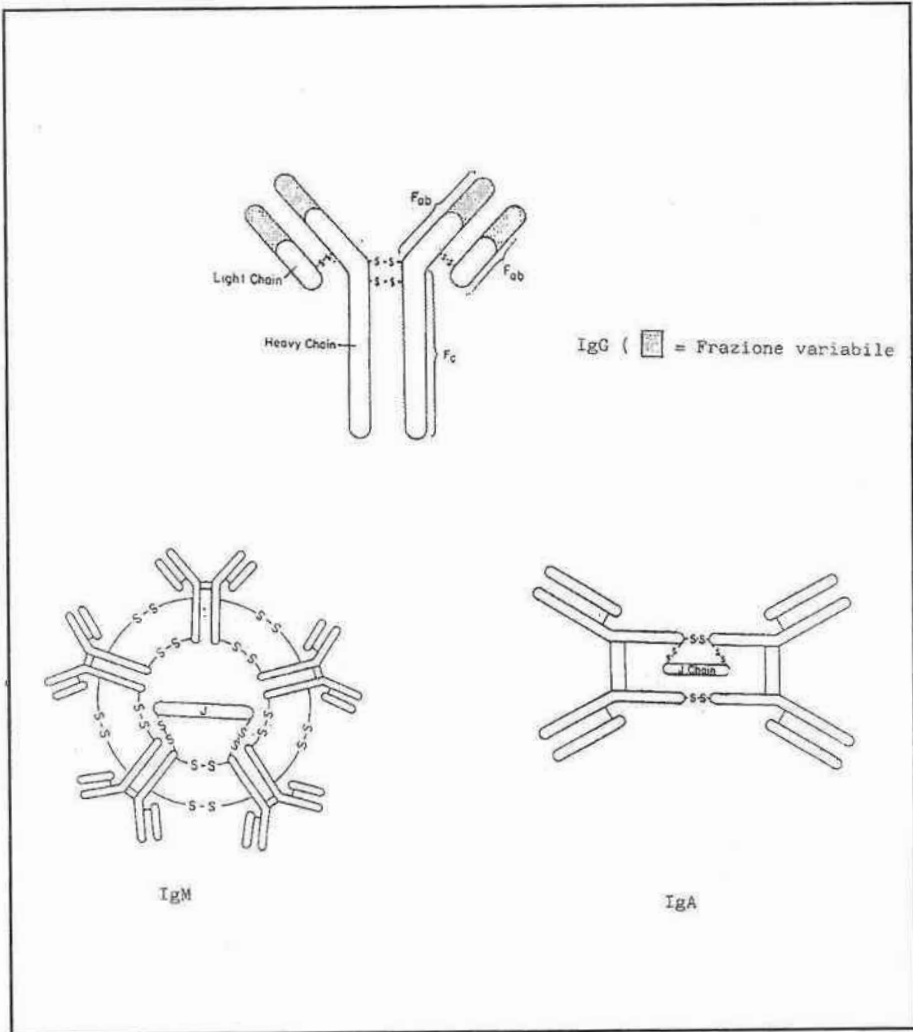
*Div. Pediatria Neonatologia Ospedale "G. Salesi" Ancona*

Prima di affrontare gli aspetti terapeutici degli anticorpi mono e policlonali nella terapia pediatrica sembra utile sottolineare alcune note di immunologia che aiuteranno a meglio comprendere i successivi punti della trattazione.

Nella complessità della risposta immunitaria volta a riconoscere ed eliminare eventuali sostanze estranee all'organismo e ad esso dannose, un ruolo primario rivestono soprattutto tre tipi di cellule: i macrofagi (cellule fagocitiche in grado anche di presentare l'antigene sulla propria superficie ai linfociti B e T), i linfociti T (che svolgono varie funzioni tra cui l'attacco diretto alle cellule estranee e la regolazione della risposta immunitaria) e i linfociti B (che sintetizzano le immunoglobuline). (1)

Quando l'antigene, superate le prime barriere difensive dell'organismo (cute, acidità gastrica), viene a contatto con il sistema immunitario, si mettono in moto tutta una serie di reazioni "aspecifiche" (opsonizzazione, chemiotassi, attivazione del complemento, fagocitosi) e "specifiche" (immunità anticorpale e cellulomediata) le quali, interagendo tra loro, portano alla distruzione della sostanza estranea. Gli anticorpi, che vengono prodotti in quantità numerosa ed eterogenea in risposta al contatto con l'antigene, sono in grado di riconoscere il gran numero di differenti siti che l'antigene stesso può presentare sulla sua superficie, interagendo con essi a formare il complesso antigene-anticorpo. (1, 2) Le immunoglobuline sono molecole di natura proteica originate dalle plasmacellule e capaci di acquisire la facoltà di riconoscere specificamente l'antigene, diventando così "anticorpi".

Le immunoglobuline che compaiono in circolo in presenza di un antigene sono molecole di natura proteica dotate, appunto, di capacità di riconoscimento specifico nei confronti dell'antigene. Esse, pur essendo molto diverse tra di loro, presentano tuttavia una struttura generale comune caratterizzata dall'insieme di più unità. Ciascuna di queste unità (monomeri) è costituita da quattro catene polipeptidiche (due pesanti e due leggere, unite fra loro da ponti disolfuro) disposte approssimativamente a formare una "Y": la porzione di coda (frammento Fc) contiene siti funzionali comuni a tutti gli anticorpi, mentre i due bracci obliqui (frammento Fab) contengono i siti di legame per gli antigeni, presentando quindi caratteristiche estremamente variabili tra un anticorpo e l'altro. (3) (Fig. 1). I frammenti Fab, una volta captato l'antigene, si staccano dal corpo principale (Fc) e vengono eliminati con l'antigene stesso grazie all'azione di cellule specifiche. A seconda del tipo di catene pesanti (facilmente identificabili con metodo immunoelettroforetico e radioimmunologico in "gamma, micron, alfa, delta e epsilon" e della differente combinazione dei monomeri, si possono distinguere



**Fig. 1 - Struttura schematica delle immunoglobuline IgG, IgM e IgA.**  
 (da Tami J., mod)

cinque classi di immunoglobuline: "IgG, IgM, IgA, IgD e IgE". Lo studio delle catene leggere e della struttura microscopica anticorpale (in particolare delle sequenze aminoacidiche) è invece reso difficile (o almeno lo era in passato) dalla eterogeneità strutturale degli anticorpi stessi.

### **Anticorpi monoclonali**

La scoperta di immunoglobuline monoclonali, prodotte da mielomi (spontanei o indotti) ha permesso il superamento dell'ostacolo cui si accennava poco sopra, aprendo orizzonti illimitati in questo campo: infatti, derivando tutte dalla proliferazione di un solo plasmocita, le suddette molecole risultano essere omogenee e strettamente identiche tra loro, a struttura normale (pur originando da cellule maligne), ma con funzione anticorpale sconosciuta e imprevedibile.

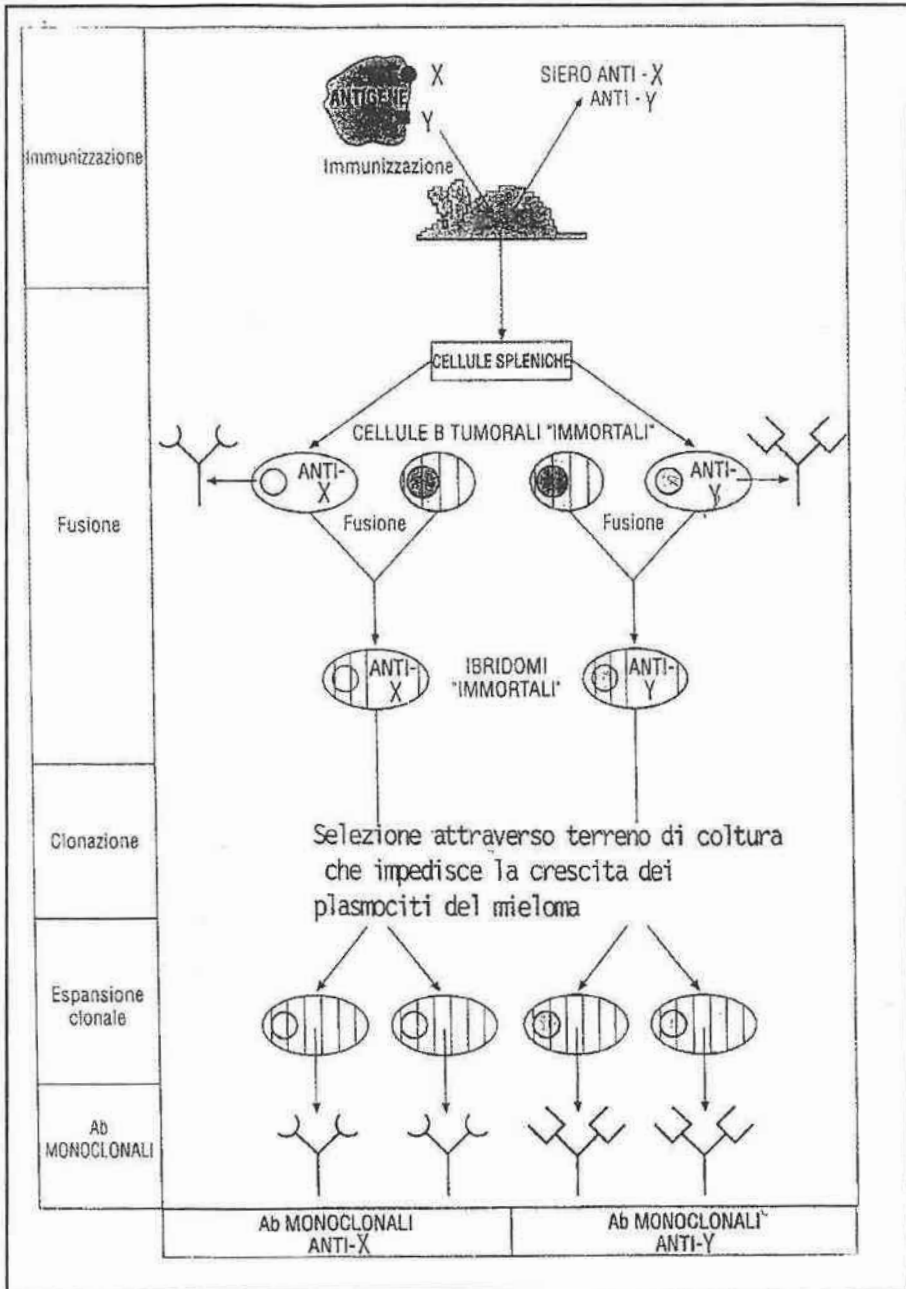
Si deve a Milstein e Kohler (4) il grande merito di aver messo a punto, nel 1976, una tecnica rivoluzionaria (di "ibridazione") con la quale si ottenevano immunoglobuline monoclonali con attività anticorpale prefissata. Partendo dal presupposto che in coltura le plasmacellule non si moltiplicano e i linfociti B hanno vita limitata, i due ricercatori hanno fuso i linfociti B provenienti da un topo immunizzato (con un antigene definito) con una linea "immortale" di mieloma, ottenendo delle cellule "ibride" in grado di sintetizzare anticorpi a singola specificità (Fig. 2).

Questi cosiddetti "ibridomi" venivano poi selezionati in un mezzo di coltura tissutale (ipoxantina, aminoptericina, timidina) che, impedendo la crescita dei plasmociti del mieloma, portavano all'isolamento di cloni cellulari immortali capaci di produrre anticorpi specifici prefissati. La linea cellulare così ottenuta poteva tra l'altro essere congelata (ed usata in futuro), oppure iniettata in un topo geneticamente compatibile per dare luogo ad una neoplasia produttrice "quegli" anticorpi in quantità praticamente illimitata. Questa eccezionale scoperta valse a Milstein e Kohler il premio Nobel del 1984. (4)

Fino ad ora gli anticorpi monoclonali impiegati erano quasi tutti di origine "murina" o al massimo "chimerica" (dopo clonazione e combinazione del DNA codificante per l'anticorpo monoclonale murino con il DNA codificante per l'anticorpo monoclonale umano, viene effettuata l'introduzione degli stessi in batteri, selezionando poi i batteri produttori di cellule chimeriche e introducendoli a loro volta in cellule di mieloma umano). Ultimamente invece sono entrati in commercio anticorpi monoclonali di origine "umana", senz'altro preferibili ai precedenti per la loro minore immunogenicità (minor rischio di formare anticorpi umani anti anticorpi monoclonali) e per la più efficace interazione col sistema immunitario umano, anche se la loro produzione su scala industriale presenta notevoli difficoltà, a causa della mancanza di adeguate linee cellulari di mieloma (3, 5).

### **Impiego degli anticorpi monoclonali**

Attualmente gli anticorpi monoclonali vengono correntemente impiegati soprattutto nei kit diagnostici radioimmunologici (come reagenti di laboratorio per purificare singoli costituenti da miscele complesse o per caratterizzare markers di



**Fig. 2 - Produzione di anticorpi monoclonali di origine murina secondo la tecnica elaborata da Milstein e Kohler.**  
 (da Roitt, I.M., mod.)

superficie nella tipizzazione tissutale): sono tuttavia in via di sperimentazione altri impieghi più o meno futuribili (tra i quali, peraltro, molti riguardano anche gli anticorpi policlonali) che vanno dalla già disponibile tecnica di "neutralizzazione" (mediante semplici legami con formazione di grosse masse precipitanti in soluzione) di farmaci sovradosati o sostanze tossiche, alla "terapia" (mediante aggiunta di una componente tossica per la cellula da aggredire) delle neoplasie, delle infezioni gravi e dell'AIDS fino alla "modulazione del sistema immunitario" nei trapianti e alla "immunizzazione passiva" (1) (Tab. 1).

**Tab. 1 - Indicazioni all'uso di Anticorpi monoclonali**

- 1) Diagnostica
- 2) Tipizzazione tissutale
- 3) Imaging
- 4) Neutralizzazione di sostanze tossiche e farmaci sovradosati
- 5) Terapia della sindrome settica e dello shock settico da Gram negativi
- 6) Diagnosi e terapia farmacologica delle neoplasie
- 7) Terapia delle malattie autoimmuni
- 8) AIDS e infezioni gravi
- 9) Trapianti
- 10) Immunizzazione passiva

(da Tami JA, mod.)

Tralasciando gli impieghi a scopo diagnostico, che esulano dagli obiettivi di questa trattazione, l'indicazione principale, e ormai adeguatamente comprovata, all'uso di anticorpi monoclonali resta attualmente il trattamento delle "sepsi da Gram negativi" e dello "shock settico".

Ancora oggi la sepsi (ovverossia la presenza di microrganismi nel sangue) è una patologia che incute molto timore (soprattutto nei pazienti ospedalizzati) in quanto, nonostante i continui miglioramenti raggiunti in campo terapeutico, presenta tassi di incidenza e mortalità tuttora molto elevati (dal 25 al 70%) (6). Nella metà circa dei casi questa patologia è sostenuta da germi Gram negativi (E. Coli, Pseudomonas, Klebsiella Pn., Enterobacter, ecc.), la cui dimostrazione all'emocoltura (batteriemia) è possibile solo in un 45% circa dei pazienti (6): la presenza di batteriemia e il rischio di decesso sono comunque strettamente correlati con i livelli ematici di "endotossina" (componente lipopolisaccaridico della parete cellulare dei batteri Gram negativi). Per quanto concerne la struttura dell'endotossina essa risulta costituita da tre frazioni antigeniche principali: l'antigene "O" della catena laterale (variabile a seconda della specie), l'antigene "R" del core e il lipide "A" (principale frazione tossica dell'endotossina, presente sulla parete cellulare di tutti i batteri Gram negativi) (11). E' l'endossina batterica che, attraverso l'attivazione e il rilascio di mediatori endogeni, innesca una cascata di eventi responsabili delle reazioni sistemiche e degli effetti tossici caratteristici della "sindrome settica". (7, 8)



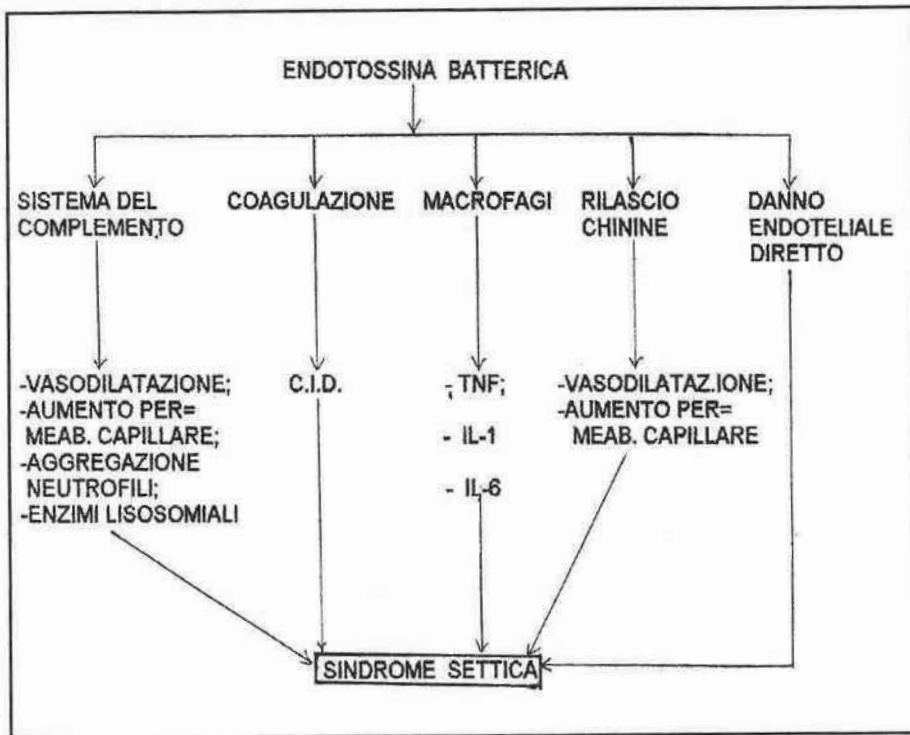


Fig. 3 - Patogenesi della sindrome settica

Osservando la figura precedente si può notare come sia l'organismo stesso che, in risposta all'endotossina batterica, mette in moto meccanismi di difesa che risultano poi dannosi.

In particolare la "citochina chiave" nello sviluppo dei segni di infezione e di danno tissutale è l'interleuchina -6 (prodotta da macrofagi e cellule endoteliali e in grado di provocare un aumento della PCR) (9); il fattore di necrosi tumorale, o TNF (anch'esso originato dai macrofagi su stimolazione dell'endotossina) è invece un importante mediatore delle risposte associate allo shock settico (10): il riscontro di elevati livelli ematici il IL-6 e/o TNF innalza di molto il rischio di decesso del paziente con stato settico.

L'insieme di tutti questi processi innescati dalla endotossina si traduce in un danno endoteliale globale che, se massivo, produce una risposta infiammatoria generalizzata causa dei segni clinici di "sepsi". Qualora il danno endoteliale persista (con alterazione della perfusione dell'organo interessato), si parlerà di "sindrome settica", che si trasformerà (40% dei casi) (11) in "shock settico" nel momento della comparsa di ipotensione, talora resistente al trattamento (7): il riconoscimento

precoce del quadro clinico e l'inizio di adeguata terapia deve essere, ovviamente, il più rapido possibile. (Tab. 2)

**Tab. 2 - Criteri differenziali tra sepsi, sindrome settica e shock settico**

BATTERIEMIA:	Posività dell'emocoltura
SEPSI:	Evidenza clinica di infezione + Segni di risposta sistemica all'infezione (tachipnea, tachicardia, ipotermia o febbre).
SINDROME SETTICA:	Diagnosi clinica di sepsi + Segni di alterata perfusione d'organo (1 o più dei seguenti: compromissione polmonare, elevati livelli ematici di lattato, oliguria, alterazioni della vigilanza).
SCHOCK SETTICO:	Diagnosi clinica di sindrome settica + Ipotensione.

(da Bone R., mod)

L'impiego di anticorpi monoclonali specifici per la frazione del lipide A dell'endotossina batterica ha comportato una notevole riduzione della mortalità (40-50% in meno) nei pazienti settici con batteremia da Gram negativi e in particolare in quelli con shock settico (7).

L'anticorpo anti-lipide A (si adoperano soprattutto IgM in quanto presentano dimensioni maggiori e contengono quindi un più elevato numero di siti di legame, oltre ad avere una maggiore azione di killing dei batteri), agisce, se somministrato precocemente, bloccando l'endotossina ed impedendo che essa provochi la liberazione dei mediatori plasmatici e tessutali (IL-6 e TNF soprattutto) durante la replicazione batterica, prima cioè che le strutture del core vengano "nascoste" dalle catene laterali. (7) Dopo somministrazione di anticorpo monoclonale anti-lipide A, infatti, si verifica una significativa riduzione dei livelli ematici di TNF.

La terapia viene effettuata in unica somministrazione a dose fissa: 100 mg, in 50 ml. di soluzione fisiologica, da infondere per via endovenosa in 15-30 minuti.

Il rischio di immunogenicità (formazione di anticorpi anti-anticorpi monoclonali) è minimo con gli anticorpi di origine umana e più elevato con quelli chimerici e soprattutto murini. Transitori arrossamenti localizzati ed ipotensione (lieve e spontaneamente regredibile) possono essere presenti in una minima percentuale di casi trattati. (1%) (7)

Circa l'efficacia degli anticorpi monoclonali nelle altre indicazioni cui si è accennato in precedenza, attualmente c'è ancora poco di adeguatamente sperimentato, anche se molto promettenti appaiono gli studi preliminari (1) effettuati sul loro impiego nella terapia neoplastica e per modulare la risposta immunitaria nei trapianti (vedi anche anticorpi policlonali).

Per quanto riguarda le malattie autoimmuni, infine, la terapia con anticorpi

monoclonali anti-CD4 è stata già sperimentata con discreto successo nell'artrite reumatoide e, meno, nel LES: in questi casi essa è rivolta al controllo dell'esaltata attività helper presente in queste patologie. Pur nella esiguità numerica dei casi trattati, gli anticorpi monoclonali anti-CD4 (alla dose di 0,3 mg/kg per sette giorni consecutivi) si sono dimostrati efficaci nell'indurre una veloce deplezione dei linfociti T CD4+, con associata riduzione della VES e del fattore reumatoide persistenti anche per settimane dopo il trattamento: ciononostante queste terapie, pur promettenti, non sono ancora proponibili nell'impiego di routine. (12, 13)

### **Gli anticorpi policlonali**

Gli anticorpi policlonali vengono ottenuti dal plasma iperimmune di donatori immunizzati verso la frazione lipidica dell'endotossina, con successiva separazione delle IgM ed aggiunta di IgG e IgA: essi contengono pertanto IgG, IgA e IgM diretti contro le endotossine e i determinanti lipopolisaccaridi della membrana esterna dei germi Gram negativi e Gram positivi. (Tab. 1)

Nei preparati attualmente in commercio la quantità di proteine per ogni 100 ml. di prodotto è di 5 grammi (la percentuale di ciascuna immunoglobulina è variabile: ad esempio nel "Pentaglobin" 3,8 gr. sono IgG, 0,6 gr. sono IgA e 0,6 gr. sono IgM). Gli anticorpi antiendotossine vengono titolati con un test in ELISA utilizzando come antigene la sostanza lipidica e il core polisaccaridico dei germi Gram negativi.

### **Impiego degli anticorpi policlonali**

Nella pratica clinica le indicazioni degli anticorpi policlonali sono essenzialmente:

- 1) sindrome settica e shock settico (14);
- 2) infezioni gravi in pazienti con AIDS;
- 3) pazienti sottoposti a trapianto di midollo.

Per quanto riguarda i meccanismi etiopatogenetici della "sepsi" si rimanda a quanto precedentemente detto a proposito degli anticorpi monoclonali.

Circa i risultati sono ormai diverse e autorevoli le voci che segnalano l'efficacia degli anticorpi policlonali nel ridurre la mortalità nei casi di sepsi soprattutto nei neonati pretermine e di basso peso o a termine, in particolare se sottoposti a terapia intensiva: da tassi di mortalità del 20-40% con l'uso di terapie classiche si è passati a valori molto più bassi (3-6%) con l'impiego di anticorpi policlonali in associazione ad antibiotici. (15, 16)

Riguardo alla posologia da adottare numerosi sono gli schemi proposti dai vari autori, anche in relazione alla gravità e importanza delle condizioni in cui tali preparati vengono impiegati.

Attualmente si tende a somministrare 5 ml. (250 mg) /kg di preparato per tre giorni consecutivi, anche se in alcuni casi si preferisce iniziare con una dose di 10 ml. (500 mg) /kg e poi passare a 5 ml/kg nei due giorni successivi. (17)

Un'altra condizione clinica nella quale gli anticorpi policlonali sono stati utilizzati con successo è rappresentata dall'AIDS, dove contribuirebbero alla

prevenzione e al trattamento delle infezioni ricorrenti, molto frequenti e gravi nei soggetti HIV infetti sia in età pediatrica che nell'adulto.

La dose ottimale del farmaco e la frequenza delle somministrazioni devono essere ancora stabilite definitivamente. L'uso di IgG e. v. arricchite in IgM è più vantaggiosa rispetto all'uso di IVIG (immunoglobuline IgG e.v.) tradizionali in quanto le IgM sono più efficaci delle IgG nell'attivazione del complemento, nella opsonizzazione e killing dei batteri. In letteratura sono pochi i dati riguardanti l'impiego di anticorpi policlonali in soggetti HIV infetti. Puppo e coll. riportano i risultati di uno studio condotto su 20 sieropositivi (11 dei quali allo stadio 3; 1 allo stadio 4A; 3 allo stadio 4C1 e 5 a quello 4C2) che ricevettero infusione di policlonali alla dose di 200 mg/kg/settimana per gravi infezioni intercorrenti. Tale trattamento fu ben tollerato e nessun effetto collaterale grave fu segnalato: solo in 2 casi si ebbe febbre, prurito, modesta ipotensione e dolore toracico, sintomatologia prontamente scomparsa dopo sospensione della terapia e somministrazione di cortisonici.

Tutti i pazienti mostrarono un miglioramento dal punto di vista clinico: 4 pazienti su 8 affetti da Candidosi e 1 affetto da Herpes genitale guarirono completamente; 2, con infezione Streptococcica e Criptosporidiosi, migliorarono sensibilmente dopo tale terapia. Dopo un follow-up di tre anni soltanto 5 degli 11 pazienti (circa il 50%) allo stadio 3 progredirono verso stadi più avanzati (4A o 4C). Questo dato è particolarmente importante se confrontato con quello di altri 10 pazienti che, trattati invece nello stesso periodo di tempo con IVIG, progredirono tutti allo stadio 4. Tutto ciò confermerebbe i benefici effetti della terapia con anticorpi policlonali nei soggetti HIV infetti, soprattutto nel ridurre (anche se solo transitoriamente) la frequenza degli episodi infettivi che in questi pazienti sono spesso responsabili di passaggio di stadio o addirittura di decesso. (18)

Un'altra condizione di cui i policlonali si sono dimostrati efficaci riguarda i pazienti sottoposti a trapianto di midollo. In questi soggetti, dopo il trapianto, uno dei maggiori problemi è costituito dalla reazione del "trapianto contro l'ospite" (GVHD), che può essere acuta (manifestandosi entro 3 mesi) o cronica (più tardiva). Pur non essendo ancora noto il ruolo della flora Gram negativa intestinale nella patogenesi della "GVHD" acuta (condizione patologica che sembra poter essere prevenuta con i policlonali), è un dato acquisito che, nei pazienti con GVHD acuta si possono riscontrare elevati livelli ematici di endotossine derivate, come già riportato, dai batteri della flora Gram negativa intestinale, passati nel sangue attraverso le tipiche lesioni della mucosa enterica in corso di tale condizione morbosa. Le suddette endotossine attivano i monociti che rilasciano citochine immunostimolanti (interleuchina 1 e TNF) responsabili della proliferazione dei linfociti e del danno delle cellule epiteliali.

Gli anticorpi policlonali sono stati somministrati in infusione continua per quattro giorni alle dosi di 8 ml/kg/die a 10 pazienti con reazione acuta di "trapianto contro l'ospite" (GVHD). La metà di essi sono migliorati dopo l'infusione e non hanno richiesto ulteriori trattamenti con corticosteroidi. Gli altri cinque pazienti non hanno risposto alla terapia, ma sono peggiorati tanto da richiedere terapie con altri farmaci. I risultati ottenuti dagli anticorpi policlonali nella GVHD acuta hanno

portato gli studiosi a ritenere efficace e di estrema utilità l'uso preventivo del preparato per proteggere questi pazienti dalle infezioni che sono così comuni dopo trapianto di midollo. Circa il 30-40% di tutti i pazienti trapiantati sviluppano una GVHD cronica, che è più tardiva rispetto alla forma acuta ed è dovuta a compromissione del sistema immune con particolare riguardo alla funzione dei linfociti B. Tali pazienti hanno una risposta deficitaria alle infezioni per mancata produzione di IgM o carenza delle sottoclassi IgG e ridotti livelli sierici di IgA con concomitante perdita di IgA secretorie. Tutto questo li predispone a infezioni frequenti delle alte vie respiratorie con richiesta di ripetuti cicli di terapia antibiotica con rischio di fibrosi polmonare cronica. Pertanto attualmente è in corso un trial (Klingeman e coll., 1989) che ha già arruolato 12 pazienti ai quali sono stati somministrati anticorpi policlonali alla dose di 7 ml / kg in infusione e.v. di 6 ore, due volte nella prima settimana e poi una sola nelle 6 settimane successive. I primi dati ottenuti sono veramente promettenti, visto che solo 3 pazienti hanno presentato effetti collaterali lievi (rush cutanei e dolore toracico), mentre negli altri casi si è avuta una riduzione sensibile degli episodi infettivi, con conseguente limitazione nell'impiego di antibiotici; inoltre durante il trattamento si è assistito ad un aumento dei livelli sierici di IgA, IgM e delle sottoclassi di IgG.

## Conclusioni

La valutazione dell'efficacia clinica di questi farmaci, riportata da numerosi studi praticati in cieco e doppio cieco si basa sul dosaggio dell'endotossinemia, prima e dopo la loro somministrazione con un test di laboratorio specifico ("Limulus test"), sul miglioramento del quadro clinico e sulla riduzione della mortalità nei confronti del gruppo di controllo non trattato.

Entrambi i preparati sopra descritti risultano senza dubbio molto efficaci nel ridurre la mortalità in particolare per sepsi. Per quanto riguarda la scelta del prodotto da utilizzare, non avendo quasi mai la possibilità di attendere gli esiti degli esami colturali (così da potersi orientare verso una infezione da Gram positivi o Gram negativi) si ritiene lievemente preferibile l'impiego precoce degli anticorpi policlonali dal momento che questi hanno un più ampio spettro d'azione contenendo anticorpi diretti contro entrambe le famiglie di germi.

Per tutto quello che concerne le altre indicazioni terapeutiche cui si è accennato precedentemente va sottolineato, soprattutto, che molto promettenti sono i primi trials riguardanti l'AIDS, la GVHD acuta e cronica e anche la possibilità di trattamento farmacologico delle neoplasie maligne.

Una obiezione all'impiego dei suddetti farmaci viene dal costo elevato di tali preparati. Se si tiene però conto dei costi derivanti da una prolungata ospedalizzazione, dai trattamenti antibiotici e da tutto il corollario di farmaci indispensabili a causa del protrarsi della malattia, l'utilizzo di tali composti può essere addirittura economicamente vantaggioso, oltre a ridurre, ovviamente, la morbilità e mortalità delle patologie nelle quali trovano indicazione.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Tami JA, Parr MD, Thompson JS: The immune system *Am J Hosp Farm*; 43, 2483, 1986.
- 2 - Schwarz Tiene E.: *Manuale di Pediatria*. Edizione IX. Casa Editrice Ambrosiana, Milano.
- 3 - Bogard WC Jr, Dean RT, Deo Y, et al: Practical considerations in the production, purification, and formulation of Monoclonal Antibodies for immunoscintigraphy and immunotherapy. *Seminars in Nuclear Med*; 19, 202, 1989.
- 4 - Milstein C.: Monoclonal Antibodies. *Scientific American*; 243, 66, 1980.
- 5 - Morrison SL: Genetically engineered (chimeric) antibodies. *Hosp. Practice*; 24, 65, 1989.
- 6 - Bone RC: The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*; 115, 457, 1991.
- 7 - Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL et al: Treatment of Gram-negative bacteriemia and septic shock with HA-IA human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med*; 324, 429, 1991.
- 8 - Parrillo JE, Parker MM, Natanson C. et al: Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med*; 113, 227, 1990.
- 9 - Fong Y., Moldawer M. et al: Endotoxemia elicits increased circulating beta2 - IFN/IL - 6 in man. *J Immunol*; 142, 2321, 1989.
- 10 - Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med*; 318, 1481, 1988.
- 11 - Luce JM: Pathogenesis and management of septic shock. *Chest*; 91, 883, 1987.
- 12 - Silvestris F., Dammacco F.: La terapia del LES: attualità e prospettive. *Aggiornamento Medico*; 17, 5, 1993.
- 13 - Herzog C. Walker C. et al: AntiCD4 treatment of patients with reumathoid arthritis: effect of clinical course and circulating T cells, *J Autoimmunity*; 2, 267, 1989.
- 14 - Glauser MP, Zanetti G. et al: Lo shock settico: patogenesi. *Lancet*; 9, 258, 1992.
- 15 - Schedel I., Dreikhausen U., Nentwig B., et al: Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med*; 19, 1104, 1991.
- 16 - Haque KN, Zaidi MH, Bahakim H: Ig M- Enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. *Am J Dis Child*; 142, 1293, 1988.
- 17 - Corsello G., Petrotto G., Giuffrè L. et al: Le immunoglobuline arricchite in IgM nel trattamento e nella prevenzione delle sepsi neonatali. Dati preliminari relativi a 13 casi. *Riv. Ital. Ped*; 4, 150, 1991.
- 18 - Puppo F., Mantovani L., Farinelli A., et al: De prophylactic use of intravenous immunoglobulin M for the prevention of infection in AIDS patients IV Progetto di Ricerca sull'AIDS. 1991: Istituto Superiore di Sanità.
- 19 - Klingemann HG: Use of an immunoglobulin preparation enriched for IgM and IgA. Pentaglobulin, after bone marrow transplantation. III Symposium Endotoxin-Sepsis-Immune System. May 8th - 9th 1992, Beldibi-Antalya.
- 20 - Ferrara JLM, Deeg HJ: Graft-versus-host disease. *N Egl J Med*; 324, 667, 1991.
- 21 - Klingemann HG, Barnett MJ, Reece DE et al: Use of an immunoglobulin preparation enriched for IgM for treatment of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*; 6, 199, 1990.
- 22 - Klingemann HG, Barnett MJ, Phillips GL: Use of an immunoglobulin preparation enriched for IgA for treat recurrent sinopulmonary infections in a patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*; 5, 205, 1990.

**3<sup>a</sup> SESSIONE**  
**3rd Session**

**Tavola Rotonda**

*Evoluzione in Pediatria*

**Presidenti:**           **C. Pototschinig**  
                              **A. Guidi**

**Coordinatore:**       **M. Ramenghi**





## DISLIPIDEMIE: QUANDO LA PREVENZIONE INIZIA IN ETÀ PEDIATRICA ASPETTI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI

MARIO CALVANI

*Primario Emerito Divisione Pediatrica Ospedale Regionale S. Camillo De Lellis  
USL RM/10 - Roma (Ancona 19/6/93)*

Una serie sempre più numerosa di dati epidemiologici, clinici, anatomopatologici e sperimentali sembra confermare gli stretti rapporti tra iperdislipidemia e ipertensione infantile e malattia cardiovascolare-patologia coronarica, ipertensione, ictus e nefropatia dell'adulto (1, 2).

La dimostrazione di depositi di colesterolo nelle coronarie di bambini sotto i 10 anni, l'associazione significativa tra i livelli di colesterolo nell'infanzia e quelli dell'adulto, e tra i livelli del colesterolo totale, LDL, HDL, VLDL e placche ateromatose già nelle prime età della vita (3) parlano tutti in favore di uno stretto legame tra livelli plasmatici di colesterolo totale e C-LDL ed aterosclerosi che inizia già nell'infanzia.

Gli studi di Framingham hanno confermato che gli aumentati livelli plasmatici di colesterolo totale (CT) e del suo carrier più importante, le lipoproteine beta a bassa densità (LDL) sono fortemente predittivi di una patologia coronarica nell'adulto; i valori elevati di HDL (lipoproteine alfa ad alta densità) si associano invece ad una bassa prevalenza della stessa mentre i suoi valori bassi costituiscono un fattore associato indipendente (1). E' ancora controverso il ruolo di predittore indipendente dell'ipertrigliceridemia, spesso presente in soggetti con malattia coronarica, come anche quello del carrier più importante dei trigliceridi, la lipoproteina a densità molto bassa (VLDL) (4).

Accanto alle malattie genetiche del metabolismo lipidico, sono state chiamate in causa come predittivi di una futura malattia coronarica nell'età adulta tutta una serie di fattori di rischio che vanno dall'obesità, all'ipertensione, al diabete, al fumo di sigaretta, ad una storia familiare positiva di coronaropatie (5).

Molti bambini del mondo occidentale mangiano oggi una dieta ricca in grassi saturi e colesterolo con conseguenti livelli medi di colesterolo più elevati. Ciò ha portato alla raccomandazione di ridurre tali componenti nella dieta di bambini sani sotto i due anni. (2)

Restano ancora molte zone d'ombra che sollevano una serie di interrogativi a cui al momento attuale non è possibile dare una risposta definitiva.

In questo approccio necessariamente schematico focalizzeremo, alla luce delle conoscenze attuali, alcune problematiche essenziali strettamente correlate:

1) la fisiopatologia delle lipoproteine seriche in età pediatrica ed il loro ruolo nella patologia coronarica dell'adulto.

2) il concetto degli screening: in chi va fatto, come e quando va fatto.

3) l'approccio diagnostico e terapeutico al problema.

Gli studi sui lipidi plasmatici del feto, alla nascita e nell'età del lattante hanno permesso di fissare il profilo del colesterolo e delle lipoproteine plasmatiche in soggetti non ancora esposti all'azione dell'ambiente; sono un punto di riferimento per individui di età successive affetti da dislipidemie ed un modello ideale per studiare l'effetto dell'apporto dietetico ben definito di lipidi specie sul colesterolo e sulle lipoproteine (6).

Il feto ha rispetto al nato a termine livelli relativamente alti di colesterolo, soprattutto nella frazione LDL, comunque variabili, a decorso bifasico (7) in rapporto alla organogenesi ed alla maturazione funzionale: a valori iniziali elevati, segue, tra la 12<sup>a</sup> e 20<sup>a</sup> settimana, un progressivo decremento del colesterolo plasmatico correlato al contemporaneo, decuplicato aumento di volume del surrene ed alla aumentata steroidogenesi surrenalica. Dalla 20<sup>a</sup> alla 32<sup>a</sup> settimana si ha un nuovo aumento del colesterolo e delle lipoproteine plasmatiche, verosimilmente per una aumentata sintesi epatica in un momento in cui il fegato aumenta notevolmente il suo volume. Infine, tra la 32<sup>a</sup> e 40<sup>a</sup> settimana, si ha una progressiva caduta della colesterolemia, che coincide con una crescita più lenta del fegato e un periodo di più rapido sviluppo dei surreni, come testimoniato dalla correlazione inversa presente tra i valori del colesterolo totale e delle C-LDL e quelli dei livelli plasmatici dei precursori degli estrogeni surrenali fetali (8).

Alla nascita i valori del colesterolo totale (CT) sono di circa 50-70 mg/dl, di cui il 40% costituito da HDL ed il 60% da LDL. Tali valori non sono influenzati dal peso o lo stress alla nascita, stato socio economico, stagione. E' invece documentata l'interferenza che giocano il sesso (piccolo, ma significativo aumento nelle femmine rispetto ai maschi del CT, LDL-VLDL, HDL (9) e apo A-I (10); la razza, (le femmine bianche hanno valori superiori alle femmine nere ed ai maschi bianchi e neri); l'età gestazionale (i pretermine hanno valori più alti del CT, HDL e LDL rispetto ai nati a termine); il peso adeguato all'età gestazionale (gli SGA hanno concentrazioni più alte di C-VLDL (forse dovuta alla aumentata lipolisi) e trigliceridi e più basse di C-LDL rispetto agli AGA (12-15); l'ipertensione materna (livelli più alti di CT e C-LDL nei figli di ipertese rispetto a quelli di normotese, mentre sono eguali nei due gruppi i valori del C-HDL e C-VLDL, come possibile espressione della ridotta utilizzazione del C-LDL da parte del surrene fetale); l'uso prenatale degli steroidi (elevati valori di C-HDL nei pretermine le cui madri avevano ricevuto betametasona prima della nascita) (14).

Meno studiato il comportamento della apoproteine. L'apoproteina A-II, C-II e E sembrano ridursi con l'avanzare della gestazione (16) parallelamente ai valori del CT (7) mentre i trigliceridi e l'apo D aumentano come il bambino si avvicina al termine.

I valori riscontrati alla nascita sul sangue del cordone (17) sono: apo A-I: 30 mg/l; apo A-II: 410 mg/l; apo B: 280 mg/l; apo C-I: 59 mg/l; apo C-II: 32 mg/l; apo C-III: 65 mg/l; apo D: 37 mg/l; apo E: 85 mg/l.

Mentre i valori dell'apoproteina C-I, II e E sono simili a quelli dell'adulto, quelli dell'apo B sono circa il 33%; il 50% circa quelli dell'apo A-I, A-II e C-III. I

valori dell'apo B e del colesterolo sono ancora più bassi nei soggetti con distress respiratorio.

Studi collaborativi estesi a popolazioni etnicamente diverse, con incidenza molto diversa di patologia coronarica in età adulta, hanno dimostrato l'assenza di correlazione tra i valori delle lipoproteine e delle apoproteine alla nascita con quelli riscontrati in età adulta (10, 18). Il che sembrerebbe confermare l'importanza dei fattori ambientali, più che genetici, sul comportamento delle lipoproteine: i bambini finlandesi tra 3 e 18 anni hanno un profilo dei lipidi serici che riflette quello degli adulti della stessa regione (18).

E' noto da oltre 70 anni come sia solo l'inizio dell'alimentazione a determinare nelle prime 24 ore il rapido aumento del CT che dei fosfolipidi, con un maggior incremento nel primo mese di vita specie delle beta-lipoproteine (LDL) e in minor grado delle alfa-lipoproteine (HDL) (19).

Già in questa età le variazioni delle lipoproteine sono in funzione diretta del tipo di alimentazione, essendo diverse nei soggetti alimentati al seno o con un latte formulato. I nati a termine che mangiano latte vaccino formulato hanno livelli più bassi di CT nell'età del lattante, specie nei primi 4 mesi, rispetto a quelli allattati al seno (19) o con latte vaccino naturale (20), probabilmente legato al maggior apporto di colesterolo con i latti naturali rispetto a quelli formulati.

Lattanti affetti da iperlipoproteinemia familiare tipo II hanno livelli di colesterolo più bassi se alimentati con latti formulati senza colesterolo rispetto a latti formulati contenenti colesterolo (21); lattanti a 6 mesi di vita, alimentati con latte vaccino, hanno valori significativamente più alti di colesterolo totale e di betalipoproteine rispetto a lattanti alimentati con latti formulati sia a base di latte vaccino che di soia (22).

Nonostante le rapide modificazioni delle lipoproteine plasmatiche nella prima settimana di vita, i valori del colesterolo e delle lipoproteine plasmatiche subiscono scarse variazioni tra il 7° e il 30° giorno di vita. Di qui il suggerimento di effettuare al 7° giorno lo screening dell'ipercolesterolemia congenita, ottenendo risultati più validi sui livelli dei lipidi e delle apoproteine rispetto al sangue del cordone (23).

Nelle età pediatriche successive si può dire in linea di massima che tra 1 e 19 anni il livello del colesterolo medio nei bambini ed adolescenti è di circa 160 mg/dl. Il 95° percentile del colesterolo totale nello stesso gruppo è di circa 200 mg/dl. Il livello del colesterolo plasmatico si mantiene pressochè costante nelle prime due decadi di vita, anche se una riduzione del 5% si può verificare sia nei maschi che nelle donne, e mediamente con 50 mg/dl in più, sarà anche quello dell'adulto.

Anche il livello dei trigliceridi è pressochè costante da 1 a 10 anni. Il 95° percentile per entrambi i sessi è di circa 100 mg/dl. Nella seconda decade i trigliceridi plasmatici aumentano notevolmente, in modo più significativo nei maschi che nelle donne. Il 95° percentile nella seconda decade varia tra circa 125 a 150 mg/dl (5).

Un'ampia serie di studi popolazionistici hanno dimostrato che i maschi bianchi nel secondo decennio di vita evidenziano un profilo più negativamente aterogenico (alti livelli plasmatici di trigliceridi, di CT e C-LDL) rispetto ai giovani

negri; una differenza meno evidente è nelle giovani bianche rispetto alle negre. Tali differenze persistono nell'adulto come dimostrato dal rapporto Cardia (24).

Su tali variazioni del profilo lipidico nell'adolescente interferiscono indubbiamente una serie di fattori fisiologici legati all'età, quali la maturazione sessuale con le relative variazioni dei livelli ormonali e quelle del peso e dell'altezza legate alla pubertà. Gli aumentati livelli di testosterone nel maschio sembrano responsabili della caduta significativa puberale del C-HDL ma un ruolo è possibilmente svolto anche dall'estradiolo, dal rapporto peso-altezza e dalla ridistribuzione del tessuto adiposo che si verifica nei maschi durante l'adolescenza.

### **Fattori di rischio**

La distribuzione globale e la variabile incidenza dell'aterosclerosi nei vari Paesi del mondo, il suo declino in alcuni Paesi industrializzati concomitante con quello della mortalità per coronaropatie, per morte improvvisa e unitamente alla favorevole modificazione di molti fattori di rischio e di comportamenti predisponenti, evidenziano come essa non sia una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento ma che può essere invece una malattia prevenibile.

Se, come è vero, l'aterosclerosi è un processo che inizia già nell'età infantile e che evolve successivamente nella malattia coronarica, è responsabilità primaria del singolo Pediatra l'individuazione dei fattori di rischio predisponenti e, se prevenibili, eliminarli e/o modificarli sul nascere e nel divenire. Ciò significa il coinvolgimento di tutta la Pediatria nella messa in atto di un programma che presuppone un notevole sforzo medico, culturale ed economico, che necessariamente deve avere alle spalle il supporto di una politica sanitaria e della ricerca, tese allo scopo (56,57).

Da quanto già esposto, sono man mano venuti emergendo una serie di fattori di rischio che in modo diretto e mediato contribuiscono all'insorgenza del fenomeno morboso. Alcuni, quali il sesso e la razza, meritano solo un'attenzione generica maggiore; altri, quali lo stato socio-economico, coinvolgono direttamente lo stato sociale e la politica sanitaria; altri ancora, quali il peso alla nascita, la nutrizione parenterale, la psoriasi, etc. necessitano di una collaborazione interdisciplinare; altri infine, quali la modificazione dello stato di vita (fumo, alcool, contraccettivi, attività fisica, etc) e delle abitudini alimentari (obesità), presuppongono la conoscenza specifica dei problemi dei giovani, necessitano di una collaborazione interdisciplinare dentro e fuori il mondo medico in senso stretto, coinvolgendo responsabilmente la scuola nell'educazione specifica e possibilmente nello screening mirato, i nutrizionisti e l'industria alimentare nella ricerca e confezione di prodotti dietetici meno ricchi in grasso rispetto agli attuali.

### **Ipertensione**

Ipertensione arteriosa e anomalie del metabolismo lipidico sono considerati fattori separati ed indipendenti di rischio per una coronaropatia futura. Quando coesistano nello stesso individuo, l'effetto può essere particolarmente maligno, moltiplicandosi il rischio coronarico di 2-3 volte rispetto ad una dislipidemico

normoteso, configurando così un fenotipo a rischio multiplo. Il 12% delle famiglie con ipertensione genetica hanno associata una dislipidemia ed un fattore comune negli aumentati livelli di insulina a digiuno, nella insulino-resistenza ed nell'incongruo stile di vita (obesità, scarsa attività fisica, fumo, alcool, etc.) (25).

L'ipertensione agisce in senso sinergico con il colesterolo aumentando la possibilità di inizio del danno vascolare, del maggior lavoro cardiaco che porta all'ipertrofia ventricolare, la necessità di un maggior flusso coronarico legato al maggior fabbisogno di ossigeno per l'extra lavoro e l'ipertrofia cardiaca, ostacolato dalle placche ateromatose, creando il presupposto dell'ischemia miocardica. I ragazzi maschi ipertesi oltre i 10 anni con C-LDL superiore a 190 mg/dl possono essere considerati destinati alla terapia farmacologica dell'iperlipoproteinemia. (32)

Anche se il valore predittivo di una pressione relativamente alta nell'infanzia per una futura ipertensione sia piuttosto basso, il livello attuale della pressione infantile resta il migliore, singolo predittore di livelli pressori futuri. Si deve convenire che la misurazione sistematica della pressione arteriosa nell'età infantile resta ancora un obiettivo da raggiungere, anche se in ultima analisi la maggior parte dei pediatri si sia ormai familiarizzata nella valutazione del peso e nell'altezza, inserendo o confrontando i valori riscontrati nelle relative carte dei percentili. Lo studio di Muscatine (26, 27) ci insegna l'essenzialità della costruzione di un analogo diagramma diagnostico e prognostico, anche se le variazioni della pressione sistolica nelle curve percentili sono piuttosto ampie: molti possono presentare oscillazioni dei valori pressori sistolici e diastolici man mano che maturano; ma rispettivamente il 24% ed il 39% dei soggetti che in età pediatrica hanno valori sistolici oltre il 90° percentile e l'80° percentile restano ipertesi; lo stesso può dirsi per il 17% e il 32% di coloro che hanno una pressione diastolica agli stessi percentili. Chi ha i suoi valori pressori nei percentili estremi, ha la forte tendenza a mantenere il suo rango pressorio, anche se con oscillazioni tra il quarto ed il quinto quintile. Di converso il 45% degli adulti con ipertensione sistolica e il 40% con ipertensione diastolica hanno avuto almeno una volta valori pressori elevati nell'età infantile. Solo il 6% di quei bambini che in tre determinazioni non avevano mai mostrato un'ipertensione sistolica, la ha nell'adulto; lo stesso è per il 7% dell'ipertensione diastolica (27).

Maggior significato diagnostico e prognostico per una ipertensione futura nell'adolescenza o in età adulta possono essere le rilevazioni della pressione arteriosa durante l'esercizio fisico o lo stress mentale, o meglio ancora la valutazione della massa ventricolare sinistra, che riflette un aumento della pressione arteriosa che dura nel tempo e che può non trovare riscontro nella abituale rilevazione della pressione in condizioni di riposo.

Comunque si può già definire a rischio di ipertensione un soggetto che sia alto, più pesante, con maggiore età ossea e sessualmente più maturo rispetto ai coetanei. Possono essere anche più obesi come evidenziato dal maggior indice del peso corporeo, dallo spessore delle pliche cutanee e dalle circonferenze del bacino e della cintola. Hanno una tendenza ad una minore frequenza cardiaca rispetto all'atteso,

suggerendo che possono essere meno ansiosi della media al momento del primo esame.

Un ragazzo di 16 anni con indice di Quetelet (indice della massa corporea strettamente correlato al rischio di ipertensione) eguale o superiore al 90° percentile e pressione sistolica al 90° percentile ha tre volte di più il rischio di ipertensione nell'età adulta rispetto a quello con pressione al 50° percentile; lo stesso dicasi per chi ha un'ipertensione diastolica al 90° percentile il cui rischio è due volte più alto rispetto a chi l'ha al 50° percentile. (27)

Sono sempre più frequenti le segnalazioni di una stretta correlazione inversa tra peso alla nascita e, solo per i maschi, dei primi 3 anni di vita, peso del padre, originario basso stato sociale della famiglia e ipertensione adulta (28). La correlazione è invece diretta con un indice della massa corporea attuale più elevato. I meccanismi che sottintendono il rapporto inverso tra basso peso alla nascita e ipertensione adulta sono ancora oggetto di accesa discussione nella letteratura internazionale (ipertensione fetale per mantenere un'adeguata perfusione placentare, stante la ridotta vascolarizzazione della stessa? ipertensione familiare-preeclampsia-small for date? accelerato recupero ponderale post-natale degli SGA e relativa ipertensione? più bassa sensibilità all'insulina dei figli magri sani di ipertesi essenziali come precoce manifestazione di una successiva ipertensione conclamata? (Alleman Y e al: Lancet 1993; 341: 327 - 31); deficit della 11- $\beta$ -idrossisteroide-deidrogenasi placentare? (Benediktsson E: Lancet 1993; 341:339-41).

### **Contraccettivi orali**

Possono influenzare il livello dei lipidi plasmatici. Nelle adolescenti con familiarità iperlipidemica o storia di malattia cardiovascolare precoce, i contraccettivi orali possono peggiorare significativamente l'iperlipidemia. Mediamente però l'effetto degli ormoni esogeni sui livelli plasmatici dei lipidi e delle lipoproteine nelle giovani donne sane è di scarsa portata ed è anche correlato alla relativa quantità e tipo dei componenti estrogeni e progesterone. Generalmente questi preparati producono un certo aumento nel colesterolo totale, LDL e trigliceridi ed un decremento del C-HDL.

### **Fumo di sigaretta**

È stato dimostrato dall'indagine meta-analitica di Craig e al (30) che il fumo di sigaretta in età tra 8 e 19 anni si associa significativamente con alti livelli sierici di trigliceridi, VLDL, LDL ma significativamente bassi livelli di C-HDL. Tali risultati sono stati sostanzialmente confermati successivamente: nei maschi vi è anche un rapporto più alto tra Apo B100/Apo A1, sottolineando la necessità di programmi preventivi (31).

### **Obesità**

Sia il livello globale di obesità che la distribuzione del grasso corporeo appaiono influenzare il livello dei lipidi plasmatici e delle lipoproteine nei primi anni di vita. I bambini con spessore della plica cutanea superiore al quintile hanno

livelli più alti di colesterolo totale, LDL e VLDL e trigliceridi, ma livelli più bassi di C-HDL rispetto ai bambini nei tre quintili inferiori. Una distribuzione troncata del tessuto adiposo, indipendentemente dal livello globale dell'obesità, è anche correlato ad una concentrazione negativa dei lipidi e del colesterolo-lipoproteine (5). Inoltre il 30% dei soggetti con peso superiore al decimo centile hanno una pressione sistolica e diastolica superiore al 90° centile, probativamente correlata alla riscontrata selettiva insulino-resistenza (33). La perdita di peso ottenuta con la restrizione dietetico-calorica (comunque non al di sotto delle 1200 calorie/die necessarie per l'apporto di nutrienti e vitamine adeguati all'accrescimento e con diete di scambio), l'aumento dell'attività fisica (30-60 minuti al giorno per almeno 3 giorni della settimana), il cambiamento degli stili di vita (con rinforzo idoneo e responsabilizzante per la variazione del comportamento), è il miglior mezzo per ricondurre alla norma l'ipertensione e il caratteristico aumento dei trigliceridi e del C-LDL (34, 35). Non accettabili nell'età evolutiva altri approcci terapeutici quali l'uso di farmaci anoressizzanti, il digiuno terapeutico e le tecniche di bypass chirurgico (33).

### **Forma ed attività fisica**

Al momento attuale, esistono pochi studi validi in merito nell'età evolutiva. La maggior parte di questi studi sono stati eseguiti su giovani adulti ed atleti, obesi con risultati concordanti: riduzione del CT, del C-LDL, aumentato rapporto del C-HDL/C-LDL, variazioni delle C-VLDL e riduzione dell'insulina plasmatica a digiuno e dopo carico di glucosio (36). Fripp e al (37) in uno studio crociato, usando il consumo di ossigeno durante un test di esercizio, trovano che i ragazzi in buona forma fisica hanno livelli più bassi di colesterolo totale, LDL e trigliceridi e livelli più alti di HDL, pressione arteriosa più bassa rispetto ai ragazzi in forma fisica non buona. Occorrono più studi mirati in merito. Sembra accertato comunque che l'esercizio può interferire su questi livelli sia nell'adolescenza che nell'adulto.

I valori dei lipidi e delle lipoproteine effettuati in due controlli successivi hanno dimostrato nei maschi una correlazione migliore per il colesterolo (Indice di correlazione 0.75-0.81 che non per i trigliceridi (0.31-0.77).

### **Screening**

E' ancora controverso se fare o meno uno screening universale a tutti i bambini e gli adolescenti. Vi sono attualmente tre orientamenti:

1) il selettivo, condiviso dalla maggioranza, sottolinea la scelta di quelli che hanno una storia familiare di malattia cardiovascolare prematura (sotto i 55 anni) nei genitori o nei nonni o i cui genitori sono noti essere affetti da una malattia ereditaria dei lipidi e delle lipoproteine. Mediante tale screening selettivo, circa la metà dei bambini potrebbe avere una dislipidemia. Tuttavia studi recenti nella letteratura pediatrica hanno evidenziato che, se viene usato il solo criterio dell'anamnesi familiare, possono sfuggire il 50% circa dei bambini con alti valori di C-LDL (> 130 mg/dl = 95° %ile) (62).

2) Lo screening universale del colesterolo dovrebbe individuare tutti i bambini con alti valori di C-LDL, ma ciò richiederebbe che tutti i bambini (circa uno su

quattro) con un colesterolo di 179 mg/dl o più alto sia ricontrollato e che si debba effettuare un profilo delle lipoproteine per minimizzare i risultati falsi positivi o falsi negativi. Urta inoltre anche con il problema della variabilità biologica e di laboratorio. Infine una parte relativamente grande di bambini dovrebbe necessitare di un follow up e di un trattamento.

3) l'opportunistico: ricerca su bambini in cui almeno per due volte, in occasioni diverse, siano stati riscontrati valori di CT superiori a 200 mg/dl (38). Con tale metodo gli AA spagnoli hanno trovato frequentemente in questi soggetti l'ipercolesterolemia familiare; al secondo posto l'Iperlipidemia familiare combinata e anche una famiglia di iperlipidemia Mista.

Alcuni valorizzano il livello serico di alcuni acidi grassi plasmatici (palmitoleico e dihomogammalinoleico (39).

Una linea guida per interpretare gli elevati valori di Colesterolo totale, di LDL e trigliceridi e i bassi valori di C.HDL sono presenti nella tab. 4. I valori limite per i livelli alti di colesterolo nei primi due decenni di vita sono di circa 200 mg/dl, mentre sono borderline tra 170-199 (1). Valori di colesterolo LDL eguali o superiori a 130 mg/dl sono elevati mentre i valori borderline vanno tra 110-129. Bassi livelli di colesterolo HDL sono tra 35-40 mg/dl nella prima decade di vita e tra 30-35 nella seconda. (1) Il punto critico per l'ipertrigliceridemia è di 100 mg/dl nei primi 10 anni e di 130 mg/dl nel secondo decennio.

Lo screening sul sangue del cordone va fatto ai neonati con almeno un genitore affetto da ipercolesterolemia familiare.

Tutti (?) dovrebbero esser controllati all'età di due anni. Per il dosaggio del solo colesterolo totale plasmatico, non è necessario che il paziente sia digiuno. Quando si voglia ottenere anche il profilo delle lipoproteine, il campione di sangue va prelevato dopo un digiuno notturno di 12 ore. Idealmente il paziente dovrebbe essere in posizione seduta, dato che la posizione supina per 10 minuti o più abbassa artificialmente i risultati. Possono essere usati sia il plasma che il siero avendo a mente però che i valori plasmatici sono un 4.5% inferiori a quelli del siero (5).

### **Cause secondarie di iperlipidemia**

Molte malattie possono determinare aumenti significativi dei lipidi plasmatici e delle lipoproteine. Nel primo anno di vita le cause più comuni di iperlipidemia secondaria sono le glicogenosi e l'atresia congenita delle vie biliari. Successivamente entrano in causa prevalentemente l'ipotiroidismo, il diabete mellito e la sindrome nefrotica, la psoriasi (40). Ma va anche tenuto a mente che una iper-dislipidemia nell'età evolutiva può esser secondaria a tutta una serie di cause esogene che vanno attentamente ricercate nell'indagine anamnestica ed i cui esempi più tipici sono l'uso già ricordato dei contraccettivi, di prednisone, di steroidi anabolizzanti, di acido 13-cis-retinoico (accutane), l'alimentazione parenterale (43), la terapia antiepilettica con carbamezapina, fenobarbital e fenilidantoina (55). Va anche presa in attenta considerazione la possibilità che una ipertrigliceridemia possa essere secondaria a mancato digiuno prima del prelievo.



## Malattie congenite delle dislipoproteinemie

Una serie di malattie congenite ed espressività precoce nei primi anni di vita sono strettamente associate con una malattia cardiovascolare prematura dell'adulto. Una trattazione di tutte le forme chiamate in causa esula dal tempo, dallo spazio e dallo scopo di questa rassegna.

Saranno discusse solo le 4 forme più aterogeniche: 1) L'ipercolesterolemia familiare; 2) l'iperlipidemia familiare combinata; 3) l'iper-apobetalipoproteinemia; 4) l'ipoalfa-lipoproteinemia.

Revisioni delle dislipoproteinemie nell'infanzia sono nella letteratura e nella trattativa recente (4,41).

### Ipercolesterolemia familiare (IF)

La IF è la turba congenita delle lipoproteine più nota e più frequente nell'infanzia. E' trasmessa in modo autosomico dominante con effetto genesaggio. La frequenza degli eterozigoti è di 1:200 e 1:500; degli omozigoti 1 su 1 milione. L'incidenza è molto più alta nei Libanesi, Franco-Canadesi, Ebrei di origine Lituana, Africaner del Sud Africa per un più propizio ambiente geografico e sociale (42).

Nonostante la natura ereditaria della malattia, mostra una notevole variabilità nell'espressione fenotipica negli omozigoti ed eterozigoti.

Negli omozigoti i livelli del CT e del C-LDL sono aumentati da 4 a 8 volte quelli medi di una popolazione normale di eguale età. I livelli del C-HDL sono spesso al di sotto dei livelli medio-normali. La IF è pienamente espressa alla nascita e nella prima infanzia. La malattia coronarica è prematura, mostra anche una variabilità clinica e si manifesta in genere tra la prima e la terza decade di vita.

Negli eterozigoti di un genitore affetto i livelli plasmatici del CT e del C-LDL sono elevati due-tre volte. Possono essere facilmente individuati alla nascita con prelievo di sangue sul cordone in cui i livelli plasmatici del C-LDL in neonati con IF possono superare i 41 mg/dl, corrispondenti al 95° percentile delle C-LDL sul sangue del cordone stesso.

Dopo l'anno gli eterozigoti IF hanno in genere livelli di CT e V-LDL al di sopra del 99° percentile (230 e 160 mg/dl rispettivamente). In media, uno su 4 bambini con livelli superiori a questi valori limite possono essere eterozigoti per l'IF. Gli eterozigoti per l'IF sono in genere asintomatici nella prima decade di vita: il 10-15% sviluppano xantomi tendinei nel secondo decennio, più comunemente nel tendine di Achille e sui tendini estensori delle mani. La tendinite di Achille e la tensinovite possono essere le manifestazioni iniziali dell'IF dopo i 10 anni; ma possono anche essere clinicamente non evidenti. In questo caso si è dimostrata molto utile l'indagine con la RMN, e, molto meno dispendiosamente e con analogo valore, con gli ultrasuoni (44). Molto raramente, un eterozigote può sviluppare una angina pectoris nella tarda adolescenza.

I bambini omozigoti per IF hanno livelli di colesterolo di 600-1000 mg/dl (Tab 6): Xantomi piani, lesioni cutanee piatte color arancio possono esser presenti alla nascita e invariabilmente si manifestano nei primi 5 anni di vita. Gli xantomi piani

sono localizzati ai glutei, sulle superfici estensorie, tra le dita e nella fossa poplitea. Gli xantomi tendinei e tuberosi si sviluppano tra 5 e 15 anni. L'angina pectoris e l'infarto del miocardio si presentano in genere nel secondo decennio, ma possono verificarsi anche più precocemente, anche a 5-6 anni (5). L'aterosclerosi colpisce le valvole aortiche, ma anche l'aorta e le coronarie, risultandone una stenosi aortica pericolosa per la vita (). Abnormi depositi di esteri di colesterina nelle foams cells sono stati trovati anche nei feti omozigoti per l'IF. Oggi ne è possibile la diagnosi intrauterina mediante il dosaggio dell'attività dei recettori del C-LDL nei fibroblasti coltivati dal liquido amniotico (45).

Una serie di studi hanno delucidato la vita dei recettori dell'LDL mediante studi su fibroblasti e leucociti periferici coltivati da pazienti omozigoti per IF (42,46). Le cellule di omozigoti per IF sono state inizialmente distinte in tre fenotipi cellulari: negativi per recettori dell'LDL (assenza di una alta affinità nel legame LDL); difettivi per recettori LDL (ridotto legame LDL); e difettivi nell'internalizzazione del LDL (LDL si lega normalmente ma la cellula è incapace di internalizzarlo).

Gli eterozigoti hanno generalmente il 50% della normale attività dei recettori LDL. Successivamente si è trovato che l'IF può essere causata da ognuna di una serie di delezioni e mutazioni al locus che specifica la proteina del recettore LDL, che al momento attuale sono più di 150, ma la lista continua a salire (46). Ciò giustifica la diversità fenotipica degli omozigoti di famiglie diverse, correlata alla presenza di recettori non o solo parzialmente funzionanti.

Il recettore LDL è una glicoproteina di membrana che è sintetizzata come un precursore con peso molecolare apparente di 120.000 dalton. E' trasportato dal reticolo endoplasmico all'apparato di Golgi dove le catene dei carboidrati sono modificate e viene prodotto un recettore LDL maturo del peso molecolare apparente di 160.000 dalton. Il recettore maturo LDL umano è inserito in depressioni coperte sulla superficie della cellula, in parte tramite la sua interazione con clatrati, composti in grado di imprigionarlo nella cavità. Ne sono state determinate la sequenza in tutta la lunghezza cDNA, delucidate le proprietà strutturali ed il gene mappato sul cromosoma 19. Le diverse mutazioni comprendono inserzioni, delezioni, mutazioni missense e non sense che possono interferire sulla normale sintesi, trasporto, raggruppamento a grappolo e capacità di legame del recettore stesso. Un certo numero di pazienti con il fenotipo clinico della IF sono composti genetici, cioè hanno due differenti alleli mutanti al locus del recettore LDL.

Il sito di captazione del C-LDL sulle piastrine sembra avere una struttura diversa da quello classico recettoriale presente sulle cellule nucleate (47).

### **Iperlipidemia familiare combinata (IFC)**

E' una sindrome originariamente descritta nei sopravvissuti da infarto del miocardio in cui erano espressi in proporzione grosso modo eguale tre quadri di lipoproteine (IIa, IIb, IV) nei familiari adulti affetti. Racchiude circa il 10% di questi sopravvissuti ad una malattia cardiovascolare prematura (48).

I pazienti affetti da IFC hanno una aumentata sintesi epatica di C-LDL e apo

B - 100, secondaria alla iperproduzione di C-VLDL da parte del fegato e conseguentemente livelli di CT e di C-LDL più alti rispetto ai controlli sani. La iperproduzione di lipoproteina Apo B porta ad un rapporto più basso C-LDL/LDL-Apo B (5). La velocità catabolica del C-LDL-Apo B è inferiore alla norma. Da essa sembrerebbero dipendere gli alti valori del C-LDL, anche se con una notevole variabilità interindividuale (49). Riscontrato un deficit abnorme della lipoproteinlipasi (50).

La completa espressione della IFC, colesterolo totale plasmatico o livelli di trigliceridi sopra il 90° percentile, è abitualmente ritardata alla seconda decade di vita o oltre. Non sono presenti gli xantomi tendinei.

La IFC è probabilmente il risultato di un gene maggiore (dominante) ma è ancora sconosciuto il grado della eterogeneità genetica (5).

### **Iperapobetalipoproteinemia**

Molti pazienti con prematura malattia cardiovascolare non hanno una Ipercolesterolemia familiare o una Iperlipidemia familiare combinata (IFC). In famiglie con IFM è stato descritto un fenotipo lipoproteico denominato Iperbeta-lipoproteinemia (Iperapo-Beta).

L'iperapo B è dovuta ad aumentato numero di particelle LDL che sono più piccole, dense, deplete in colesterolo e relativamente arricchite in LDL apo B rispetto alle normali particelle LDL (51), con un rapporto C-LDL/LDL B spesso basso (eguale o inferiore a 1,2), in presenza di un normale (o moderatamente elevato) livello di colesterolo LDL (5). I livelli dei lipidi nella iperapoB sono spesso normali ma il CT plasmatico può essere modicamente elevato e il livello dei trigliceridi plasmatici può essere scarsamente, moderatamente o, raramente, marcatamente elevato (5). Il fenotipo della iperapo B è stato delucidato mediante il dosaggio del LDL apo B con metodica immunochimica (immunodiffusione radiale o RID) oltre al C-LDL.

L'Apolipoproteina (apo) - beta è un fattore di rischio aterosclerotico negli adulti e nei bambini. Probabilmente più di un terzo dei pazienti con IF e IFC possono avere una iperapobetalipoproteinemia.

Un terzo dei bambini di un genitore che ha una malattia cardiovascolare precoce e iperapo B, ha anche iperapo B. Non è stato ancora stabilito il modo preciso di eredità della iperapo B familiare; ma è stato proposto un modello monogenico. Vi sono due difetti metabolici che sottintendono l'iperapo B e l'aumentata sintesi epatica di VLDL e apo B-100, che danno luogo ad una iperproduzione di particelle LDL piccole e dense e ad una ritardata clearance del grasso dietetico. I livelli del C-HDL e dell'apo A-I sono spesso bassi in pazienti con iperapo B; inoltre la presenza di Iperapo B in alcune famiglie con IFC suggerisce una correlazione metabolica e genetica tra le due affezioni.

Il difetto di base non è stato ancora definito.

E' stato recentemente trovato che l'iperapo B e la IFC sono espressi in bambini più frequentemente di quanto creduto (5). Con l'uso di un più appropriato valore limite per i soggetti di età pediatrica si è evidenziato che un certo numero di bambini

con livelli di trigliceridi aumentati (tra 100 e 150 mg/dl) sono nati in famiglie con prematura malattia cardiovascolare. Questi bambini hanno usualmente livelli di colesterolo tra 190 e 220 mg/dl. Molti di questi bambini hanno un deciso aumento della LDL apoB (sopra 110 mg/dl) e livelli di colesterolo normali o moderatamente elevati. In questi bambini e nei loro genitori possono esser trovati differenti fenotipi di lipoproteine (normolipemici iperapo B, tipi IIa, IIb, o IV).

### **Ipoalfalipoproteinemia**

E' una malattia recessiva, poco comune nell'infanzia. E' definita da un basso livello di C-HDL (inferiore al 5° percentile, età e sesso specifico), in presenza di livelli normali di lipidi e colesterolo. I pazienti con questa sindrome familiare hanno un prevalenza significativamente aumentata di coronaropatie ma possono essere anche normali (52). Inoltre bassi livelli di C-HDL possono essere (e spesso sono) secondari a turbe del metabolismo dei trigliceridi. In alcune famiglie, l'ipoalfalipoproteinemia si comporta come autosomico dominante. Il difetto basale della sindrome è sconosciuto ma può coinvolgere sia la ridotta produzione con l'aumentata degradazione dell'HDL o dell'apo A I.

### **Diagnosi**

Il sospetto diagnostico emerge, come sempre, dall'anamnesi familiare e personale, dall'obiettività clinica tesa allo scopo ed è confermato dalla ricerca mirata. Fondamentale è la ricerca dei fattori di rischio, come è essenziale la valutazione dello stato nutrizionale, dagli accertamenti più semplici come è l'indagine sulle abitudini alimentari (modalità di allattamento e svezzamento, indagine alimentare su sette giorni o con diario alimentare, con pesata o meno degli alimenti, o questionari semiquantitativi) alla valutazione dei parametri di crescita (peso, statura, circonferenze, velocità di crescita, plica cutanea), dell'apporto dei singoli nutrienti (bilancio azotato, albumina, transferrina etc; delle lipoproteine circolanti, degli acidi grassi polinsaturi, etc.) fino a metodiche più complesse che vanno dalla valutazione della composizione corporea (acqua, massa grassa, secca o ossea) al metabolismo energetico (calorimetria indiretta, metabolismo basale e spesa energetica) (53).

La diagnosi biologica è confermata dal dosaggio dei lipidi e delle lipoproteine seriche e, preconizzate anche come metodiche di screening, delle apoproteina A (58) e B (59).

La diagnosi strumentale con ultrasuoni è oggi di notevole aiuto nella individuazione precoce di lesioni ancora asintomatiche quali gli xantomi dei tendini; la distensibilità delle arterie superficiali (femorali e brachiali) (54) e profonde (aorta) (60); la tomografia-scanning si è dimostrata utile nell'evidenziare la coronaropatia silente dell'adolescente (61).

### **Terapia**

La terapia farmacologica delle dislipidemie conclamate e fortemente raccomandata a soggetti ad alto rischio di malattia e morte per coronaropatia quali i

coronaropatici con colesterolo superiore a 6,5 mmol per litro, agli asintomatici con iperlipidemia familiare superiore a 7,8 mmol. litro, quando esista una storia familiare di morte prematura, sotto i 60 anni, nei maschi e donne asintomatici con fattori di rischio multipli, quando esista una storia familiare analogamente maligna. E raccomandata nei coronaropatici con colesterolo superiore a 5.8 mmol, nei maschi asintomatici con sola ipercolesterolemia superiore a 7,8 mmol/litro, nelle femmine asintomatiche con colesterolo totale superiore a 7,8 mmol/litro e HDL/ LDL basso (63).

Si giova della Colestiramina, Clofibrato (64), analoghi dell'acido picotinico e soprattutto con Lovastatina e Simvastatin (20 mg/die), un inibitore dell'enzima 3-idrossi-3-acetilglutaril-coenzima A che ha portato ad una sostanziale riduzione dei livelli del CT (-28%), del C-LDL (-32%), delle lipoproteine a densità intermedia IDL e della APO B (-33%), ma senza significative variazioni dei trigliceridi, del C-HDL e dell'ApoA. Il farmaco è stato ben tollerato e senza effetti secondari, specie oftalmologici, epatici, renali e sul sonno (65, 66, 67).

Le forme più gravi possono giovare oggi di un trattamento con aferesi delle LDL su colonne di dextran/solfato con buoni risultati (68).

Nelle forme genetiche irreversibili e gravissime la penultima spiaggia è il trapianto epatico, o, come probativamente e positivamente già provato nelle scimmie, il trapianto di epatociti autologhi modificati (69). Penultima, perché già si affaccia la terapia genica (70).

In questo scorcio del '93 vi è una critica seria alla terapia farmacologica nella letteratura internazionale. Da un lato non modificherebbe sostanzialmente la mortalità per coronaropatie, dall'altro aumenterebbe la mortalità per altre cause. Di qui la raccomandazione di non usarla nei soggetti con valori di lipoproteine modicamente elevati, come e, salvo le forme genetiche ad espressività precoce e maligna dell'ipercolesterolemia familiare. (71)

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Abbott RD, Wilson WF, Kannel WB, Castelli WP: High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 207-11.
- 2 - American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Indications of cholesterol testing in children. *Pediatrics* 1989; 83: 141-42.
- 3 - Newmann WP III, Freedman DS, Voors AW et al: Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 138-44.
- 4 - Kane JP, Havel RF: Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: *The Metabolic basis of Inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D., Eds 6 th Edit: 1989; 1139-1164. McGraw-Hill, New York, N.Y.
- 5 - Kwaterovich PO Jr: Plasma lipid and lipoprotein levels in childhood. In: Williams CL, Wynder El: *Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis*, *Ann N. York Ac. Sci*, 1991, vol. 623, p. 90-107.

- 6 - Carlson SE: Plasma cholesterol and lipoprotein levels during fetal development and infancy, in: *Ann N Y Acad Sci* 1991, 623:81-89.
- 7 - Johnson HJ Jr, Simpson ER, Carr BR, MacDonald PC, Parker CR Jr: The levels of plasma cholesterol in the human fetus throughout gestation. *Pediatr Res* 1982; 16: 682-83.
- 8 - Parker CR, Carr BR, Simpson ER, MacDonal PC: Decline in the concentration of low-density lipoprotein-cholesterol in human fetal plasma near term. *Metabolism* 1983; 32:919-23.
- 9 - Hardell LI: Serum lipids and lipoproteins at birth based on a study of 2815 newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; 285:5-10.
- 10 - Saha N., Wong HB: Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI, AII and B levels in Singapore newborns. *Biol. Neonate* 1987; 52:93-96.
- 11 - Frerichs RR, Srinivasan LS, Webber LS, Rieth MC, Berenson GS: *Pediatr Res* 1978; 12:858-63.
- 12 - Tsang RC, Glueck CJ, Evans G, Steiner PM: Cord blood hypertriglyceridemia. *Am J Dis Child* 1974; 127:78.
- 13 - Andersen GE, Friis-Hansen B: Neonatal hypertriglyceridemia. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 369-74.
- 14 - Andersen GE, Friis-Hansen B: Cord serum lipid and lipoprotein - cholesterol values in normal and betamethasone - treated newborns of varying gestational age. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 355-60.
- 15 - Christensen NC: Concentrations of triglycerides, free fatty acids and glycerol in cord blood of newborn infants with a birth weight of < 2700 g. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66:43-48.
- 16 - Lane DM, McConathy WJ: Factors affecting the lipid and apolipoprotein levels of cord sera. *Pediatr Res* 1983; 17: 83-91.
- 17 - McConathy WJ, Lane DM: Factors affecting the lipid and apolipoproteins of cord serum. *Pediatr Res* 1980; 14: 757-61.
- 18 - Viikari J., Akerblom HK, Nikkari T., Seppanen A., Uhari M., Pesonen M et al: Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. IV. Serum lipids in newborns, children and adolescents. *Acta Paediatr Scand* 1985; (Suppl. 318): 103-09.
- 19 - Rafstedt S., Swahn B: Studies on lipids, proteins and lipoproteins in serum from newborn infants. *Acta Aepediatr.* 1954; 43: 221-34.
- 20 - Darmady JM, Forbrooke AS, Lloyd JK: Prospective study of serum cholesterol levels during first years of life. *B Med J* 1972; 2:685-88.
- 21 - Glueck CJ, Heckman F., Schoenfeld M., Steiner P., Pearce W.: Neonatal familial type II hyperlipoproteinemia: cord blood cholesterol in 1800 births. *Metabolism* 1971; 20:597-608.
- 22 - Farris RP, Hyg MS, Franck GC, Webber LS, Srinivasan SR, Berenson GS: Influence of milk source on serum lipids and lipoproteins during the first year of life, *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 42-49.
- 23 - Van Biervliet JP, Vercaemst R., De Keersgieter W., Vinaimont N., Caster H., Rosseneu M.: Evolution of lipoprotein patterns in newborns. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 593-96.
- 24 - Williams CL, Winder EL: Hyperlipidemia in childhood and the development of Atherosclerosis. *Ann N York Acad Sc*, 623, 1991.
- 25 - Gidding SS: Relationships between blood pressure and lipids in childhood. *Pediatr Clin N Am* 1993; 40:41-9.
- 26 - Mahoney LT, Lauer RM, Lee J., Clarke WR: Factors affecting tracking of coronary heart disease risk factors in children. *The Muscatine Study: Ann N York Acad Sci* 1991; 623:120-132.
- 27 - Lauer RM, Clarke WR, Mahoney LT, Witt J: Childhood predictors for high adult blood pressure. *The Muscatine Study. Pediatr Clin N Am* 1993; 40:23-40.

- 28 - Kolacek S, Kapetanovic T., Luzar V: Early determinants of cardiovascular risk factors in adults. *B. Blood pressure. Acta Paediatr* 1993; 82: 377-82.
- 29 - Webber LS, MacD Hunter S, Johnson CC, Srinivasan S, Berenson GS: Smoking, alcohol, and oral contraceptives. Effect on lipids during Adolescence and young adulthood- Bogalusa Heart Study. *Ann N York Acad Sci* 1991; 623:135-54.
- 30 - Craig WY, Palomaki GE, Johnson AM, Haddow JE: Cigarette smoking-associated changes in blood lipid and lipoproteins levels in the 8 to 19 year old age group: a meta-analysis. *Pediatrics* 1990; 85:155-58.
- 31 - Sanchez-Bayle M; Gonzales-Requejo A.; Ruiz-Jarabo C.; Vila S.; Arnaiz P.; Asensio J.; Baeza J.: Smoking and apolipoproteins in adolescents. The Nino Jesus Group. *J Adolesc Health* 1992; 13:524-7.
- 32 - The Expert Panel: National Cholesterol Education Program Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescent. Draft Report approved April 7, 1991, by the National Education Program Coordinating Committee.
- 33 - Rocchini AP: Adolescent obesity and hypertension. *Pediatr Clin N Am* 1993; 40:81-92.
- 34 - Becque MD, Katch VL, Rocchini AP et al: Coronary risk incidence of obese adolescents: reductions of exercise plus diet intervention. *Pediatrics* 1988; 81:605-12.
- 35 - Bergstrom E., Hernell O., Persson LA: Dietary changes in Swedish adolescents. *Acta Paediatr* 1993; 82:472-80.
- 36 - Lamarche B., Despres JP, Pouliot MC, Moorjani S., et al: Is body fat loss a determinant factor in the improvement of carbohydrate and lipid metabolism following aerobic exercise training in obese women? *Metabolism* 1992; 41: 1249-56.
- 37 - Fripp RR, Hodgson JL, Kwiterovich PO, Wener JC, Schuler HG, Whitman V: Aerobic capacity, obesity and atherosclerotic risk factors in adolescent males. *Pediatrica* 1985; 75:813-18.
- 38 - Sarria-Chueca A.; Mur-Llorente M.; Lazaro-Almarza A.; Moreno-Aznar L.; Roda-Altes L.; Giner-Soria A.; Bueno-Sanchez M.: Dislipoproteinemias primarias en una poblacion infanto-juvenil aragonesa detectadas mediante dos estrategias: busqueda selectiva y busqueda oportunista. *An Esp Pediatr.* 1992; 37:270-6 (35-39) Sanjurjo-Crespo P.; Aranzabal-Agudo M.; Ingunza-Aguirre N.; Sasieta-Altuna M.; Rodriguez-Soriano J.: Poblacion pediatrica de riesgo cardiovascular. Valoracion de los acidos grasos plasmaticos: *An Esp Pediatr.* 1992; 37:296-8.
- 40 - Simonetti O.; Ferretti G.; Salvi A.; Offidani AM.; Bossi G.: Plasma lipid changes in psoriatic children. *Dermatology*, 1992; 185 (2): 96-100.
- 41 - Burgio GR, Perinotto G., Ugazio AG: *Pediatria Essenziale*. III Ed. Errori congeniti del metabolismo lipidico; p. 283-92. Utet Torino, 1991.
- 42 - Moorjani S., Roy M., Torres A., Bétard C., Gagné C., Lambert M., Brun D., Davignon J., Lupien P.: Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronar heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1993; 34:1303-06.
- 43 - Goulet O., Postaire M., De Potter S., Boya I., Jouniax AM, Berezziat G., Ricour C.: Medium-chain triglycerides and long-term parenteral nutrition in children. *Nutrition*, 1992; 8:333-7.
- 44 - Liem MS, Leuven JA, Bloem JL, Schipper J.: Magnetic resonance imaging of Achilles tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia. *Skeletal-radiol.* 1992; 21 (7): 453-7.
- 45 - Brown MS, Kovnan PT, Goldstein JL, Eeckels R, et al: Prenatal diagnosis of homozygous familial ypercholesterolemia. Expression of a genetic receptor disease in utero. *Lancet* 1978; 1:526-29.
- 46 - Kontula K., Koivisto UM, Koivisto P., Turtola H.: Molecular genetics of familial hypercholesterolaemia: common and rare mutations of the low density lipoprotein receptor

- gene. *Ann Med.* 1992; 24: 363-7.
- 47 - Pedreno J., De Castellarnau C., Cullare C., Sanchez J., Gomez Gerique J., Ordonez Llanos J.: Gonzales Sastre F: LDL binding sites on platelets differ from the "classical" receptor of nucleated cells. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12:1353-62.
  - 48 - Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EI, Motulsky AG: Hyperlipidemia in coronary heart disease. II Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52:1544-68.
  - 49 - Ericsson S., Eriksson M., Berglund L., Angelin B.: Metabolism of plasma low density lipoproteins in familial combined hyperlipidaemia: effect of acipimox therapy. *J-Intern-Med.* 1992; 232; 313-20.
  - 50 - Babirak SP; Brown BG; Brunzell JD: Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler-Thromb.* 1992 Oct.; 12 (10): 1176-83.
  - 51 - Sarria Chueca A., Moreno Aznar L., Mur-Llorente M., Lazaro Almarza A., Roda-Altes L., Giner Soria A., Bueno Sanchez M.: Hiperapo-beta-emia en ninos. Consideraciones a proposito de 17 familias. *An Esp Pediatr.* 1992; 37:52-6.
  - 52 - Third JLHC, Montag J., Flynn M., Freidel J., Laskarzewsky P., Glueck CJ: Primary and familial hypolipoproteinemia. *Metabolism* 1984; 33: 136-46.
  - 53 - Giovannini M.: Valutazione dello stato nutrizionale. *Doctor Pediatria* 1993; 8/4: 7-8.
  - 54 - Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992; 340:1111-5.
  - 55 - Franzoni E., Govoni M., D'Addato S., Gualandi S., Sangiorgi Z., Descovich GC, Salvioli GP: Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1992; 33: 932-5.
  - 56 - Winder Erns L.: Introductory remarks, in Williams CL, Winder EL: Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis. *Ann N York Acad Sci* 623, 1, 1991.
  - 57 - Blackburn H.: The potential for prevention of atherosclerosis in childhood. Keynote address. in: Williams CL, Winder EL: Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis. *Ann. N. Y. Ac. Sci* 1991, vol. 623, p. 2-8.
  - 58 - Lasuncion MA, Teruel JL, Alvarez JJ, Gomez-Coronado D, Ortuno J., Herrera E.: Lipoproteina (a) en suero durante el tratamiento con aferesis de LDL en la hipercolesterolemia familiar homocigotica. *Med-Clin-Barc* 1992 Oct. 31; 99 (14): 541-4.
  - 59 - Sarria A., Moreno LA, Mur M., Lazaro A., Bueno M.: Usefulness of serum apolipoprotein B levels for screening children with primary dyslipoproteinemias. *Am-J-Dis-Child.* 1992, 146: 1230-1.
  - 60 - Tomochika Y., Matsuzaki M., Okuda F., Tohma Y., Michishige H.; Ono S., Wasaki Y., Tokisawa I., Fujino H., Kusukawa R.: Assessment of atherosclerotic lesions and distensibility of the thoracic aorta in familial hypercholesterolemia by biplane transesophageal echocardiography. *J. Cardiol.* 1991; 21 (2): 463-72.
  - 61 - Mouratidis B., Vaughan Neil EF, Gilday DL, Ash JM, Cullen-Dean-G., McIntyre S., MacMillan JH, Rose V.: Detection of silent coronary artery disease in adolescents and young adults with familial hypercholesterolemia by single-photon emission computed tomography thallium - 201 scannig. *Am - J - cardiol.* 1992; 70: 1109-12.
  - 62 - Sanches - Bayle - M., Gonzales Vergaz A., Garcia - Cuartero B., Santos Tapia M., Gonzales Requejo A.: Is a parental history of coronary arterial disease in children as discriminating as their lipoprotein profile? Nino Jesus Group. *Int - J - Cardiol.* 1992; 36: 267-71.
  - 63 - Dunnigan MG: The problem with cholesterol. *BMJ* 1993; 306: 1355-6.
  - 64 - Newman TB: Possibility disappointing results of tretment with gemfibrozil. *N Engl J Med* 1993; 328:139-40.



- 65 - Quiney J., Watts GF, Kerr Muir M., Slavin B., Lewis B.: One year experience in the treatment of familial hypercholesterolaemia with simvastatin. *Postgrad - Med - J.* 1992; 68: 575-80.
- 66 - Leren TP, Hjermann I., Foss OP, Leren P., Berg K.: Long-term effect of lovastatin alone and in combination with cholestyramine on lipoproteine (a) level in familial hypercholesterolemic subjects. *Clin-Investig.* 1992; 70: 711-8.
- 67 - Illingworth DR, Bacon S., Pappu AS, Sexton GJ: Comparative hypolipidemic effects of lovastatin and simvastatin in patients wit heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1992; 96: 53-64.
- 68 - Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW, Brown DC, Dau PC, Gotto AM Jr., Illingworth DR, Jones PH, Leitman SF, Pihoda JS et al.: Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Liposorber Study Group. *Am - J - Cardiol.* 1992; 70: 1010-6.
- 69 - Grossman M., Raper SE, Wilson JM: Transplantation of genetically modified autologous hepatocytes into nonhuman primates: feasibility and short-term toxicity. *Hum - Gene - Ther.* 1992; 3 - 501-10.
- 70 - Wilson JM, Grossman M., Raper SE, Baker JR Jr, Newton RS, Thoene JG: Ex vivo gene therapy of familial hypercholesterolemia. *Hum - Gene - Ther.* 1992; 3: 179-222.
- 71 - Davey Smith G., Song F., Sheldon TA: Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ* 1993; 306: 1367-73.

## LA MORTE IN CULLA: PROSPETTIVE PER UNA SORVEGLIANZA REGIONALE

GIULIO BEVILACQUA

*Istituto di Puericoltura e Medicina Neonatale  
Cattedra di Patologia Neonatale - Università degli Studi di Parma*

La sindrome della morte improvvisa nell'infanzia (SIDS) è, nei paesi industrializzati, la principale causa di morte nel primo anno di vita con una frequenza che oscilla fra 0,5 ed il 3‰ (1-4).

Nonostante la SIDS abbia acquisito in tutto il mondo una importanza ed un interesse sempre maggiori le conoscenze sulla sua etiopatogenesi non sono migliorate in modo sostanziale e perciò anche i programmi di interventi sono ancora incerti e mal definiti.

In Italia in particolare manca qualsiasi sistema organico di studio e di controllo della malattia e non disponiamo neppure di dati epidemiologici nazionali corretti. L'ISTAT ha incluso la SIDS tra le cause di morte con uno specifico codice (798,0) solo nel 1984 ma i dati raccolti sono fortemente sottostimati ed inattendibili; nel 1987 la frequenza del SIDS sarebbe stata, secondo l'ISTAT, dello 0,08‰ nati vivi. Questi dati sono sicuramente sottostimati e ci vengono contestati dagli altri Paesi europei come non corretti (4).

Per poter migliorare le nostre conoscenze su questa grave patologia dell'infanzia è necessaria una programmazione su vasta scala che consideri una popolazione sufficientemente grande per poter acquisire informazioni affidabili sull'epidemiologia, l'etiopatogenesi e la prevenzione.

Da alcuni anni, stimolati dall'esempio di altri paesi, ci stiamo adoperando, non senza difficoltà, per sviluppare in modo coordinato e su base regionale lo studio e la prevenzione della SIDS. La scelta dell'ambito regionale è motivata da un più facile ed omogeneo scambio di informazioni e di incontri, dalla uniformità di livello assistenziale, della possibilità di poter più agilmente coinvolgere in programmi di ricerca e di prevenzione gli organi amministrativi e politici.

L'attività è iniziata nel 1984 con l'attivazione presso il nostro Istituto di un Centro principalmente per organizzare un servizio di monitoraggio cardio-respiratorio domiciliare per i neonati ad accentuato rischio di SIDS (5-7). La rapida crescita del Centro e le richieste sempre più numerose che ci pervenivano da fuori provincia, ci ha indotto a contattare altri Reparti pediatrici e neonatali limitrofi. Nel 1989 abbiamo costituito un gruppo di studio dell'Emilia Romagna comprendente 13 Centri sia universitari che ospedalieri con lo scopo di iniziare un'attività coordinata di prevenzione.

Gli obiettivi principali del gruppo sono:

1. attivare un registro regionale per il controllo epidemiologico della SIDS;
2. organizzare una rete regionale integrata per il monitoraggio domiciliare dei

neonati a rischio di SIDS;

3. stimolare ricerche ed indagini per una migliore comprensione della sindrome favorendo gli scambi di informazioni tra i diversi Centri;

4. sensibilizzare l'opinione pubblica e soprattutto i pediatri di base sulle possibilità attuali di intervento e sulle conoscenze della malattia;

5. convincere la classe medica dell'importanza di un corretto esame post-mortem di soggetti deceduti per causa iperacuta sconosciuta;

6. creare un supporto per i genitori di bambini deceduti e per quelli che necessitano di monitoraggio domiciliare.

Sul piano organizzativo sono stati identificati quattro Centri di riferimento a livello di ospedali regionali e sono state attivate due indagini epidemiologiche una retrospettiva ed una prospettica.

L'indagine epidemiologica retrospettiva riferita al periodo 1985-1988 era necessaria al fine di valutare l'entità del problema nella regione e per poter programmare il servizio di monitoraggio domiciliare.

Sono stati considerati 61.624 neonati pari ad oltre il 60% della natalità regionale riferita agli anni considerati e sono stati individuati 37 decessi per SIDS corrispondenti ad una incidenza dello 0.6‰ nati vivi con variazione da Centro a Centro compresi fra 0.3-0.9‰ nati vivi con variazione da Centro a Centro compresi fra 0.3-0.9‰ nati vivi (8). (Tab. 1)

Questi dati confermano pertanto che la frequenza di SIDS nella regione Emilia Romagna si allinea con quella osservata in altri Paesi europei anche se è probabile che in questa indagine retrospettiva vi sia stata una sottostima. La raccolta dei dati infatti è stata difficoltosa perché in molti casi i certificati di morte indicavano diagnosi vaghe ed imprecise quali arresto cardiaco, morte timica, soffocamento da coltri. Appare perciò verosimile considerare che nella nostra regione la frequenza della SIDS possa essere stimata attorno al 1‰ nati vivi.

Questa indagine oltre che permettere di valutare con sufficiente precisione l'entità del problema ha evidenziato quanto scarse siano le conoscenze e l'interesse per questa grave patologia: genitori e medici preferiscono parlarne il meno possibile forse perché esiste spesso un senso di colpa nei genitori e di impotenza e fallimento nei medici. Dalla ricerca è emerso inoltre che in poco più della metà dei casi esattamente nel 55% è stato eseguito l'esame autoptico (8) e questo nonostante si tratti di un evento iperacuto per il quale non sempre è possibile a priori escludere il dolo.

Un corretto riscontro anatomico potrebbe dare un contributo importante alle conoscenze della SIDS è garantire medico e genitori dal rischio di un coinvolgimento medico legale.

Per quanto riguarda lo studio prospettico che dovrebbe fornire informazioni più precise e dettagliate esso è in corso ed ha come obiettivo quello di coinvolgere tutti gli ospedali della regione non solo per la valutazione epidemiologica ma anche per l'organizzazione del servizio di monitoraggio domiciliare dei casi a rischio.

Le ipotesi etiopatogenetiche della SIDS sono numerose (4,9-11) ed ogni giorno ne vengono formulate di nuove, ma tutte non confermate ed insufficienti per

spiegare tutti i casi di SIDS e per questo si tende a considerare la SIDS come una sindrome multifattoriale nella quale cause diverse possono interagire fra di loro fino a condurre all'evento mortale (11). Nonostante i numerosi dubbi e incertezze, alle alterazioni cardiache e respiratorie viene riconosciuto un ruolo fondamentale, primitivo o secondario, nel determinare il decesso del bambino. La concentrazione in un ristretto periodo di tempo (2°-4° mese di vita) della massima frequenza dei casi di SIDS e il fatto che il decesso avvenga quasi costantemente durante il sonno avvalorerebbe l'ipotesi di una incompleta maturazione dei meccanismi di controllo dell'omeostasi cardiorespiratoria e/o dell'organizzazione delle diverse fasi del sonno. Questi rilievi costituiscono alcuni degli argomenti che hanno indirizzato diversi Centri nel mondo alla attivazione di sistemi di monitoraggio cardiorespiratorio prolungati (12-15) e sono gli stessi che hanno indotto anche noi ad iniziare un servizio di monitoraggio domiciliare.

La principale difficoltà nell'organizzare una corretta prevenzione tramite il monitoraggio domiciliare è rappresentata dalla mancanza di elementi utili per individuare i neonati a rischio di SIDS (5,12-15). Le ricerche eseguite su grandi popolazioni di neonati e di lattanti, sia prospettiche che retrospettive, gli studi metabolici e poligrafici, le indagini neurofisiologiche e del sonno non sono stati in grado di identificare nessun sicuro fattore predittivo di SIDS.

Tutto ciò, insieme alla impossibilità per motivi etici di eseguire studi di tipo controllato, rende incerta la scelta dei soggetti da sottoporre al monitoraggio e impedisce una esatta valutazione della efficacia del monitoraggio stesso.

Comunque di fronte all'impotenza della scienza medica nei confronti delle morti improvvise riteniamo che anche il monitoraggio domiciliare, con tutti i suoi limiti sia una strada da percorrere: non abbiamo elementi sicuri di conferma della sua utilità ma neppure dati della sua inutilità. Al fine di razionalizzare questo tipo di intervento il quale è costoso e richiede un notevole impegno umano e di tempo, stiamo cercando di attivare sul modello francese un servizio di monitoraggio organizzato a livello regionale.

Tutti gli ospedali pediatrici della regione dovrebbero partecipare a questo programma, facendo capo ad alcuni Centri di riferimento localizzati negli ospedali più grandi provinciali o regionali. Presso questi Centri di riferimento vengono inviati i neonati identificati a rischio di SIDS e i lattanti che hanno presentato gravi crisi di apnea e ipotonia (ALTE) quando necessitano di accertamenti sofisticati non disponibili negli ospedali periferici (es. poligrafie, mappe cerebrali, ecocardiografia, studio della meccanica respiratoria) per escludere patologie suscettibili di trattamento. Sulla base delle esperienze del Centro SIDS di Parma con un attento studio dei singoli pazienti solo nel 50% dei casi inviati per il monitoraggio domiciliare è stato realmente considerato necessario ed iniziato (7-8).

Comunque quando il lattante inizia il monitoraggio deve essere seguito dal personale dell'ospedale periferico e non da quello centrale di riferimento perché i contatti con i genitori devono essere molto stretti e continuativi.

Nel programma che ci siamo proposti non tutti i Centri dovranno necessariamente acquistare dei monitor propri che potrebbero essere forniti anche dal

Centro di riferimento o essere scambiati con gli ospedali limitrofi, ma tutti i Centri devono possedere una organizzazione per seguire i bambini in monitoraggio al fine di evitare, ai genitori lunghi e continui spostamenti. Il monitoraggio domiciliare per essere efficace comporta un costante rapporto con la famiglia che deve poter disporre di un contatto telefonico 24 ore su 24 e deve poter accedere al Centro anche quotidianamente (almeno per i primi tempi) al fine di risolvere tempestivamente problemi anche banali, quali irregolare funzionamento del monitor, corretto posizionamento degli elettrodi, modificazioni di limiti di allarme.

Periodicamente poi ogni 10-15 giorni i genitori devono comunque portare il monitor al Centro per la raccolta dei dati contenuti nella memoria del monitor e per discutere con il medico dei fenomeni osservati nel loro bambino; questo, oltre che impostare un controllo clinico corretto, contribuisce ad aumentare la fiducia dei genitori verso il Centro.

Nella nostra esperienza il continuo contatto con la famiglia e la grande disponibilità ad ascoltare i problemi dei genitori permettono di ottenere un'ottima compliance sia psicologica che organizzativa con le famiglie.

Il sistema regionale per il controllo della SIDS che abbiamo iniziato ha anche come obiettivo quello di raccogliere informazioni utili per lo studio della malattia. A tale scopo abbiamo elaborato protocolli comuni per l'identificazione dei nati a rischio, per gli accertamenti da eseguire, per la raccolta dei dati durante il monitoraggio. I rilievi vengono periodicamente elaborati e valutati per adeguare gli interventi alle necessità che via via emergono.

Oltre agli aspetti pratici ed organizzativi connessi con la SIDS abbiamo ritenuto importante per migliorare le conoscenze della malattia attivare tra le quattro Università della Regione (Parma, Bologna, Modena, Ferrara) un Centro interuniversitario di Studio.

A questo Centro confluiscono diverse competenze specialistiche quali pediatri, neonatologi, cardiologi, endocrinologi, anatomopatologi ed ha lo scopo di rappresentare nell'ambito del gruppo regionale un elemento trainante e di stimolo per la ricerca.

Infine un Centro per la SIDS deve considerare anche i gravi problemi psicologici che investono la famiglia colpita da una patologia così drammaticamente grave.

Al fine di cercare di meglio comprendere i problemi psicologici ed emozionali delle famiglie abbiamo iniziato a Parma ad organizzare un'associazione dei genitori che hanno avuto bisogno del monitoraggio domiciliare e che spesso hanno avuto l'esperienza diretta di SIDS.

L'interesse suscitato per questo tipo di associazione che supera il concetto della morte improvvisa e si proietta verso la speranza di una prevenzione attraverso il monitoraggio domiciliare ci induce a ritenere che anche questa attività potrebbe essere allargata in ambito più ampio a quello regionale al fine di favorire incontri con scambi di esperienze e contribuire ad allontanare i sensi di colpa e di disperazione che più o meno tutti i genitori, che hanno avuto un bambino SIDS, avvertono e che spesso i mass-media con le loro informazioni scorrette contribuiscono ad alimentare.

**Tab. 1 - Indagine epidemiologica retrospettiva in Emilia Romagna (1985-1988)**

---

n. nati in Emilia Romagna 1985-1988	103.767	
n. nati considerati	61.624	
Mortalità nel 1° anno di vita n.	581	9,4‰ nati vivi
Mortalità per SIDS n.	37	0,6‰ nati vivi (0,3-0,9)
Età media al momento del decesso	87 gg. (1-244)	
28 gg.	27 %	
2-6 mesi	60 %	
6-8 mesi	13 %	
Autopsia eseguita nel	55 % dei casi	

---

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 - Kelly D.H., Shannon D.C.: Rassegna della letteratura 1964-1982 sulla sindrome della morte improvvisa nella prima infanzia e sulla sua variante non letale ("abortiva"). Clin. Pediatr. nel Nord America, Ed. Italiana 1983; 15:839.
- 2 - Peterson D.R.: Evolution of the epidemiology of SIDS. Epidemiol. Rev. 1980; 2:97.
- 3 - Beal S.M., Blundell H.K.: Recurrence incidence of SIDS. Arch. Dis. Child. 1988; 63:924.
- 4 - Dehan M., Gilly R.: Mort subite du nourisson. Paris: Doin Editeur, 1989.
- 5 - Bevilacqua G., Bersini M.T., Parmigiani S., Squarcia U., Volta A.: Sudden infant death syndrome: a multifactorial disease. Arrhythmias 1991; 7:115.
- 6 - Bevilacqua G., Volta A., Bersini M.T.: Esperienze di monitoraggio domiciliare cardio-respiratorio. Atti Int. Meeting on Nutrition and Pneumology, Milano, 1988, pag. 128.
- 7 - Bevilacqua G., Volta A., Bersini M.L.: Esperienza di tre anni di monitoraggio domiciliare nella prevenzione della morte improvvisa nell'infanzia (SIDS). Aggiornamenti in Pediatria 1988, Atti Riunioni Sez. Emilia Romagna Società Ital. di Pediatria, Pomposa, Bologna, pag. 191.
- 8 - Bevilacqua G., Volta A., Baroni M. et al.: Indagine epidemiologica policentrica sulla morte improvvisa della infanzia (SIDS) in Emilia Romagna. Riv. Ital. Pediatr. 1993; 19:25.
- 9 - Rusinenti P., Grancini F., Schwartz P. et al: The incidence of SIDS cardiac and respiratory mechanism and interventions. Ann. N.Y. Acad. Sc. 1988; 533:444.
- 10 - Poelberger S., Svenningsen N.W.: Early neonatal Sudden Infant Death and neardeath of fullterm infants in maternity wards. Acta Paediat. Scand. 1985; 74:861.
- 11 - Milner A.D.: Recenti storie sulla causa della morte "in culla". BMJ, Edizione italiana 1988; 8:276.
- 12 - Denson S.E., Goldie M.D.: SIDS possible causes and strategies for intervention for some infant at risk.
- 13 - Monod N., Flores R. et al: Surveillance sous moniteur des enfants a risque de mort subite. Atti XIV Giornate Naz. di Neonatologia, Paris, 1984.
- 14 - Orent J., Kelly D., Shannon D.: Identification of a high risk group for SIDS among infants who were resuscitated for sleep apnea. Pediatrics 1986; 77:495.
- 15 - National Institute of Health: Infantile apnea and home monitoring. Consensus Development Conference Statement 1986; 6: n. 6.

## LA MEDICINA (E LA VITA) NELL'OTTICA IMMUNOLOGICA

G.R. BURGIO  
*Clinica Pediatrica - Pavia*

### **In premessa: due secoli dopo Jenner**

Se, a poco più di un lustro dalla fine del nostro secolo e a due secoli dall'avvio della vaccinazione antivaiolosa (Jenner, 1796) - la prima e ufficiale impresa immunologica nella storia della medicina - pensiamo di poter guardare a quest'ultima (al suo enorme bagaglio di conoscenze accumulatosi specie negli ultimi cinquant'anni sulla fisiologia dell'uomo e sulle sue malattie) in un'ottica immunologica, questo non è certo per effetto di una recente trasformazione della medicina stessa, quanto, piuttosto, per un mutamento indotto da una nuova (o rinnovata) cultura nel nostro modo di considerarla, specie in funzione di tante e tanto importanti nuove (ma anche non nuove) acquisizioni.

Un ruolo centrale fra le "nuove", riveste la scoperta delle molecole che connotano la individualità antigenica dell'uomo: le molecole HLA o del MHC (Dausset, 1954-58)(1). Se, infatti, la vaccinazione jenneriana preparò e, al contempo, collaudò la dottrina dell'immunità antinfettiva emancipandola al rango di glorioso ed esemplificativo baluardo di difesa contro i patogeni, la scoperta degli antigeni dell'individualità, cioè delle molecole "proprie" ad ogni uomo, appartenenti al "complesso dell'istocompatibilità maggiore: MHC" cioè le sue molecole antigeniche HLA (*Human Leucocyte Antigens*) - ha dimostrato che l'uomo, individualmente inteso, dispone di una sua fisionomia - immunitaria - di origine genetica, mai prima così analiticamente identificata.

La "individualità del sangue" (Lattes, 1934) (2), se poteva considerarsi in un certo senso antesignana in proposito, non poteva tuttavia paragonarsi al potere di risoluzione che, nel fornire, appunto, "identificazioni di individualità", compete per finezza di dettaglio alle molecole HLA dell'uomo ( $H_2$  del topo, che ricordiamo per precisare che il sistema delle molecole di istocompatibilità non è prerogativa esclusiva del mammifero-uomo) per non parlare delle tecniche sull'identificazione del DNA.

Venendo poi da queste conoscenze biochimico-molecolari sulla individualità dell'uomo alle conquiste applicative e operative più spettacolari di *Homo Sapiens Sapiens* - fine XX secolo - spicca quella della medicina dei trapianti che manipola proprio i confini della individualità biologica dell'uomo con l'intento di fargli "accettare l'estraneo" il "non suo", il "non proprio" che mai - per natura - potrebbe "accettare". Vi sono gli straordinari sviluppi delle modalità di proteggere l'uomo dalle infezioni non solo aggredendole con sempre nuovi antibiotici, ma prevenendole con nuove immunizzazioni vaccinali o con nuove immunoglobuline. Vi è, d'altro canto, ancora in tema di immunità, la possibilità, di immunodeprimere l'uomo (gli stessi trapianti non attecchirebbero altrimenti), di apportargli e di fargli "tollerare

nuovi geni" per correggere difetti enzimatici della sua costituzione ereditaria.

Su un altro versante, vi è, poi, la possibilità di constatare e dimostrare collegamenti fra la struttura genetica (e antigenica: relativamente alle ricordate molecole HLA del sistema MHC) "propria" di un individuo e il rischio da parte di questo di contrarre determinate malattie; o la chance di esserne, viceversa, protetto.

Vi è, però anche, l'opportunità (o la necessità) di configurare l'uomo - e da gran tempo - come un organismo immesso (e immerso) in un mondo di altri organismi - e di quanti microrganismi - che con lui, nel bene e nel male, in condizioni di fisiologia e di patologia ne parteggiano l'esistenza. Alla base della vita nel mondo vi sono, infatti, essenziali modalità di interagire fra gli organismi viventi e l'ambiente, segnatamente fra macroorganismi e microrganismi che, tutti, vivono nell'ambiente; anzi, ne fanno parte integrante, costituendo un ecosistema (3).

Queste interazioni "macroorganismo-microrganismo" - ci riferiremo al mondo degli umani - si svolgono, nelle condizioni di buona salute dell'uomo, in un modo clinicamente non appariscente venendo a identificarsi con un certo grado di saprofitismo latente dei microrganismi rispetto al macroorganismo o di "inquinamento fisiologico" di quest'ultimo: le nostre mucose esposte, la cute ed il grosso intestino non sono mai sterili.

### **Immunità come espressione reattiva di contatti**

Ma, se vogliamo dimostrare i nostri contatti con i microrganismi che fisiologicamente, e quindi senza nostro nocimento, ospitiamo, dobbiamo ricorrere al laboratorio programmando indagini (siero-immunologiche, colturali o, talvolta invece, intese a svelare una reattività cutanea) non mirate a scoprire malattie ma, soltanto, movimenti reattivi naturali. Si pensi, in particolare, alla formazione degli "anticorpi naturali", pur espressione di autentiche reazioni anch'essi, ma non connotate da manifestazioni clinicamente palesi. Paradigmatica quella della ontogenesi (o maturazione) delle isoemoagglutinine anti A e anti B dei globuli rossi (gruppi sanguigni): è ben noto come esse non compaiano, nel siero dei lattanti nei primi 2-3 mesi di vita e che a 4-6 mesi ne sia assai esiguo il titolo. Nei mesi successivi, e lentamente verso 2-3 anni e oltre fino a 5-10 anni, i titoli di questi anticorpi (emoagglutinanti) salgono, e ciò probabilmente in quanto, a mano a mano, i bambini si immunizzano nei confronti di antigeni della loro normale flora batterica intestinale; questi antigeni della colon-flora batterica essendo, infatti, "cross-reagenti" con le glicoproteine proprie degli antigeni gruppo-ematici (A o B) dei globuli rossi in quanto vari batteri della colon-flora posseggono alcune strutture chimiche (e immunogene) del tutto analoghe a quelle degli antigeni glicoproteici "gruppo-ematici".

Siamo, quindi, ad un'immunizzazione acquisita, per cross-reazione (o reazione crociata) esogena, che si inserisce in un sistema antigenico (e anticorpale) squisitamente genetico ed ereditario, quale è il sistema gruppo-ematico ABO. Questo sistema genico ereditato nei suoi componenti da genitori a figli, secondo le leggi di Mendel, ancorché molto meno emblematico del sistema HLA, pure fa tipicamente parte del "modo di essere", intrinseco, cioè proprio dell'uomo.



Comunque, secondo fisiologia, sul "modo di essere" dell'uomo segnatamente sui suoi sistemi antigenici (quello HLA in primo luogo), si embrica un "modo di reagire", sollecitato dall'esterno (fig. 1) (3).

Fra "modo di essere", squisitamente ereditario e genetico, e "modo di reagire" come risultato fenotipico o come prodotto (fenotipico) di una genetica stimolata o modulata da infiniti fattori ambientali può nascere il concetto che, giorno dopo giorno, lungo il fluire continuo della sua vita, l'essenza biologica dell'uomo si manifesta, sempre, attraverso risposte e/o reazioni. Potrebbe dirsi, in altri termini, che "l'uomo è come reagisce" (o, se si preferisce, "che reagisce per come è").

Ma, anche o proprio, in questo senso, ancora in tema di fisiologia e di ontogenesi (cioè di progressivo sviluppo) dell'immunità nel singolo individuo, lungo l'età della sua crescita, può dirsi che tutto "matura": dalle immunoglobuline plasmatiche alle IgA secretorie (fig. 2), dai "subsets" della popolazione linfocitaria (fig. 3) alla funzione dei micro- e macrofagociti, dal profilo dei titoli anticorpali indotti da stimoli diffusi in natura (pensiamo anche soltanto agli anticorpi anti-Ostreptolisine) (fig. 4) alle reazioni cutanee di tipo ritardato (anche queste inerenti al contatto dell'organismo in crescita con antigeni molto diffusi in natura o ubiquitari: è stata scelta la streptochinasi, SK) (fig. 5).

In tema di "medicina nell'ottica immunologica" o di "ottica immunologica in medicina" non ci è sembrato superfluo qualche richiamo all'espressione di queste fisiologiche e ontogenetiche "reazioni inapparenti" per venire, viceversa, ora a qualche considerazione sulla induzione della immunità mediante pratiche vaccinali che - per la loro migliore efficacia - vanno ragionevolmente programmate secondo "calendari", motivati, a loro volta, da conoscenze immunologiche e ontogenetiche, cioè da conoscenze che si rifanno alle variazioni età-dipendenti delle attività immunitarie.

Il bambino diviene infatti recettivo a molte malattie quando flette la sua protezione anticorpale ricevuta nella vita prenatale dalla madre (cfr. fig. 2). Lo scadere di questa immunità passiva che si identifica con una sorta di particolare disponibilità del bambino ad ammalare ed è, quindi, specificamente età-dipendente può essere facilmente collocata anch'essa ("in negativo", ovviamente) nell'ottica immunologica della medicina: un emblematico esempio di predisposizione - in un certo senso fisiologica - ad ammalare di malattie diffuse e contagiose; ma anche un buon momento per vaccinarlo in quanto una vaccinazione eseguita in un lattante ancor ben fornito di anticorpi materni risulta di ridottissima efficacia.

Per ciò il bambino va protetto con i vaccini secondo "calendari" ragionevolmente elaborati (tab. I) (4).

D'altro canto - ma ancora in tema di età, di immunità e di malattie diffuse e contagiose - è intuitiva e facilmente riferibile alla fisiologica flessione dell'immunità materna (di origine transplacentare) la interpretazione della enorme suscettibilità di estese coorti di bambini in età di asilo nido (o anche di scuola materna) ad ammalare ripetutamente di infezioni catarrali delle vie aeree: in questi bambini, non sono ancora "maturate" sufficientemente le istanze difensive contro i più comuni e diffusi virus.

Matureranno; ma vi sono anche differenze etniche, oltre che individuali, straordinariamente significative per i tempi e i modi in cui la maturazione avviene (fig. 6); ciò che equivale ad ammettere che possono significativamente diversificare le risposte anticorpali e cellulari, elaborate dal sistema immunitario a mano a mano che il bambino, ormai da più tempo "fuori dalla culla", incrementa i suoi contatti con l'esterno sviluppando, anche, patologie dimostrative per la sua acquisita possibilità di "reagire" con l'avvio di manifestazioni funzionali ed obiettive più o meno vivaci (febbre, esantemi, tumefazioni linfatiche e di milza, eventuali essudati...) e con evidenti (o addirittura vistosi) movimenti immunoreattivi dimostrabili in laboratorio (titoli anticorpali contro vari patogeni, emblematico quello delle anti O streptolisine, o, comunque mediante indagini: ad es. le cutireazioni).

Oltre tutto, anche varie delle patologie in parte meno comuni alle quali veniamo ora a riferirci sono "età-dipendenti": sostenute cioè da attività immunitarie in vario modo prodottesi nell'organismo che viene ad ammalarne. La epidemiologia di non poche delle "malattie immunomediate" si caratterizza infatti con una distribuzione cronologica, lungo l'età infantile-giovanile, abbastanza peculiare dalla quale risulta, con qualche parziale eccezione relativa all'ACG, una maggiore esposizione per l'età scolare-adolescenziale: così per la malattia reumatica, il LES, la dermatomiosite, la poliarterite (fig. 7). Anche la distribuzione per età della peliosi reumatica non si diversifica molto. Diversa è quella della malattia di Kawasaki che predilige il bambino piccolo ma la sua patogenesi - se anche la si volesse considerare immunomediata (da superantigeni?) - è, a sua volta anch'essa particolare. Nelle grandi linee sembra ragionevolmente possibile considerare che prima di una certa età, le attività immunitarie patogeneticamente coinvolte in questa patologia non siano, cioè, sufficientemente "mature" per indurla (o "mediarla"). In ogni caso, nelle malattie immunomediate le manifestazioni immunoreattive appaiono oltre che vivaci, anche "deviate" o mal-mirate o eccessive, al punto da poter risultare in se stesse nocive ("autoaggressive") per lo stesso organismo che le ha montate.

Tutto questo insieme di modificazioni immunitarie ontogenetiche, fisiologiche o patologiche, può venire sintetizzato in una tabella (tab. II) che comprende anche condizioni possibilmente non soltanto inerenti a microorganismi e ai loro antigeni verso cui l'uomo "fisiologicamente" si difende, ma anche, condizioni inerenti, in senso stretto, ad "allergeni": ci riferiamo qui al punto II A2 della tabella II e alludiamo ai conflitti che così spesso l'organismo "allergico" ingaggia nei confronti di "inalanti" o di molecole alimentari. D'altra parte, anche contro cellule aberranti (o "neoplastiche") l'organismo si difende in via immunologica (punto B2 della tabella II) (5).

Che l'essere umano dalla culla all'ultimo suo respiro non viva "*germ-free*" (non viva, in un mondo privo di germi ["innocui" o "patogeni"]) nè, potenzialmente "*allergen-free*" (privo di molecole potenzialmente allergizzanti) è un concetto medico, entrato ormai nel patrimonio culturale generale, che anche il profano di medicina non ha difficoltà a recepire e a condividere.

Dalla culla in avanti, l'uomo ospita, di regola infatti - quindi secondo un fisiologico programma universale - microrganismi assai diversi ed è in grado di

reagire ai loro antigeni.

Non vivere "germ-free" né, in potenza almeno, "allergen-free" (un Leitmotiv del nostro modello) significa propriamente assumere antigeni; essere preparati a riceverli nonché a produrre (o subire) azioni e reazioni: a reagire (fig. 1). Tutto questo è quindi "immunità", è poter concepire la medicina in un'ottica immunologica e, ancora più "la vita come un fenomeno immunitario" (6).

Ci è parso motivato ritenere tale la vita "dalla culla in avanti" e riteniamo di poter continuare a dimostrarlo, ma non vorremmo omettere di considerare ancora in questa ottica anche "la vita prima della nascita".

L'assunto è di facile dimostrazione poiché l'embrione-feto, geneticamente al 50% "diverso" per struttura antigenico-molecolare dalla struttura stessa della madre-gestante - in quanto al 50% inerente al corredo genetico ereditato dal padre, quindi "estraneo" per la madre-gestante - pure, ciononostante, viene da essa "tollerato" come non dovrebbe esserlo un "allograft semicompatibile" (con il quale, appunto, il prodotto del concepimento può essere paragonato nei confronti della gestante che lo ospita, o addirittura biologicamente identificato). Squisiti, provvidenziali accorgimenti naturali di indole immunitaria (e forse anche in parte anatomo-placentare) fanno fisiologicamente convivere feto e madre (7) e relegano ad una patologia immunitaria (con la interpretazione di un "rigetto del trapianto") alcuni soltanto degli "aborti ripetuti" che non trovino altra plausibile interpretazione: il feto che viene eliminato da un aborto spontaneo potrebbe non essere immunologicamente "tollerato" e viene per ciò "rigettato" ("eliminato").

E, dopo la nascita, torniamo "alla culla".

Dalla culla all'ultimo respiro dell'uomo questa storia naturale, fatta di incontri del suo corpo con l'estraneo, comporta personali esperienze immunitarie.

Nel "modo di reagire" non vi è infatti nulla di standardizzato; il "modo di reagire", ancorché largamente età dipendente è, anzi, strettamente individuale in quanto si rifà - largamente almeno - a caratteristiche e a caratteri genetici a loro volta (e qui per definizione) prettamente individuali. Si parla ragionevolmente di una "individualità del modo di reagire" (8).

Essere o non essere allergici è una prima grande esemplificazione di questo concetto. Anzi una grande lezione. "Grosso modo" un quinto della popolazione bianca ("caucasica") del mondo occidentale è allergica. Lo è perfino, e limitatamente all'asma, di oltre il 25% della popolazione della Nuova Zelanda, e il 37% di quella delle Isole Caroline (9).

### **Individualità del modo di reagire, come "modello patogenetico" (come causa di malattia)**

E' degli anni 60-70 il concetto di Burnet (10) secondo cui la vera assenza dell'immunità (l'insieme delle attitudini immunitarie) di ogni organismo consiste nella capacità di eliminare l'estraneo. Questo traguardo poggia su due grandi (e differenti) comparti di attività immunitarie: quelle della immunità aspecifica già grossolamente capace di distinguere fra "proprio" ed "estraneo", ma non in grado di esprimere un vero e proprio ("specifico") "riconoscimento antigenico" dell'estraneo

ed essenzialmente svolta da cellule fagocitanti e dal complemento) e quelle dell'immunità specifica (che presuppone invece questo "riconoscimento" e che, anzi, fa perno su di esso). Ma qui occorre precisare che la "individualità del modo di reagire" si impernia sulla facoltà dell'immunità specifica. In ogni caso, per dare a questo concetto dell'"individualità del modo di reagire" il suo più reale valore non può trascurarsi: a) che nel sistema immunitario le molecole estranee e "antigeniche" (si pensi in particolare e per la maggiore semplicità a quelle di origine batterica o virale) vengono - come appena precisato - captate dai fagociti (che sono cellule con mandato naturale di "ripulire" l'organismo da quanto gli è dannoso e/o estraneo) (fig. 8); b) che successivamente - a meno che questo "primo atto" di fagocitosi ("aspecifica") non sia sufficiente (anche se potenziato da altri elementi dell'"infiammazione") ad eliminare l'estraneo - si innesca l'attivazione dei linfociti T e B con tutto l'ingranaggio della "specificità" e della "cognitività" - individuale - del sistema. In particolare: le molecole estranee ed "antigeniche" vengono captate da parte dei fagociti, e da essi stessi scisse ed elaborate, per essere, ancora all'interno degli stessi fagociti "complessate" con molecole "proprie" cioè del "proprio" antigenico-molecolare HLA - che è strettamente individuale - e sarà questo "complesso" a venir presentato dai fagociti stessi (funzionanti come APC: *antigen presenting cells*) al TCR (cioè al recettore cellulare dei T linfociti) e non, isolatamente, l'antigene estraneo di per sé. Anzi, è ovvio, e fondamentale per la "individualità del modo di reagire" non sottovalutare nel ruolo svolto dal complesso "molecole HLA" + molecole antigeniche dell'estraneo" (cioè: molecole "proprie" o "del self" + molecole "estranee" o "del non-self"), l'importanza della componente molecolare antigenica del self. Per gli antigeni verso cui agirà il sistema dei linfociti T antigeni timodipendenti), questi dati sono espressi dalla fig. 8. Per gli antigeni timo-indipendenti verso cui si attiveranno direttamente, almeno in un primo tempo, i linfociti B saranno le Ig di membrana (essenzialmente in particolare, Ig di classe M [IgM], ma anche molecole BCR: *B cell receptor*) a fungere da "recettore". In un secondo tempo però, quando verranno prodotte Ig di classe IgG (non più IgM) interverranno i T linfociti H ad attivare i linfociti B e, ancora una volta il meccanismo sarà HLA mediato (quindi modulato sul self).

In sintesi, e per i concetti qui espressi, può dirsi che "genetica" e "immunità" si danno la mano e, questo, non certo soltanto perché molte malattie dell'immunità sono genetiche, (basti pensare alle "immunodeficienze primitive") o sono collegate con predisposizioni ereditarie (basti pensare alle "allergie" tab. II: al punto II A2), ma perché la fisiologia stessa della risposta immunitaria è, in buona parte, dinamicamente collegata con gli antigeni del complesso della istocompatibilità maggiore (MHC), nella fattispecie con gli antigeni HLA, che sono strettamente individuali ed ereditari.

Il risvolto, di questo collegamento apre, comprensibilmente in medicina, l'approccio patogenetico alla predisposizione delle già menzionate "malattie immunomediate", nel senso più esteso del termine: immunomediate essendo le malattie allergiche (atopiche, "IgE" - mediate) (tab. II: al punto II A2) e quelle più determinatamente autoaggressive o "autoimmuni" (tab. II: al punto II A1) in cui,

cioè, si attivano anticorpi e/o direttamente linee cellulari linfocitarie che, quale bersaglio da aggredire, identificano strutture (elementi cellulari, tessuti, organi) propri dell'organismo cui appartengono.

Siamo ritornati qui, ad esprimere come il sistema immunitario di un organismo - e per esso l'organismo in se stesso - possa caratterizzarsi per un "modo di reagire allergico o atopico" (11) o per un "modo di reagire autoaggressivo". Quest'ultimo è al massimo emblematicamente esemplificato dal vario ed eterogeneo "modo di reagire reumatico" (fig. 9) (12), ma non si esaurisce di certo in esso. Non può sfuggire né può essere sottovalutato che il 92% dei malati di artrite reumatoide giovanile del tipo della splendiloartite anchilosante sia HLA-B27 positivo, mentre di questo antigene è fornito solo l'8% della popolazione generale. Ma, altrettanto e più estensivamente, non può sfuggire il rischio statisticamente significativo che associa con determinati antigeni "del self" (del "proprio", come dicevamo) particolari predisposizioni ad ammalare o a sviluppare decorsi particolari di determinate malattie.

Il concetto non è nuovo e si presterebbe a svariate considerazioni cui qui soltanto accenniamo: così, da un canto, ai rapporti fra "predisposizione" e "diatesi" di antico ma non tramontato valore anche nell'epoca della nostra medicina molecolare e, dall'altro canto, ai rapporti fra queste due entità (di predisposizione e diatesi) e quelle di "costituzione" e "terreno". Andremmo lontano se dovessimo svilupparle occorrendo addirittura ricollegarle con le vedute di Garrod sugli "*inborn factors in disease*" (13) per non rifarci alla multisecolare cultura fiorita intorno al concetto di Diatesi, di galenica memoria.

Comunque, venendo da questi richiami arcaici - o quanto meno storici - a qualche rilevamento più concreto, e al limite, dotato di qualche valore clinico-casistico, ricorderemo come antiche osservazioni avevano associato, ad esempio, una predisposizione significativamente maggiore verso l'ulcera gastrica e/o verso l'ulcera gastrica e l'ulcera duodenale con la appartenenza del soggetto al gruppo ematico 0 rispetto ai gruppi A+B+AB o un maggior rischio ad ammalare di cancro allo stomaco per individui di gruppi sanguigno A rispetto al gruppo 0 (14).

Oggi gli antigeni *self* più "interessanti" nel dimostrarsi "predisponenti" per aumentare il rischio a contrarre determinate malattie sono quelli del sistema HLA. La tabella III esemplifica e dimostra la significatività di questi rischi, quantificando un certo numero di "associazioni", che in ultima analisi si identificano con una predisposizione o un "modo di reagire" predisponente verso determinate malattie. E altre malattie, dalla tubercolosi all'AIDS, presentano "storie naturali" e/o di decorso clinico diversificato a seconda che il paziente contenga nel suo corredo HLA determinati antigeni, piuttosto che altri.

Forse, poiché un deficit immunitario di sorveglianza da parte di cellule *natural killer* nei confronti di cellule mutate (e divenute "maligne") si postula all'insorgenza dei tumori maligni, anche un "modo di reagire neoplastico" (magari anche nel senso di un insufficiente controllo di determinati oncogeni) potrebbe venire ragionevolmente considerato.

Nulla contrasta la possibilità di configurare l'intolleranza al glutine (ovviamente

non allergica) come un "modo di reagire celiaco", ma stante l'esistenza di anticorpi antiendomio (di anticorpi cioè contro le fini strutture collagene che rivestono le singole fibre muscolari della muscolatura liscia dell'intestino) nella fisiopatologia celiaca anche questa malattia può rientrare a piena ragione fra quelle immunomediata. Il modello di essa, in un'ottica immunologica della medicina diventa anche particolarmente euristico se si considera quanto la celiachia possa considerarsi una malattia multisistemica: con qualche elasticità concettuale, una sorta di "malattia totale". Non sembra essere lontani dal vero ammettendo che il "modo di reagire celiaco" o, in altri termini la intolleranza al glutine, possa coinvolgere, oltre all'intestino, in funzione del malassorbimento l'eritropoiesi, la crescita somatica e la funzione anteroipofisaria, il sistema nervoso e non solo per la già ben nota neuropsicopatologia da glutine, ma - e drammaticamente - per deposizioni di calcio nel cervello responsabili di convulsività epilettica (15).

Analoghe considerazioni circa la patogenesi immunomediata, appena qui di sopra ammessa per la celiachia, valgono per il diabete mellito giovanile, da deficit d'insulina, o cosiddetto di tipo primo: "*insulin-dependent diabetes mellitus*" (IDDM). In realtà cioè, sia la celiachia e sia il IDDM riconoscono come "predisposizione" o come franco rischio alla loro insorgenza determinati antigeni HLA. In particolare: per la celiachia, HLA-B8; DW3, DW7, DQW2; per l'IDDM, HLA-B8, B15, DR3, DR oltre a alleli sul locus HLA-DO (4).

### **In prospettiva**

Configurare "modi di reagire" patogeni equivale a privilegiare ragionevolmente un'ottica immunologica per interpretare numerosi e grandi temi della medicina clinica non limitando il dominio elettivo dell'immunità né alle sue "deficienze primarie" o secondarie (in cui campeggiano l'AIDS, e la fame cronica), né soltanto alle sue più clamorose deviazioni, quali ad esempio quelle responsabili di lupus eritematoso sistemico, o di anemia perniziosa con anticorpi contro la mucosa gastrica. Equivale invece a potere al meglio interpretare determinate "predisposizioni" ad ammalare e a potere il più precocemente possibile intervenire.

Sul versante più operativo e costruttivo della medicina, cioè quello più attivo per la protezione della salute, equivale a potenziare ragionevolmente le profilassi anti-allergiche come, e soprattutto, quelle vaccinali studiando nuovi vaccini, più opportuni "calendari" della loro applicazione e accorgimenti per i *non-responders*. E' noto infatti come ad es. rispondano insufficientemente al vaccino contro la virus epatite B i soggetti portatori nel loro corredo genetico HLA dell'antigene B15. Oltretutto, anche il fenomeno di "non-rispondere" ai vaccini da parte di aliquote di individui non è che un fenomeno inerente, "in negativo", all'immunità.

Ma, ancora, configurare "modi di reagire" patogeni equivale anche a razionalizzare terapie di frontiera per migliorarne i risultati dai trapianti alla correzione del genoma.

Equivale, più in generale, a meditare attentamente tutte le prescrizioni perché un attivo "*primum adiuvare*" emblematico di una medicina che veramente miri alla protezione della salute e sia in questo senso realmente operativa, prevalga (o abbia

sempre più motivate possibilità di prevalere) per il miglioramento della vita sul riduttivo, ancorché storico, ma anche supinamente astensionistico, "*primum non nocere*" (16, 17).

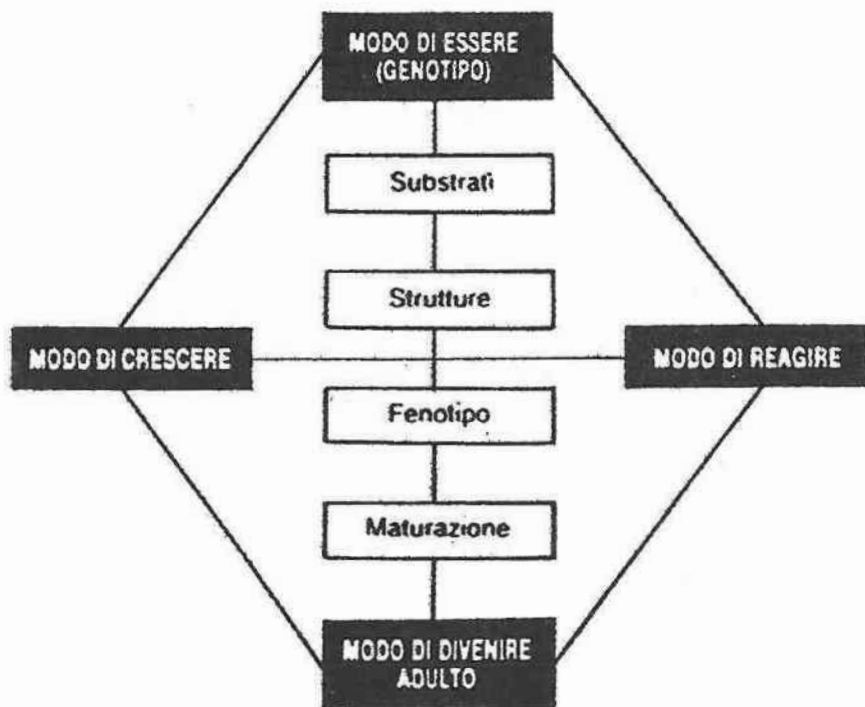


Fig. 1 - Dinamica della maturazione. Premesse biologiche essenzialmente geniche, in quanto inerenti ai modi di essere, influenzano sia il modo di crescere sia quello di reagire, entrambi ovviamente condizionati da fattori peristatici molteplici e mutevoli ed entrambi orientati verso il traguardo della maturazione somatica (il "modo di divenire adulti"). Se questa dinamica può prospettarsi per la crescita somatica e per lo sviluppo delle attitudini immunoreattive, può altrettanto - e non meno - prospettarsi per la crescita e la maturazione della personalità che, sostenuta anch'essa da caratteristiche geniche e genetiche (le predisposizioni, i talenti), evolve attraverso continui contatti e stimoli ambientali (compresi quelli pedagogici e relazionali) verso cui deve continuamente prender posizione e quindi "reagire" (gradendo, accogliendo, rifiutando, negando).

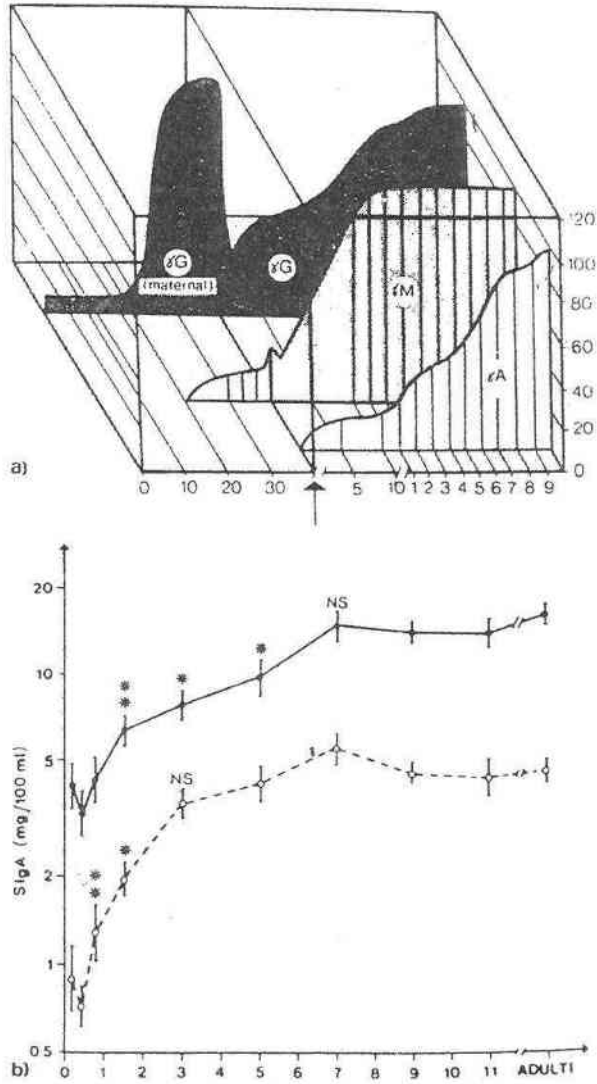


Fig. 2 - Le immunoglobuline seriche IgG, IgA, IgM offrono a considerare un incremento di produzione strettamente età-dipendente (a). Questo andamento non è meno evidente (b) per le SIgA (immunoglobuline A delle secrezioni).



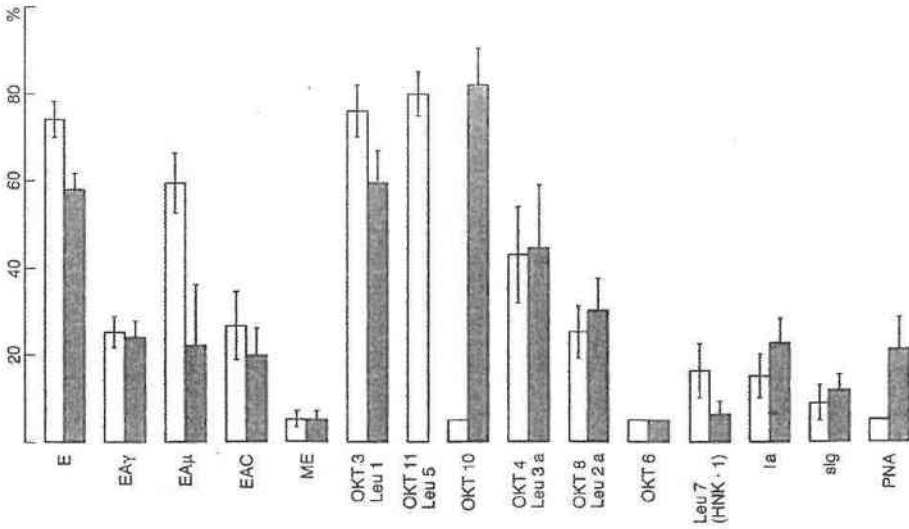


Fig. 3 - Percentuali delle principali sottoclassi di linfociti circolanti. Colonne scure: neonati. Colonne chiare: bambini grandetti.

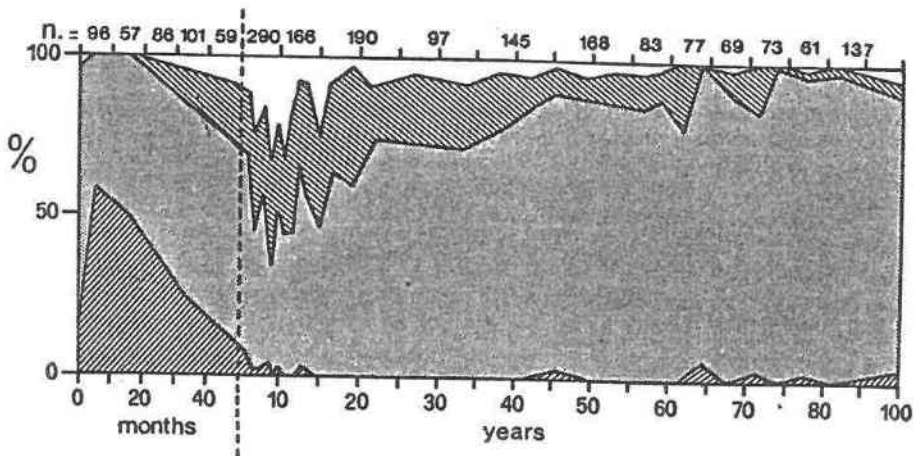


Fig. 4 - Titoli di anti O-streptolisine: < 10 T.U. (Todd Unit); 100-600; 200-320; > 400. Sulle ascisse, l'età dei probandi (1955 soggetti).

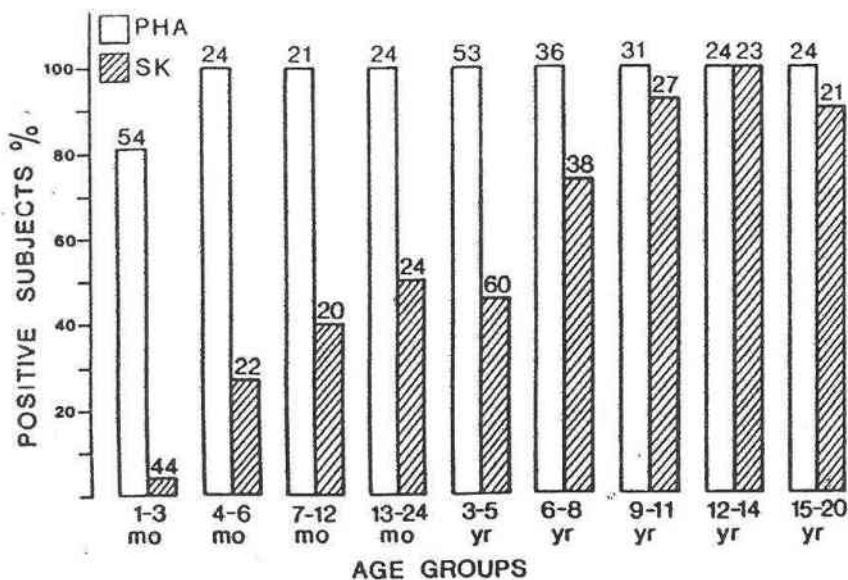


Fig. 5 - Positivita dei test cutanei alla fitoemagglutina (PHA) e alla streptochinasi (SK) nelle varie età.

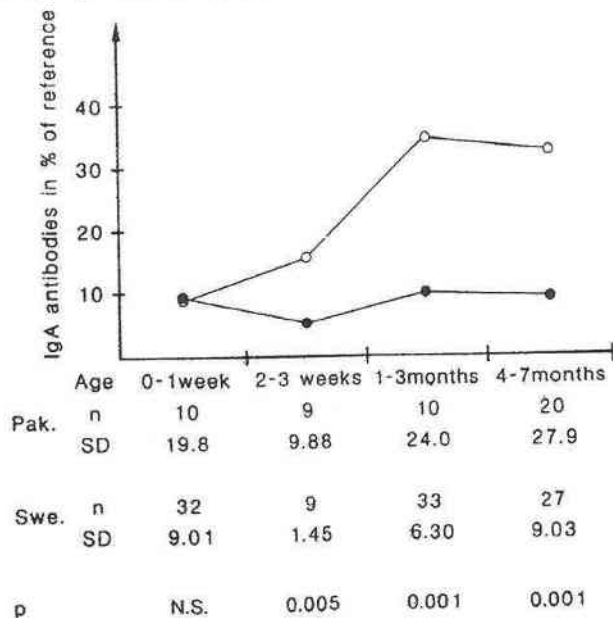
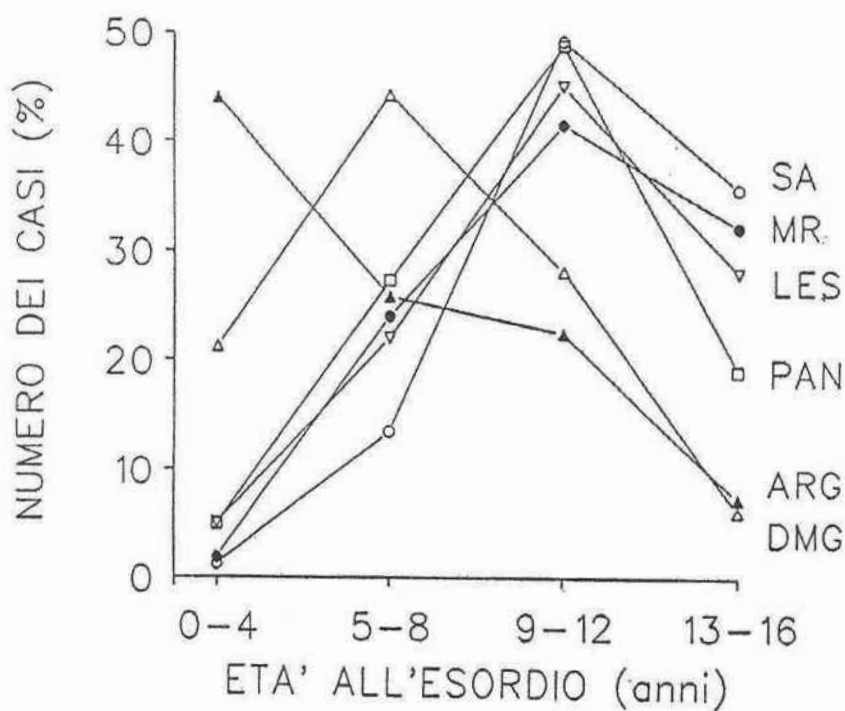
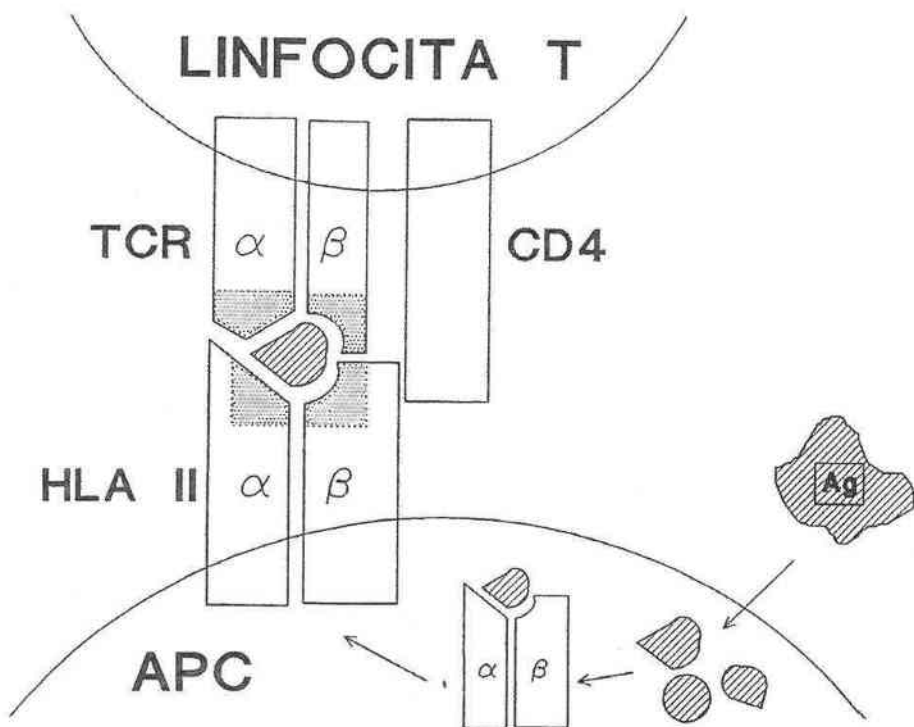


Fig. 6 - Anticorpi IgA salivari contro antigeni di E. Coli, in lattanti svedesi (pallini neri) e pakistani (pallini bianchi). Un significativo aumento di anticorpi si osserva nei lattanti pakistani dalla 2<sup>a</sup> - 3<sup>a</sup> settimana di vita in avanti, rispetto ai lattanti svedesi.



**Fig. 7 - Distribuzione percentuale, secondo l'esordio per età, di varie "malattie reumatiche" nell'infanzia. SA = Spondiloartrite anchilosante giovanile; MR = malattia reumatica; LES = Lupus eritematoso sistemico; PAN = panarterite nodosa; ARG = artrite reumatoide giovanile; DMG = dermatomiosite giovanile.**



**Fig. 8 - Presentazione del peptide antigenico nel contesto della molecola HLA di classe II al linfocita T CD4+. L'antigene viene inglobato e frammentato dalla cellula accessoria (antigen presenting cell, APC); il peptide antigenico viene coniugato alla molecola HLA di classe II, composto da due catene proteiche diverse ( $\alpha$  e  $\beta$ ), ed il complesso trimolecolare viene espresso sulla superficie cellulare della APC. Il peptide antigenico viene quindi riconosciuto dal recettore per l'antigene del linfocita T (T cell receptor TCR). La specificità del legame è assicurata dalle regioni polimorfe delle catene  $\alpha$  e  $\beta$  della molecola HLA di classe II e del TCR (schematizzate come porzioni punteggiate delle molecole). Un rafforzamento di legame si realizza grazie alla interazione tra la molecola CD4 e porzioni non polimorfe, costanti, delle catene  $\alpha$  e  $\beta$  della molecola HLA di classe II.**

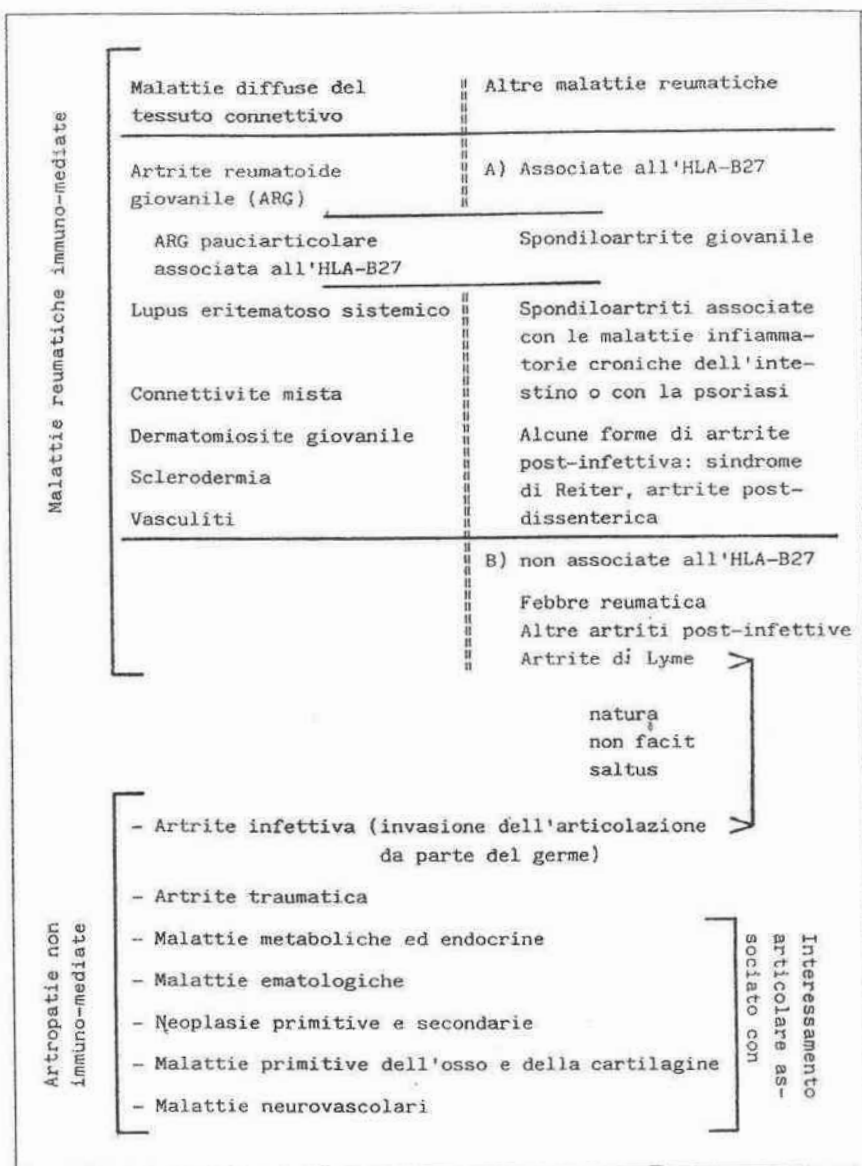


Fig. 9 - Approccio semplificato ad uno schema patogenetico dei reumatismi e delle artropatie del bambino.

**Tabella 1 - Calendario delle vaccinazioni obbligatorie e consigliate.**

Età	Vaccino
3 mesi	Antipolio DT o DTP* (HBV)
5 mesi	Antipolio, DT o DTP*, (HBV)
10-12 mesi	Antipolio, DT o DTP*, (HBV)
15-18 mesi	Antimorbillo (o Antimorbillo - parotite - rosolia)
2 anni	DT o DTP
3 anni	Antipolio
6 anni	DT (e Antipolio)
10, 15 e 20 anni	T**
10-12 anni	HBV (ciclo di 3 dosi) Vaccinazione antirosolia (o Antimorbillo-parotite-rosolia)

D = Difterite; T = Tetano; P = Pertosse; HBV = Epatite da virus B.

N.B. - La vaccinazione antitubercolare riveste ormai larga diffusione nel mondo e notevole interesse pratico. Può praticarsi alla nascita specie in bimbi a rischio di facile contagio; altrimenti fra il 5° e il 10° anno e con 30 giorni di intervallo rispetto ad ogni altra vaccinazione.

\* Di regola è preferibile la DTP, ma non vanno vaccinati contro la *pertosse* bimbi con problemi neurologici, o con significative reazioni ad una dose precedente. Sono peraltro allo studio vaccini antipertosse preparati con antigeni acellulari meno "a rischio" di indurre reazioni a carico del sistema nervoso.

\*\* Da ripetere in seguito ogni 10 anni per mantenere una sufficiente immunità di base "da richiamare" eventualmente con nuovo vaccino, immediatamente, al bisogno, se l'ultima somministrazione risale a 1-5 anni prima; per un intervallo maggiore di 5 anni, anche in associazione a gammaglobuline iperimmuni. (da *Pediatria Essenziale*, UTET, III ed. 1992).

**Tabella II - Fisiologia (I) e patologia (II) dell'immunità.**  
**Physiology (I) and derangements (II) of the immunity.**

I) *Omeostasi delle difese contro l'estraneo*

- difesa del *self* dal *non-self* (eliminazione degli agenti infettanti)
- efficienza della sorveglianza clonale (eliminazione dei "cloni aberranti").

II) *Disomeostasi delle difese*

A) Malattie immunomediate

1) da autoaggressione (*self* contro *self*):

- apparentemente primitive
- secondarie a noxae esogene (es. infettive, iatrogene)

2) da "cattivo rapporto" con l'estraneo (reattività contro il *non self* patogena per il *self*):

- secondarie ad un impatto allergenico o antigenico *non-self*.

B) Malattie da insufficienza delle difese immunitarie

1) Immunodeficienze primitive o secondarie (mancata eliminazione degli agenti infettanti).

2) deficienza della sorveglianza clonale (mancata eliminazione dei cloni neoplastici o autoaggressivi).

**Tabella III - Alcune significative associazioni fra HLA e malattie.**

Malattia	HLA	Pazienti % +	Controlli % +	Rischio relativo*
Spondilite anchilosante	B27	89	9	69,1
Artrite reumatoide	DR4	68	25	3,8
Lupus eritematoso sistemico	DR3	42	21	2,6
Sindrome di Sjögren	DW3	64	24	5,7
Malattia di Behçet	B5	31	12	3,8
Malattia di Graves	DR3	56	25	3,7
Sindrome di Goodpasture	DR2	88	27	13,8
Diabete mellito giovanile	DR3	46	22	3,3
	DR4	51	25	3,6
Malattia celiaca	DR3	79	22	11,6
	DR7	60	15	7,7
Dermatite erpetiforme	DR3	82	20	17,3
Pollinosi da cedro	A10	69	12	15,49
Allergia all'ambrosia	DW2	69	17	9,95
Emocromatosi idiopatica	A3	72	28	6,7

$$* \text{ Rischio relativo} = \frac{(\% \text{ pazienti positivi}) (\% \text{ controlli negativi})}{(\% \text{ pazienti negativi}) (\% \text{ controlli positivi})}$$



## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Dausset J.: Isoleucoanticorps. *Acta Hematol.* 20, 156, 1958.
- 2 - Lattes L.: La individualità del sangue. Fratelli Treves Editori, Milano 2ª Ediz. Ital., 1934.
- 3 - Burgio G.R.: L'uomo come ecosistema. *Crescita* 20, 56-60, 1986.
- 4 - Burgio G.R.: Perinotti G., Ugazio A.G.: *Pediatria Essenziale* III Ediz. Utet Torino, 1992.
- 5 - Burgio G.R.: L'io biologico. Dalle difese immunitarie alla consapevolezza della individualità. *Riv. Ital. Ped. (I.J.P.)* 14, 255-61, 1988.
- 6 - Burgio G.R., Severi F., Ugazio A.G., Vaccaro R.: In tema di deficienze della immunità specifica (Introduzione). Relazione al 38° Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria, Bari 1976. Edizioni Minerva Medica Torino 1976.
- 7 - Montagna D., Maccario R., Ugazio A.G. et al.: Unresponsiveness of neonatal human cytotoxic T lymphocytes to maternal alloantigen *in vitro*. *Intern. J. Feto-Matern. Med.* 3, 158-65, 1990.
- 8 - Burgio G.R., Martini A.: The individuality of immune response. *Scand. J. Rheumatology, Suppl.* 66:5, 1987.
- 9 - Bousquet J. Michel F.B.: Asthme allergique. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale (Paris)* 4063, F10, 1991.
- 10 - Burnet F.M.: *Self and Not-self*. Melbourne, University Press, 1970.
- 11 - Burgio G.R., Duse M., Nespoli L., Ottolenghi A. Il modo di reagire atopico. *Riv. Ital. Pediat.* 1993 (in stampa).
- 12 - Burgio G.R., Martini A.: Il modo di reagire reumatico. *Riv. Ital. Ped.*, 17, 649, 1991.
- 13 - Garrod A.: *Inborn factor in disease*. Oxford Monographs on Medical Genetics, 16 Oxford University Press, 1989.
- 14 - Vogel F. e Motulsky A.G.: *Human Genetics. Problems and approaches*. II Edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 697-710, 1986.
- 15 - Gobbi G., Bouquet F., Greco L., Lambertini A. et al.: Morbo celiaco, epilessia e calcificazioni cerebrali *Lancet*. Ediz. Ital. 9, 514-19, 1992.
- 16 - Burgio G.R., Ottolenghi A.: Un'etica per la salute del bambino. "Antologia di Bioetica", M. Callari Galli (Edit.), Nuova Italia Editrice, Firenze 1993 (in stampa).
- 17 - Corbellini G., Bioetica. *Enciclopedia Italiana Treccani*. Istituto Editoriale della Enciclopedia Italiana, Roma. Supplementi, vol. V, 1979-1992.

## IL TRASFERIMENTO GENICO COME TERAPIA

LUIGI D. NOTARANGELO, FULVIO PORTA, ALBERGO G. UGAZIO  
*Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Brescia*

### Introduzione

Le difese dell'organismo sono mediate da due sistemi o compartimenti del sistema immunitario che cooperano attraverso una complessa rete di interazioni cellulari e di sostanze solubili - le citochine -: il sistema umorale o anticorpale ed il sistema cellulo-mediato. Il compartimento umorale provvede alla difesa dai patogeni ad invasività extracellulare attraverso gli anticorpi e l'attivazione di meccanismi effettori mediati dai polimorfonucleati e dal complemento mentre il sistema cellulo-mediato assicura la difesa dai microrganismi ad invasività intracellulare come virus, micobatteri, miceti ed alcuni agenti opportunistici, attraverso il sistema di cooperazione tra linfociti T e macrofagi.

Qualunque difetto congenito della differenziazione delle cellule immunocompetenti o comunque coinvolte nella risposta immune comporta una condizione di immunodeficienza primitiva, caratterizzata da difetti numerici e/o funzionali della linea cellulare interessata o dei suoi prodotti e, da un punto di vista clinico, da una patologica suscettibilità alle infezioni. Da queste premesse si evince ovviamente che si tratterà di una abnorme suscettibilità ad infezioni sostenute da batteri piogeni extracellulari se il difetto è a carico dell'anticorpopiesi, dei fagociti o del complemento, mentre quando il danno interessa il sistema dei T linfociti prevarranno le infezioni da patogeni intracellulari, con il rischio inoltre di complicanze neoplastiche o autoimmuni, in virtù della scarsa sorveglianza immunologica.

In realtà questa suddivisione è piuttosto scolastica ed ha più che altro un significato didattico: nella pratica, un gran numero di immunodeficienze primitive sono complesse e caratterizzate da disordini multipli, o ancora sono inserite nel contesto di vere e proprie sindromi. In questo caso, i segni ed i sintomi di immunodeficienza sono associati a svariate manifestazioni cliniche, che spesso precedono l'esordio della stessa immunodeficienza e/o possono assumere caratteristiche di gravità tali da mettere in pericolo la vita del bambino. Ad esempio: piastrinopenia ed eczema sono caratteristiche della Sindrome di Wiskott Aldrich (WAS), cardiopatie e difetti della paratiroidi della Sindrome di Di George o ancora disturbi neurologici degenerativi della Atassia-Talangectasia (AT).

L'elenco dettagliato di tutte le immunodeficienze primitive, secondo l'ultima classificazione della Organizzazione Mondiale della Sanità è riportata in Tab. 1 (1).

Per molte immunodeficienze esiste fortunatamente la possibilità di instaurare una terapia efficace: tutti i difetti anticorpali ad esempio, dalla agammaglobulinemia X recessiva ai difetti anticorpali minori (deficit di sottoclassi o difetti di risposta anticorpale specifica), possono essere efficacemente sostituiti con l'impiego di preparati di immunoglobuline per via endovenosa. La disponibilità di tali preparati

somministrabili ha consentito di infondere quantità pressoché illimitate di anticorpi e conseguentemente di adeguare i dosaggi in modo da ottenere il raggiungimento di livelli sierici di IgG normali o ai limiti di norma, anche nei bambini più severamente ipogammaglobulinemici.

Una adeguata terapia sostitutiva con immunoglobuline, associata ad un tempestivo intervento di profilassi/terapia delle infezioni con l'impiego di antibiotici ad ampio spettro e di farmaci antivirali, ha radicalmente mutato la prognosi di questi bambini che prima andavano inesorabilmente incontro a pneumopatie gravi e ad insufficienza respiratoria già nella I e II decade di vita. Per contro, un cospicuo numero di immunodeficienze primitive presenta purtroppo difetti immunologici più complessi che coinvolgono anche l'immunità cellulo-mediata, per la quale è difficile ipotizzare una terapia sostitutiva.

In casi del tutto particolari, l'identificazione nella patogenesi molecolare della malattia, unitamente ai progressi delle biotecnologie, hanno consentito di ottenere terapie molecolari avanzate che mirano, con logica sostitutiva, a compensare il difetto della patologia di base. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la strategia terapeutica dei deficit severi dell'immunità si incentra sulla ingegneria cellulare, ed in particolare sul trapianto di midollo osseo allogenico.

Del tutto recentemente, infine, sono stati intrapresi protocolli clinici di terapia genica, basati sull'inserimento di una copia normale del gene la cui alterazione era responsabile dello stato di malattia.

## **Le immunodeficienze severe**

### *Le immunodeficienz combinate gravi*

Le immunodeficienze combinate gravi (SCID, dall'inglese "Severe Combined Immunodeficiency Disease") sono un gruppo eterogeneo di malattie a trasmissione autosomica recessiva o legata al cromosoma X, caratterizzate dall'assenza di tutte le funzioni immunitarie antigene-specifiche, sia mediate dai linfociti T che dai linfociti B. Il preciso difetto molecolare viene identificato in meno del 50% dei pazienti affetti. Il danno differenziativo e/o proliferativo può interessare diversi momenti della ontogenesi del sistema immunitario: può essere molto precoce e quindi causare difetti molto gravi quali l'assenza della cellula staminale pluripotente (come avviene nella "disgenesia reticolare") oppure più tardiva, addirittura quando si è già completata la differenziazione cellulare. In tal caso si osservano cellule fenotipicamente normali, ma con funzioni alterate (mancata risposta T alla stimolazione antigene-specifica). Infatti molti pazienti con SCID presentano un deficit selettivo della differenziazione o della funzionalità dei T linfociti, in presenza di B linfociti di numero ed attività normali.

Clinicamente le SCID sono caratterizzate dal recidivare di infezioni gravi (otiti, polmoniti, sepsi, diarrea ed infezioni cutanee), spesso sostenute da germi opportunisti.

I bambini affetti da SCID non hanno la capacità di rigettare tessuti estranei; questo certamente li favorisce dal punto di vista dell'accettabilità del trapianto e li

rende candidati ideali, ma nel contempo li espone al rischio imminente di sviluppare una grave reazione di "trapianto contro ospite", anche solo in seguito alla trasfusione di emoderivati. Spesso infatti tanto le sacche di sangue intero che i concentrati di globuli rossi o di piastrine e lo stesso plasma contengono qualche leucocita sfuggito alla separazione. Se questi leucociti "contaminanti" vengono infusi in un soggetto con un normale sistema immunitario, sono immediatamente eliminati; nei soggetti con gravi difetti dell'immunità cellulo-mediata invece, tali leucociti possono comportarsi come le cellule staminali infuse nel trapianto di midollo e, una volta localizzati nei tessuti linfopoietici, dare origine a cloni cellulari totalmente diversi da quelli dell'ospite dal punto di vista del sistema di istocompatibilità, con reazione del tutto analoga a quella che si verifica in seguito a trapianto di midollo e che può assumere le caratteristiche cliniche di vera e propria malattia (GVHD). Nel caso perciò che questi pazienti abbiano la necessità di essere trasfusi con emoderivati, è assolutamente necessario che il materiale venga opportunamente irradiato per inattivare gli eventuali leucociti contaminanti.

Nei pazienti affetti da SCID le immunoglobuline sieriche sono significativamente diminuite e l'attività anticorpale è deficitaria: la risposta anticorpale agli stimoli vaccinali (con qualunque antigene si tenti la stimolazione) è virtualmente nulla.

Malgrado la profonda diminuzione delle funzioni dei linfociti T e B, alcuni bambini hanno elevate percentuali di linfociti B. Lo studio con anticorpi monoclonali mostra un numero estremamente basso di T linfociti, sia in numero assoluto, che come valore percentuale nell'ambito delle diverse sottopopolazioni linfocitarie. I bambini con SCID hanno infine una spiccata ipoplasia dei tessuti linfoidei: il timo è molto piccolo e le tonsille, le adenoidi e le placche del Peyer sono virtualmente assenti.

### **Le immunodeficienze severe associate a sindromi**

La Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) è una rara forma di immunodeficienza legata al cromosoma X, caratterizzata da grave eczema, piastrinopenia congenita con microtrombociti ed aumentata suscettibilità alle infezioni. I livelli sierici di IgM sono bassi, mentre le concentrazioni di IgA e di IgE sono molto elevate; le IgG sono nella norma, ma è evidenziabile un difetto di risposta anticorpale nei confronti degli antigeni polisaccaridici. La risposta proliferativa ai mitogeni è diminuita e la tipizzazione linfocitaria mette in evidenza una progressiva riduzione degli stipti linfocitari T maturi (CD3+). La prognosi della WAS è grave: la maggior parte dei pazienti affetti muore entro i dieci anni di età in seguito ad emorragie, infezioni o in seguito all'insorgenza di neoplasie (leucemie, linfomi).

Nella Sindrome di Di George vi è una alterazione della embriogenesi della terza e quarta tasca branchiale che porta ad una ipoplasia del timo e delle paratiroidi. Possono essere associate varie malformazioni quali atresia esofagea, cardiopatie congenite, ipertelorismo o ipoplasia mandibolare. Nella forma ad espressività completa, la sindrome esordisce con convulsioni ipocalcemiche nel periodo neonatale. Il timo è assente, per cui non risulta evidenziabile l'ombra timica nemmeno nei primi

giorni di vita ed i T linfociti sono diminuiti in numero assoluto, anche se il rapporto helper-suppressor si mantiene pressoché normale. La concentrazione delle immunoglobuline in questi soggetti rientra nei valori della norma per l'età e solo in alcuni casi è presente un deficit di IgA.

La risposta ai test cutanei di ipersensibilità ritardata e la proliferazione linfocitaria "in vitro" dipendono dal grado di ipoplasia o aplasia timica.

### **I difetti di fagociti**

La malattia di Chediak-Higashi è una forma rara caratterizzata da lisosomi giganti nel citoplasma dei globuli bianchi, dei melanociti, delle cellule di Schwann e di alcuni tessuti. Il quadro clinico è caratterizzato da albinismo, suscettibilità alle infezioni virali e batteriche del tratto gastroenterico, epatosplenomegalia, anemia e leucopenia, atrofia cerebrale. I difetti di funzionalità granulocitaria riguardano soprattutto l'attività chemotattica e battericida, profondamente deficitarie; in genere si associa anche un difetto di attività NK. La maggior parte dei pazienti muore per infezioni prima dei 5 anni di vita.

L'agranulocitosi (Malattia di Kostmann) è una malattia a trasmissione autosomica recessiva. Questi pazienti presentano granulocitopenia o completa agranulocitosi, cui si associano quadri variabili di monocitosi, eosinofilia, trombocitosi e ipergammaglobulinemia. Il midollo osseo presenta in modo del tutto caratteristico un quadro di arresto maturativo dei precursori neutrofili allo stadio promielocitico. Le infezioni batteriche sono ricorrenti, gravi e tendono alla cronicizzazione. L'evoluzione in leucemia monocitica è tutt'altro che rara e la prognosi è comunque severa: circa il 75% dei bambini affetti muore prima dei 3 anni di età.

I bambini affetti da Deficit di proteine di adesione leucocitaria (LFA-1: Lymphocyte Function Antigen) presentano caratteristicamente ritardo nella caduta del funicolo ombelicale, onfalite, ascessi cutanei ricorrenti, necrotizzanti e senza formazione di pus, otiti e polmoniti. La malattia ha una trasmissione autosomico-recessiva ed è causata dalla mancanza di LFA-1, una proteina di membrana leucocitaria necessaria per il riconoscimento e l'interazione delle cellule immunocompetenti. L'assenza (forma completa) o la grave carenza (forma parziale) di questa proteina altera la normale capacità di adesione dei fagociti che risultano perciò difettivi in chemotassi. La prognosi è molto grave soprattutto nella forma completa, in cui la sopravvivenza non supera i 2 anni di vita.

La Linfoistiocitosi di Farquhar è caratterizzata da anemia, granulocitopenia e trombocitopenia in parte conseguenti a distruzione cellulare per fenomeni di leuco-eritrofagocitosi ed in parte dovuti a sostituzione della matrice emopoietica midollare per infiltrazione istiocitaria. Fanno parte del quadro clinico la linfoadenopatia diffusa e la epatosplenomegalia. L'aumentata suscettibilità alla infezione e la frequente comparsa di complicanze meningoencefalitiche gravano pesantemente sulla prognosi dei pazienti affetti, la cui età di esordio varia ampiamente da pochi mesi all'età adolescenziale.

## **Terapia cellulare delle immunodeficienze primitive: il trapianto di midollo osseo**

Il TMO è parso l'approccio risolutivo per un gran numero di immunodeficienze primitive, proprio in virtù del fatto che queste, come si è detto, sono caratterizzate da difetti di differenziazione delle cellule linfoidei, cellule cioè che originano da precursori staminali ematopoietici del midollo osseo. Il "sostituire" le cellule difettive con cellule normali di un donatore sano è apparso già all'inizio un approccio tecnicamente realizzabile e, nell'ambito dei trapianti d'organo, addirittura il più agevole. D'altro canto queste cellule posseggono la peculiarità di annidarsi nelle sedi ematopoietiche, di portarsi cioè spontaneamente nella sede originaria e di qui dare origine a linee cellulari stabili. Il "trapianto di midollo osseo" perciò si è venuto configurando tecnicamente come una semplice trasfusione di cellule staminali ematopoietiche, in grado poi di portarsi autonomamente nel midollo e qui di maturare e proliferare: il termine di "trapianto", corretto da un punto di vista concettuale, è pertanto improprio da un punto di vista tecnico, in quanto non richiede, almeno per il ricevente, un approccio cruento od invasivo.

In ogni caso, fu sulla base di queste conoscenze che Godd maturò il razionale del TMO e nel 1968 lo realizzò per la prima volta con successo, infondendo cellule midollari HLA identiche in un paziente con Immunodeficienza Combinata Grave (SCID). Dal momento che il bambino aveva un grave difetto combinato dei T e dei B linfociti, era prevedibile che non avesse nemmeno la possibilità di discriminare tra "self" e "non self" e quindi che non potesse rigettare il trapianto, indipendentemente da problemi di istocompatibilità. Per questo motivo il bimbo con SCID non venne condizionato, cioè non venne sottoposto a quel regime immunosoppressivo teso ad evitare il rigetto del trapianto e si pose semmai per la prima volta il problema opposto.

Le cellule staminali del donatore infatti, dopo aver popolato il midollo dell'ospite, iniziano il loro fisiologico processo di maturazione, dando origine a linfociti T maturi e sani che, riconoscendo l'organismo del ricevente come "non-self", possono aggredirlo; queste reazioni acute, a volte anche molto gravi e pericolose per la sopravvivenza del soggetto trapiantato, vengono denominate GVHD (dall'inglese: Graft Versus Host Disease; malattia del trapianto contro ospite). Si vide in seguito che tali reazioni potevano evolvere verso una malattia cronica vera e propria (GVHD cronica), in cui il coinvolgimento principale interessa la cute ed il fegato: le lesioni cutanee assumono allora caratteristiche analoghe a quelle della sclerodermia e quelle epatiche configurano il quadro di una grave epatopatia progressiva.

In sintesi, il primo trapianto eseguito da Good a Minneapolis non solo ebbe successo, ma ebbe anche il merito di dimostrare che:

- a) era possibile sostituire le cellule staminali linfoidei;
- b) le nuove cellule staminali erano in grado di dare origine a tutte le linee ematopoietiche. Il paziente trapiantato era stato infuso con cellule staminali di un donatore HLA identico, ma di diverso gruppo sanguigno. Dunque anche la linea eritropoietica dell'ospite derivava dalle cellule staminali del donatore;

c) nelle immunodeficienze combinate gravi non era necessario "condizionare" il paziente per realizzare il trapianto, dal momento che le linee linfoidi proprie, deputate al riconoscimento del "self" e quindi al rigetto del trapianto, sono per definizione funzionalmente e numericamente deficitarie;

d) la identità del sistema di istocompatibilità è un criterio necessario, ma non sufficiente per evitare la GVHD, in quanto la identità genotipica non sempre coincide con una buona tolleranza. Sulla base di questa esperienza fondamentale, divennero potenziali candidati al trapianto di midollo osseo non solo i bambini affetti da immunodeficienze primitive come le SCID, ma anche molti bambini affetti da malattie diverse del sistema emopoietico come la aplasia midollare, la leucemia, la talassemia e/o la osteopetrosi. In Tabella 2 sono riportate le immunodeficienze primitive attualmente considerate indicazioni al TMO.

Il trapianto di midollo allogenico costituisce l'unica terapia risolutiva per le SCID con normali valori di ADA ed ha registrato dal 1968 ad oggi risultati davvero confortanti, con successi sempre più numerosi e consistenti. Inoltre, se i bambini affetti da SCID dispongono di un fratello o di una sorella HLA-identica, non richiedono chemioterapia ablativa pre-trapianto nè trattamenti immunosoppressivi continuativi dopo il trapianto, dal momento che la reazione del trapianto contro l'ospite è estremamente rara e la ricostruzione immunologica si completa generalmente nel giro di 3-4 settimane.

D'altro canto, proprio perché - come detto - il trapianto di midollo viene da oltre 20 anni applicato elettivamente alla cura delle SCID, è divenuto il modello per eccellenza su cui si sono sviluppate le conoscenze e si sono testate le potenzialità applicative negli ultimi decenni. Di fondamentale importanza sono stati (e sono tutt'ora) gli sforzi indirizzati alla realizzazione di trapianti da donatore HLA-non identico o HLA-identico non imparentato (donatori volontari da "banca" di midollo osseo).

Per poter realizzare con successo il trapianto di midollo da donatore HLA - non identico (genitori o fratelli), sono state messe a punto procedure di laboratorio atte a "purificare" il midollo osseo dei donatori HLA - non compatibili dalle cellule potenzialmente aggressive, mentre per incrementare il numero dei potenziali donatori e aumentare quindi le probabilità di trovare un midollo HLA-identico, in quasi tutte le nazioni del mondo industrializzato sono state costituite le "banche" di midollo, ovvero sedi i cui sono raccolte e catalogate le tipizzazioni HLA di potenziali donatori volontari, disposti a sottoporsi al prelievo di cellule midollari, nel caso vi sia un malato privo di donatori familiari con il medesimo HLA. La eventualità è piuttosto frequente, tenuto conto dello scarso incremento demografico del mondo industrializzato, ma è frequentissima soprattutto nel caso di bambini affetti da SCID che in genere non dispongono di un donatore HLA-identico. E' difficile infatti che vi siano numerosi fratelli, in quanto la malattia è genetica e spesso nella stessa famiglia si sono già registrati precedentemente altri casi di malattia.

La costituzione di queste "banche" di volontari per la donazione del midollo osseo ha aperto nuove possibilità terapeutiche, volte a reperire donatori "ottimali".

Se al momento il numero dei donatori volontari iscritti ai registri è ancora basso, pur se in costante aumento (e non garantisce quindi affatto la possibilità di reperire un donatore "compatibile"), si tratta comunque di una importante prospettiva terapeutica, che va ad affiancarsi a quelli, ancora più recenti di utilizzare cellule staminali da sangue di cordone ombelicale o da sangue periferico per ridurre i rischi di reazioni del tipo "trapianto contro l'ospite" (GVHD).

Tuttavia, è necessario ricordare come la stessa severità del quadro clinico e della prognosi di numerose forme di immunodeficit severo raramente consentono, in assenza di donatori familiari HLA-identici, di ricercare un donatore idoneo nei registri dei volontari; di questi casi, si deve per lo più ricorrere al trapianto da genitore o da fratello o sorella semicompatibili (agloidentici). E' allora necessario sottoporre ad opportuna manipolazione "in vitro" il midollo del donatore, depletarlo dei linfociti T moderni, al fine di ridurre i rischi di GVHD. L'esperienza europea, dal 1968 ad oggi, attesta delle possibilità di guarire circa il 70-80% dei pazienti con SCID trattati con TMO da donatore HLA-identico, mentre tale percentuale è minore (56%), ma comunque soddisfacente, nel caso si ricorra al TMO agloidentico. I risultati sulle altre forme di immunodeficienza severa sono simili, anche se le percentuali di guarigione sono lievemente inferiori (63% per il TMO HLA-identico e 35% per l'agloidentico).

Le conclusioni cui è arrivato il Gruppo Europeo Trapianto di Midollo Osseo, tiene conto di questi dati che rappresentano la somma delle esperienze dei maggiori esperti europei del settore e sinteticamente si possono riassumere in alcune acquisizioni e suggerimento: a - ai fini prognostici è di importanza vitale avviare al trapianto di midollo osseo il bambino affetto da immunodeficienza il più precocemente possibile, soprattutto nel caso di donatore HLA - non identico (minore è l'età e migliore è la prognosi); b - ai fini prognostici è da considerarsi anche il grado di diversità nell'HLA tra donatore e ricevente (minore è il grado di diversità e maggiore è la sopravvivenza); c - è altresì determinante ai fini del successo terapeutico effettuare il trapianto in regime di assoluta sterilità e di isolamento, utilizzando flussi laminari o boules sterili; e infine d- nonostante l'intervento sia gravato da una - ma pur contenuta - mortalità, i risultati del trapianto di midollo osseo, sia da donatore HLA - identico che HLA - non identico, devono essere considerati complessivamente più che soddisfacenti, in considerazione del fatto che queste immunodeficienze sono inevitabilmente fatali.

Presso la Clinica Pediatrica di Brescia dal Maggio 1990 sono stati realizzati 19 trapianti di midollo osseo in bambini affetti da immunodeficienze primitive (3 bambini hanno ricevuto 2 trapianti).

Per quanto riguarda le procedure di isolamento la Clinica Pediatrica di Brescia possiede un moderno reparto di degenza protetta che dispone di 5 letti a flusso laminare. Il Centro realizza il trapianto di midollo osseo nei bambini affetti da oncoemopatie provenienti da tutta la provincia di Brescia ed allo stesso tempo funge da Centro di Riferimento Nazionale per il trattamento delle immunodeficienze Primitive, come riconosciuto dal Gruppo Europeo Trapianto di Midollo Osseo (EBMT).



In particolare, sono stati realizzati TMO HLA compatibili (3 Immuno-deficienza Combinata Grave (SCID), 2 Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS), 1 Osteopetrosi, 11 TMO da donatore familiare HLA parzialmente compatibile (6 SCID, 1 Sindrome di Omenn, 2 deficit di HLA classe II, 2 Osteopetrosi) e, più recentemente, 2 TMO da donatore volontario (da banca) (1 sindrome di Chediak-Higashi, 1 Sindrome di Omenn). La sopravvivenza complessiva di questo gruppo di bambini è del 70%.

Particolarmente importante è segnalare il successo dei due casi TMO da donatore volontario: in tali pazienti l'adeguatezza nelle misure di isolamento e di profilassi anti-infettiva ha infatti consentito di ricercare (nell'arco di alcuni mesi) il donatore ideale; si è così potuto realizzare in trapianto da donatore volontario in entrambi i bambini, ottenendo i primi successi - in quanto particolare ambito - in Italia.

### **Terapia genica**

Lo sviluppo delle tecniche di genetica molecolare ha consentito negli ultimi anni di identificare e caratterizzare pienamente la struttura di numerosi geni le cui alterazioni sono responsabili di stati di malattia. Più in particolare nell'ambito delle immunodeficienze, è stata definita la base genetico-molecolare di alcune forme di deficit severo dell'immunità, tra le quali la SCID da deficit di adenosindiaminasi (ADA) l'osservazione che il gene ADA è espresso in cellule del tessuto ematopoietico e che esiste una notevole fluttuazione dei livelli plasmatici di ADA in individui normali, unitamente alla dimostrazione che il trapianto di midollo allogenico è in grado di correggere lo stato di immunodeficit in pazienti ADA-deficienti, ha costituito il razionale per lo sviluppo di strategie terapeutiche basate sull'inserimento di una copia normale del gene ADA in cellule somatiche di pazienti affetti. L'importanza potenziale di tale approccio è sottolineata dai risultati nel complesso modesti ottenuti dopo trapianto di midollo osseo aploidentico nei pazienti con SCID ADA; del resto, come si è visto, anche terapie alternative (PEG-ADA) sono efficaci solo per periodi limitati nel tempo. Facendo seguito ad una ampia sperimentazione "in vitro" e nell'animale, nel settembre 1990 si è dato inizio, presso i National Institutes of Health a Bethesda, negli Stati Uniti, al primo tentativo di correzione in vivo del deficit di ADA mediante trasferimento genico in linfociti del paziente. Da allora, 7 pazienti in tutto il mondo sono stati sottoposti a simile terapia a due di questi presso la Clinica Pediatrica di Brescia, in collaborazione con l'Ospedale S. Raffaele di Milano. I protocolli clinici attualmente utilizzati prevedono l'inserimento del gene ADA in linfociti o in cellule midollari; nel primo caso sono ovviamente necessari ripetuti cicli di terapia, essendo i linfociti cellule a vita finita; nel caso di trasferimento genico in cellule midollari, l'obiettivo che si intende perseguire è quello di inserire il gene nella cellula staminale ematopoietica in modo da ottenere una potenziale guarigione permanente della malattia. Benché i dati sull'efficacia di tale terapia siano del tutto preliminari (in 4/7 casi il protocollo di terapia genica ha avuto inizio quest'anno) si è comunque potuto dimostrare che è possibile inserire il gene in cellule somatiche e che i livelli di espressione della proteina, e quindi di attività

enzimatica ADA, a seguito del trasferimento genico sono adeguati.

Non si è registrato alcun effetto collaterale della terapia, né l'impiego di vettori retrovirali (che consentono l'inserimento del gene ADA nelle cellule somatiche) sembra comportare rischi particolari per il paziente. È importante sottolineare che tutti i protocolli di terapia genica del deficit di ADA finora approvati prevedono che tal forma di trattamento sia presa in considerazione solo allorché non sia disponibile un donatore di midollo osseo HLA - compatibile e dopo che la terapia alternativa, di tipo molecolare, con PEG-ADA si sia rivelata inefficace. Nello stesso tempo, le segnalazioni, sia pure del tutto preliminari, sulla efficacia di protocolli di terapia genica in cellule somatiche ha aperto importanti prospettive di terapia innovativa per malattie a maggiore rilevanza sociale. In questo senso, è opportuno ricordare che sta per avere inizio un protocollo di terapia genica nella fibrosi cistica. Per rimanere nell'ambito delle immunodeficienze, è facile immaginare che l'identificazione sempre più frequente di geni-malattia apra anche per altre forme di immunodeficit severo la possibilità di terapie basate sul trasferimento genico. In questo senso, il recente clonaggio dei geni della immunodeficienza X - recessiva con iperIgM e della agammaglobulinemia X-recessiva ha già dato inizio a ricerche sperimentali volte a valutare l'efficacia "in vitro" di tecniche di trasferimento genico per la correzione di tali difetti. Tuttavia, è importante sottolineare che l'impiego in vivo della terapia genica deve essere proposto solo allorché studi "in vitro" e nell'animale da esperimento abbiano dimostrato l'efficacia di tale terapia, nonché la sua superiorità rispetto a forme alternative e già disponibili di trattamento.

**Tabella 1 - Classificazione delle immunodeficienze primitive.**

Deficit dell'immunità specifica
Immunodeficienze combinate
SCID
X recessive
autosomico - recessive
Deficit di Adenosindeaminasi
Deficit di nucleoside fosforilasi
Deficit di espressione degli antigeni HLA di Classe II
Disgenesia reticolare
Immunodeficienze a prevalente compromissione della sintesi anticorpale:
Agammaglobulinemia X-recessiva (Bruton)
Ipogammaglobulinemia X-recessiva con deficit di GH
Immunodeficienza con iper-IgM
Deficit di catene pesanti di Ig
Deficit di catene K
Deficit di IgA
Deficit di sottoclassi di IgG
Immunodeficienza comune variabile
Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia
Immunodeficienze associate a sindromi complesse:
Sindrome di Wiskott-Aldrich
Atassia - telangiectasia
Sindrome di Di George
Difetti di complemento
Difetti funzionali dei polimorfonucleati
Malattia granulomatosa cronica
X-recessiva
autosomico-recessiva
Deficit delle proteine di adesione leucocitaria
Sindrome di Chediak-Higashi
Deficit di GGPD
Deficit di mieloperossidasi
Deficit di granuli secondari
Difetti nell'ambito di patologie varie
Anormalità cromosomiche:
Sindrome di Bloom
Pancitopenia di Fanconi
Sindrome di Down
Anomalie Sistemiche
Deficit metabolici ereditari
Ipercatabolismo delle Ig
Altre:
Sindrome da iper-IgE
Candidiasi mucocutanea cronica
Malattia dei Duncan

Modificato da: WHO report, Immunodef. Rev., 1990.

**Tabella 2 - Indicazioni al trapianto di midollo osseo nelle immunodeficienze primitive**

SCID
Disgenesia reticolare
Deficit di adenosin deaminasi
Immunodeficienza con assenza di T e B linfociti
Immunodeficienza con assenza di T linfociti
Immunodeficienza con deficit funzioanle di T e B linfociti
Deficit funzionali di T linfociti
Sindrome di Omenn
Deficit di nucleoside fosforilasi
Deficit di espressione degli antigeni HLA di Classe II
Altre
Immunodeficienze associate a sindromi
Sindrome di Wiskott-Aldrich
Sindrome di Di George
Deficit di fagociti
Malattia di Chediak - Higashi
Agranulocitosi
Deficit delle proteine d'adesione
Linfoistocitosi di Farquhar
Immunodeficienza con albinismo

## Comunicazioni



VALUTAZIONE DELLA DURATA DELL'EFFETTO MUCOLITICO DELLA S-CARBOSSIMETIL  
CISTEINA-LISINA IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA: STUDIO VISCOSIMETRICO  
Caramia G., Ruffini E., Nobilini A., Gagliardini R.

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

L'utilità dei farmaci mucolitici e mucoregulatori, fra cui la S-carbosimetilcisteina-lisina(1) nel trattamento della fibrosi cistica(FC) ad interessamento respiratorio è ormai ampiamente documentata (2). Alcuni AA (3) hanno recentemente studiato la durata dell'effetto terapeutico della carbocisteina-lisina valutando le modificazioni reologiche e della clearance del muco bronchiale in pazienti bronchitici cronici, prima e dopo un trattamento a breve termine ad alte dosi (2.7 g in unica somministrazione giornaliera per 4 giorni). Gli effetti sono risultati persistenti fino ad 8 giorni dopo la fine del trattamento suggerendo l'esistenza di un effetto "post-mucoattivo" del farmaco. Sulla base di queste premesse scopo del presente studio è quello di valutare la presenza di un effetto "post-mucoattivo" della carbocisteina-lisina su un gruppo di pazienti affetti da FC. Lo studio è stato condotto su 14 pazienti (8F/6M) dai 10 ai 29 anni (età media 19.14 +/- 6.4) che afferiscono al nostro Centro Regionale per la Lotta alla FC. Sono stati esclusi pazienti di età minore di 8 anni, non in grado di collaborare alla raccolta del muco, ed i pazienti con riacutizzazioni broncopneumoniche responsabili esse stesse di possibili alterazioni delle proprietà reologiche dell'escreato. Non è stata consentita la contemporanea somministrazione di farmaci mucoregulatori o balsamici ma solo la profilassi antibiotica. Lo studio, preceduto da un periodo di wash-out di 10 giorni durante il quale sono stati raccolti i valori basali di viscosità del muco bronchiale, è stato condotto in doppio cieco usando ogni paziente come controllo di se stesso. Ogni paziente è stato sottoposto a 2 cicli di trattamento, in dose unica giornaliera, di 4 giorni, uno con il farmaco A (2.7 g di carbociteina-lisina) ed uno con il B (placebo) in base ad uno schema di randomizzazione in doppio cieco. La viscosità del muco raccolto tramite la tecnica della espettorazione protetta è stata valutata mediante viscoelastometro di tipo oscillometrico (4) e l'analisi statistica dei dati è stata effettuata mediante il test t multiplo di Bonferroni per dati appaiati. I valori della viscosità dopo il ciclo di trattamento con la carbocisteina-lisina sono risultati significativamente inferiori (p 0,01) a quelli dopo il ciclo con placebo(fig.1).

Si è infatti passati da un valore basale di 5263+-3165 ad un valore di 3585+-1473 e 2745+-1728 ai controlli rispettivamente del 4° e 8° giorno dopo la sospensione. Per contro negli stessi pazienti dopo il ciclo con placebo i valori sono risultati pressochè stabili rispetto ai basali: 6851+-2559 alla fine del ciclo, 6540+-1811 al 4° e 5601+-2805 all' 8° giorno dal termine del trattamento. Lo studio ha pertanto confermato anche nei pazienti FC l'esistenza di un effetto "post-mucoattivo" della carbocisteina-lisina, che si è dimostrata molto efficace nel ridurre la viscosità fino all'8° giorno dopo la sospensione della terapia. Tale rilievo, nonostante il numero limitato dei pazienti coinvolti nella sperimentazione, è importante poichè può aprire nuove prospettive terapeutiche nella FC, patologia in cui di norma la terapia mucoattiva viene effettuata per lunghi periodi (alcuni mesi) con somministrazioni bi o tri-giornaliere. Sulla base del presente studio si potrebbe invece applicare anche in tali pazienti così come nei bronchitici cronici (3) un regime terapeutico che preveda cicli di trattamento con carbocisteina-lisina in monosomministrazione giornaliera per 4 giorni, seguiti da intervalli di 8 giorni senza terapia. Tale posologia può essere utilizzata nella profilassi con notevoli vantaggi sia per quanto riguarda la tollerabilità che la compliance dei pazienti.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Giovannini M, Fiocchi A. Aspetti ostruttivi nella fibrosi cistica. In: *Bronchial Mucology and related disease*. Allegra L, Braga PC 1990 Raven Press Ed., New York (Ed. Italiana Dompé Farmaceutici 1990, 91-102).
2. Braga PC. Mucoactive drugs: guidelines for proper experimental and clinical pharmacological studies. In *Drugs in bronchial mucology* Braga PC., Allegra L. 1989, 35-58, Raven Press, New York.
3. Braga PC, Beghi G, Ornaghi A, et al. 2.7 g Carbocysteine-lysine for 4 days induces a beneficial post-treatment effect for 12 days in chronic bronchitis. *Eur Resp J* 1988;1 (Suppl. 2):480.
4. Braga PC, Allegra L. Rheology evaluation of mucus and its clinical implication. *Eur J Respir Dis* 1987;69 (Suppl. 146):267-76.



Viscosità dell'escreato.

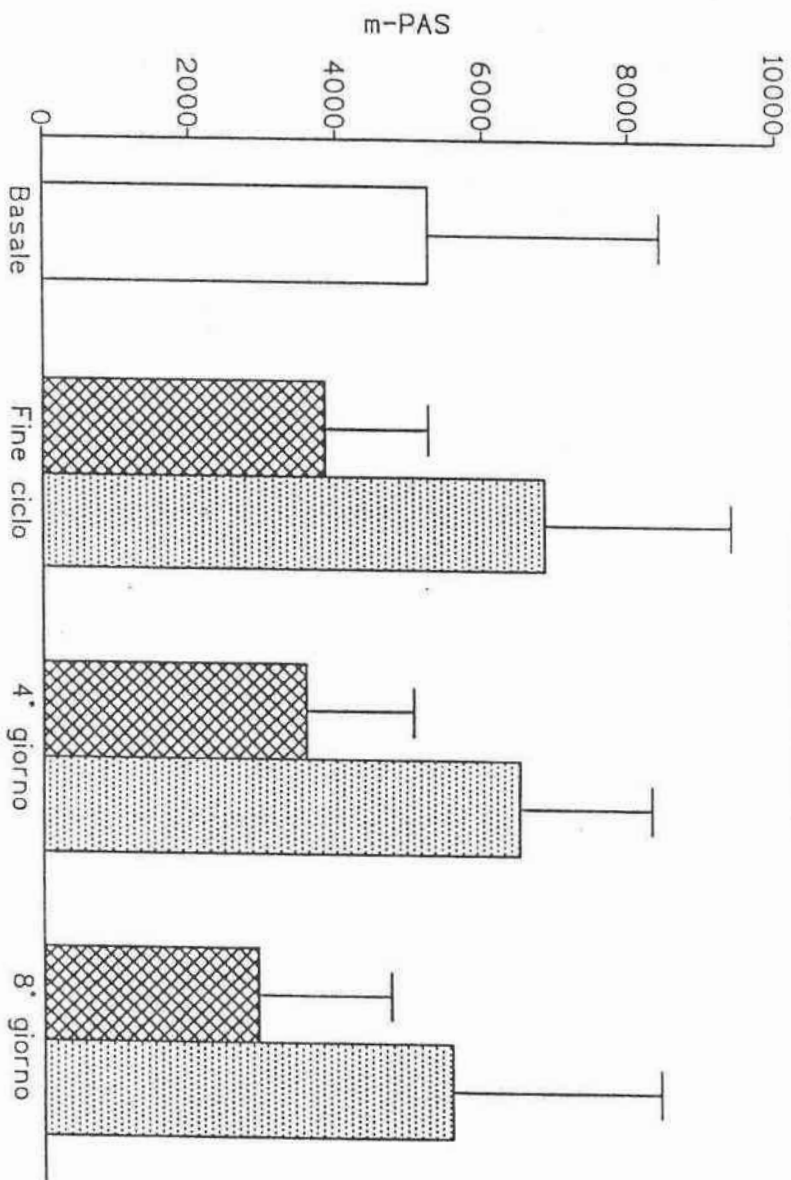


Fig. 1 - Valori della viscosità (+/- SD) basale (colonna bianca) e Fine ciclo, 4° e 8° giorno dopo trattamento con farmaco (colonne a quadretti) e placebo (colonne punteggiate).

## USO DI UN IDROLISATO DI CASEINA E SIEROPROTEINE IN NEONATI A RISCHIO ATOPICO

G.D'Angelo, F.Franceschini, R.Gagliardini, A.Nobilini, R.Freddara, G.Caramia

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

Da alcuni anni sono disponibili in commercio formule latteie ipoallergeniche od ipoantigeniche (HA) proposte come alternativa alle normali formule adattate per la prevenzione dietetica, nei lattanti a rischio atopico, dell'allergia alimentare (in particolare dell'IPLV) che, come noto, rappresenta una importante causa di morbidità nei primi 2 anni di vita.

Le formule HA, essenzialmente caratterizzate da una idrolisi parziale di proteine (sieroproteine e/o caseina), presentano una ridotta allergenicità contenendo oligopeptidi a basso potere immunogeno: ci è sembrato pertanto interessante iniziare uno studio prospettico non randomizzato promuovendo l'uso, in caso di agalattia materna, di una formula ipoallergenica a base di sieroproteine e caseina parzialmente idrolizzata (Aptamil HA Milupa) in tutti i neonati sani a rischio atopico presenti nel Nido del nostro Ospedale, al fine di valutare tramite un follow-up fino al 6° mese di vita, l'incidenza di manifestazioni cliniche di allergia (IgE mediate e non) in questo gruppo rispetto ad altri (allattati al seno o con altre formule), oltre a verificare l'accettabilità ed eventuali carenze nutrizionali della formula HA da noi proposta.

Dall'1/10/91 al 31/10/92 tra tutti i neonati sani presenti nel Nido della nostra Divisione (n°1265, m:649, f:250) sono stati arruolati nel protocollo di studio 250 lattanti selezionati tramite un questionario specifico per rilevare le affezioni allergiche nel nucleo familiare (genitori, fratelli, sorelle, ascendenti, collaterali): in base al diverso coinvolgimento dei familiari il rischio per il neonato veniva quantificato in 4 classi di gravità (1°: molto elevato, 2°: elevato, 3°: medio, 4° modesto). A tutte le madri dei lattanti entrati nello studio veniva raccomandato l'uso prolungato ed esclusivo (almeno fino al 6° mese) del latte materno, oltre a norme generali di comportamento dietetiche ed ambientali: in caso di ipogalattia materna era invece raccomandato l'Aptamil HA. I risultati, che riguardano 78 soggetti (m:30, f:48), sono riportati nella tabella.

Dalla lettura della stessa si evince che i nostri dati, seppur estrapolati da una casistica limitata, sembrerebbero confermare, così come indicato da autorevoli ricercatori (1) che l'uso delle formule ipoallergeniche è efficace nella prevenzione alimentare delle malattie allergiche. Nella nostra casistica, infatti, i bambini allattati con formula HA sono risultati, a prescindere dalle classi di rischio di appartenenza, più "protetti" riguardo a quelli che hanno assunto una formula adattata o di soia: in particolare la formula ipoallergenica da noi utilizzata si è dimostrata parimenti efficace all'allattamento al seno nella prevenzione di malattie allergiche nei lattanti a rischio atopico.

L'Aptamil HA, nella nostra esperienza, è stato generalmente ben accettato ed è apparso completo e ben bilanciato dal punto di vista nutrizionale anche se forse, a causa dei costi più elevati rispetto alle normali formule adattate del commercio, andrebbe secondo noi riservato esclusivamente ai lattanti ad alto rischio atopico (1° e 2° classe della classificazione da noi adottata).

1) Chandra R.K., et al: Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants.

Ann.Allergy 1989,63:102-106

## RISULTATI GENERALI

	Aptamil HA (dal nido)	Aptamil HA (a domicilio)	Latte materno	Formule adattate	Latte di soia
--	--------------------------	-----------------------------	------------------	---------------------	------------------

Allattati con	10	17	8	30	11
---------------	----	----	---	----	----

---

	1° : n° 1	1° : n° 4	1° : n° 1	1° : n° 1	1° : n° 1
Classi di rischio	2° : n° 3	2° : n° 3	2° : n° 3	2° : n° 2	2° : n° 4
	3° : n° 4	3° : n° 9	3° : n° 2	3° : n° 20	3° : n° 5
	4° : n° 2	4° : n° 1	4° : n° 2	4° : n° 7	4° : n° 1

---

Sviluppo ma- lattie allergiche	1	1	1	7	2
-----------------------------------	---	---	---	---	---

---

## INTOLLERANZA ALLE PROTEINE DEL LATTE : DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO CON MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE

V. A. Caiulo, G. Lacaita, A. Cosma, G. di Tullio, G. Turco

*Ospedale Civile di Manduria (TA) - Reparto di Pediatria*

E' ben noto che l'allergia alimentare possa estrinsecarsi con sintomi respiratori: pur trattandosi di casi occasionali, bisogna tener presente questa evenienza ogni qual volta ci si trovi di fronte a quadri di broncospasmo non responsivi alle comuni terapie.

**CASO CLINICO:** Valerio D. di 4 mesi, giungeva alla nostra osservazione per un quadro caratterizzato da dispnea, polipnea, tosse secca e stizzosa, respiro rumoroso, rientramenti intercostali ed al giugulo. Tale sintomatologia non era regredita nonostante il trattamento domiciliare con beta2 stimolanti e cortisonici per os. All'ascoltazione del torace si apprezzavano sibili diffusi su entrambi i campi polmonari. Dall'anamnesi risultava che il bambino era stato allattato al seno solamente per pochi giorni, quindi era stato introdotto un latte adattato.

Gli esami di routine (emocromo, indici di flogosi, etc.) risultavano nella norma. Trattato con ossigeno-terapia ed aerosol (ambroxol, salbutamolo, flunisolide) il bambino non presentava grossi miglioramenti, pertanto veniva aggiunto in terapia il teofillinato di lisina (Paidomal gtt), che tuttavia non modificava il quadro clinico. Veniva quindi eseguito il dosaggio delle IgG specifiche per alimenti e delle IgE specifiche per inalanti ed alimenti mediante test rapidi su striscia (IgE-SCREEN Eurospital), da cui risultava una positività delle IgG specifiche verso le proteine del latte. La sostituzione del latte vaccino con latte di soia determinava un rapido miglioramento del quadro clinico.

La diagnosi di allergia al latte è stata posta sulla base della risposta alla dieta di eliminazione e confermata dagli esami allergologici. Non abbiamo ritenuto opportuno, vista la gravità della sintomatologia, eseguire un challenge.

## L'ECOGRAFIA DIURETICA IN PEDIATRIA: TECNICA ED INDICAZIONI.

V.Bolli, M.Misericordia, G.Pieroni, M.Pupillo, A.Rizzo, G.Fabrizzi

Servizio di Radiologia Ospedale Pediatrico "G.SALESI"  
Ancona

L'ecografia costituisce ormai da molti anni una metodica di primaria importanza nella diagnosi delle dilatazioni del tratto urinario superiore. In campo pediatrico, in particolare, per l'innocuità della metodica, la semplicità di esecuzione, la ripetibilità è ormai universalmente riconosciuta come indagine di prima istanza nello studio delle dilatazioni delle vie escretrici superiori e nei controlli post-operatori. Di fronte però ad un riscontro ecografico di dilatazione del tratto urinario superiore è importante stabilire se vi sia o no ostruzione.

Il limite principale della metodica con ultrasuoni è dato dall'assenza di informazione di tipo funzionale.

L'introduzione dell'ecografia "dinamica" con prova diuretica ha permesso di ovviare in parte a questa limitazione. La tecnica, anche se non universalmente standardizzata in relazione alle diverse modalità di esecuzione da parte dei vari autori, è stata da noi così attuata: viene eseguita inizialmente un'ecografia di base dell'apparato urinario, sia a paziente supino, che prono, rilevando il valore del diametro antero-posteriore della pelvi nella posizione prona, in scansione longitudinale. Le successive misurazioni vengono rilevate sempre nella stessa posizione.

Il bambino viene iperidratato con soluzione fisiologica in vena. Si introducono quindi, sempre in vena, lentamente, alcuni mg di Furosemide (1mg/kg).

I pazienti più grandi, collaboranti, vengono invitati ad urinare ripetutamente, per evitare la distensione vescicale, mentre nei bambini più piccoli si rende necessario l'uso del catetere vescicale. Si eseguono quindi ecografie renali a 5', 15', 30', 60', 90', 120' e 150', rilevando i singoli valori del diametro del bacinetto.

Sulla base delle risposte ottenute possono essere identificati alcuni quadri ecografici:

- 1) assenza o lievissimo incremento del diametro pelvico, con ripristino delle condizioni di base entro 60' (reperito normale);
- 2) incremento del diametro pelvico con ripristino delle

condizioni di base tra 60' e 90' (quadro non ostruttivo);

- 3) incremento del diametro pelvico con ripristino delle condizioni di base tra 90' e 150' (ostruzione di modica entità);
- 4) incremento del diametro pelvico senza ripristino delle condizioni di base entro i 150' (ostruzione marcata).

Per quanto concerne le indicazioni, l'ecografia diuretica in pediatria viene utilizzata nei casi di idroureteronefrosi per accertare l'esistenza o meno di ostruzioni; riveste un posto di particolare importanza nella diagnosi di idronefrosi intermittente (dove, nel corso dell'esame, quadri di dilatazione si alternano a quadri normali); può essere utilizzata in particolare casi di difficile diagnosi differenziale tra cisti parapieliche e pielectasia; infine è da sottolineare la sua importanza nel follow up post-operatorio.

In conclusione l'ecografia diuretica può essere senz'altro inserita tra le metodiche diagnostiche nello studio della ostruzione dell'apparato urinario, essendo un esame poco costoso, minimamente invasivo, non irradiante, ripetibile, di facile esecuzione.

#### Bibliografia:

- 1) Imaging of Uretero-pelvic Junction Obstruction with Stimulated Diuresis.  
K.D.Ebel et al.  
Pediatr radiol 1988 18; 54-56.
- 2) Diuretic Ultrasound: Technique for Assessment of Obstructed Renal Unit.  
(S.D.Golberg et al.  
Urology December 1988 Vol. XXXII, number 6.
- 3) Diuretic Ultrasound. A non-invasive Technique for the Assessment of Upper Tract Obstruction.  
P.Rosi et al.  
British Journal of Urology 1990 65; 566-569.

PROPOSTA DI PROTOCOLLO DIAGNOSTICO IN ANOMALIE RENALI  
COMPLESSE.

G.Fabrizzi, V.Bolli, M.Misericordia, G.Pieroni, M.Pupillo,  
A.Rizzo, \*A.Martino, \*D.Lomiento

Servizio di Radiologia Ospedale Pediatrico "G.SALESI"  
\*Divisione di Chirurgia Pediatrica Ospedale "G.SALESI"

CASO CLINICO:

S.F., femmina nata a termine da parto cesareo (podalica).  
L'ecografia fetale aveva evidenziato un'idronefrosi sinistra in sospetto doppio distretto renale.

L'ecografia neonatale conferma il doppio distretto renale sinistro. In corrispondenza del polo renale superiore sinistro si rileva un'area pseudocistica del diametro di 16 mm; è evidente inoltre un voluminoso ureterocele sinistro con megauretore del tratto pelvico.

La cistografia retrograda evidenzia reflusso vescico-ureterale di 2-3 grado del solo sistema escretore inferiore sinistro.

L'urografia dimostra una normale funzionalità del rene destro e del pielone inferiore di sinistra; il pielone superiore risulta funzionalmente escluso.

Si sospetta pertanto una duplicazione ureterale sinistra con ureterocele ed idroureteronefrosi del pielone renale superiore sinistro.

Per una più completa definizione del quadro malformativo si esegue una pielografia percutanea discendente del pielone superiore, che dimostra mancato passaggio di mezzo di contrasto dai calici all'uretere dilatato.

Si documenta in tal modo un'atresia congenita pielo-ureterale complicante la malformazione ureterale già evidente. Tutto questo modifica radicalmente l'approccio terapeutico; invece del previsto trattamento perendoscopico dello ureterocele, appare ora indicata la nefrectomia polare superiore sinistra, che conferma a posteriori l'alterazione malformativa radiologicamente evidenziata.

DISCUSSIONE:

Le anomalie congenite dell'apparato urinario sono polimorfe e spesso associate tra loro o con malformazioni degli altri organi.

Nel caso presentato il sistema escretore di sinistra mostrava ben quattro diverse anomalie: 1) duplicazione ureterale; 2) atresia infundibulo ureterale della via escrettrice superiore nel tratto prossimale; 3) ureterocele con megauretore del tratto distale (blind ureterocele);

4) reflusso vescicoureterale della via escrettrice inferiore.

Ne consegue che, di fronte ad una patologia malformativa urinaria complessa, è indispensabile ottenere una completa visualizzazione dell'intero sistema escretore.

In tali casi appare pertanto indicato il ricorso a tecniche radiologiche interventistiche (endoscopiche o percutanee) che permettono di pervenire ad un corretto inquadramento diagnostico e di pianificare un adeguato trattamento terapeutico.

#### Bibliografia:

- 1) Percutaneous studies of the upper urinary tract in children, with special emphasis on infants.  
Riedy M.J. et al.  
Radiology 1986; 160: 231.
- 2) Diagnostic cyst puncture of multicystic kidney in neonates.  
Kullendorff C.M. et al.  
Acta Radiol 1990; 31(3): 287.
- 3) Percutaneous upper urinary tract dynamics in equivocal obstruction.  
Whitaker R.H. et al.  
Urology Radiol 1981; 2: 187.



## DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E FOLLOW UP DEL RENE MULTICISTICO.

A.Rizzo, V.Bolli, M.Misericordia, G.Pieroni, M.Pupillo, G.Fabrizzi

Servizio di Radiologia Ospedale Pediatrico "G.SALESI"  
Ancona

Il rene multicistico è il più comune esempio di displasia renale. E' di regola monolaterale, può interessare globalmente o parzialmente il rene, e può associarsi ad altre anomalie delle vie escrettrici (doppio distretto renale, ureterocele, ecc.).

La definizione anatomica "classica" del rene multicistico distingue quattro elementi essenziali: 1) insieme di cisti non comunicanti, 2) banda centrale fibrosa, 3) atresia ureterale, 4) ipoplasia del peduncolo vascolare.

Spesso però i reni multicistici non corrispondono a questa descrizione. Infatti le cisti sono frequentemente comunicanti fra di loro attraverso tubuli o canalicoli; l'uretere può essere canalizzato, anche se ipoplasico, e comunicare con una o più cisti.

Questi aspetti, già segnalati in letteratura, sono stati rilevati anche nella nostra esperienza mediante pielografia discendente percutanea.

Anche sull'eziopatogenesi della lesione le teorie non sono univoche. Recentemente alcuni A.A. hanno proposto una spiegazione unitaria delle ostruzioni congenite pieloureterali: a seconda del grado e dell'estensione della displasia (ureterale, pielica, caliceale) si può avere una malformazione del giunto pieloureterale, un'atresia infundibulo-pielica parziale con idrocalici congeniti o un rene multicistico.

La diagnostica per immagini permette l'identificazione del rene multicistico neonatale ed il suo follow up.

L'indagine di prima istanza è rappresentata dall'ecografia, che dimostra lesioni cistiche uniche o multiple, con atrofia del parenchima e assenza del seno renale.

L'urografia evidenzia l'esclusione funzionale del rene (o del pielone) multicistico e, insieme alla C.U.M., rileva la presenza di eventuali malformazioni associate delle

vie escretrici.

Infine la pielografia ascendente o discendente (percutanea) documenta direttamente l'ostruzione ureterale.

La diagnosi differenziale deve essere posta con l'idronefrosi congenita severa, che richiede un trattamento chirurgico d'urgenza. Al contrario il rene multicistico è un'affezione "benigna", la cui prognosi è legata soprattutto alle condizioni del rene controlaterale.

In passato l'affezione veniva scoperta nel paziente adulto e richiedeva l'exeresi chirurgica (effetto compressivo della massa, possibilità di infezioni, degenerazione o in sorgenza di ipertensione nefro-vascolare).

Dopo l'avvento dell'ecografia il riconoscimento della lesione in epoca perinatale ha modificato il comportamento terapeutico.

Attualmente molti A.A. consigliano un follow up ecografico nel primo anno di vita. Se la lesione non regredisce spontaneamente è indicata l'exeresi per prevenire un'eventuale degenerazione.

Nei casi in cui il rene multicistico provochi una sintomatologia compressiva in epoca neonatale (distress respiratorio, vomito, ecc.) è indicata la puntura decompressiva delle cisti sotto guida ecografica.

#### Bibliografia:

- 1) Le rein multikystique. Etude anatomo-radiologique de 19 pièces opératoires. Conséquences pratiques et pathogéniques.  
F.Diard et al.  
J.Radiol 1987 (T.68); 365.
- 2) La dysplasie rénale multikystique, aspects évolutifs particuliers: régression spontanée suivie par échographie.  
M.Labrune et al.  
J.Radiol 1987 (T.68); 479.
- 3) Renal obstructive dysplasia: ultrasound diagnosis and therapeutic implications.  
C.E.Blane et al.  
Ped. Radiol 1991; 275.

- 4) Follow up studies of multikystique dysplastic kidneys.  
Leigh Vinocur et al.  
Radiology 1988; 167: 311-315.

## REPERTI PARAFISIOLOGICI IN ECOGRAFIA CEREBRALE.

M.Pupillo, V.Bolli, M.Misericordia, G.Pieroni, A.Rizzo,  
G.Fabrizzi

Servizio di Radiologia Ospedale Pediatrico "G.SALESI"  
Ancona

Dopo un'esperienza decennale di ecografia cerebrale abbiamo voluto puntualizzare alcuni reperti ecografici "parafisiologici":

- 1) la raccolta fluida periencefalica di ridotte dimensioni;
- 2) le cisti del plesso coroideo;
- 3) la cisti del setto pellucido.

La raccolta fluida si manifesta o come raccolta liquida tra i giri cerebrali e la volta cranica interna inferiore a 5 mm, o come allargamento interemisferico moderato. Questo evento al di fuori di un contesto traumatico, specie in un neonato a sintomatologia frustra (macrocrania o turbe minori del tono muscolare e dello sviluppo psicomotorio) deve far interrogare sul significato della raccolta.

Conoscendo l'esistenza di modificazioni fisiologiche del volume dei ventricoli cerebrali da un giorno all'altro che testimonia la probabile esistenza di un ciclo di secrezione del liquido cefalorachidiano e considerato che a volte questo spandimento pericerebrale scompare spontaneamente, si pongono problemi per una eventuale attesa terapeutica. Il primo dubbio diagnostico riguarda l'atrofia cerebrale e una volta eliminata, tramite la clinica, questa ipotesi, si deve pensare al 1° stadio di un idrocefalo comunicante congenito abitualmente poco evolutivo dove il liquido si accumula negli spazi aracnoidei: questa ipotesi è avvalorata dalla evoluzione che è in genere verso la risoluzione o la stabilizzazione spontanea.

E' stato il recente uso di sonde ad alta frequenza che ha oggi permesso di riconoscere questa effusione e ci ha dato queste nuove informazioni così come ci ha permesso il follow up delle cisti del plesso coroideo.

Esse sono in genere transitorie e si verificano dal 2° mese di gravidanza in poi fino ad avere una completa scomparsa spesso non in relazione all'età e alle dimensioni iniziali. Non abbiamo rilevato correlazioni con disordini cromosomici e nessun sintomo neurologico. Poichè il comportamento generale del bambino è normale le cisti del plesso si ritengono varianti cliniche irrilevanti.

Per quanto riguarda il terzo punto, le cisti del setto pellucido a seconda della sede si chiamano cavum del setto pellucido (se poste in sede anteriore) e cavum vergae le posteriori.

La loro ipotesi eziopatogenetica si basa sulla presenza di un'inclusione mesenchimale tra i due foglietti del setto con riassorbimento secondario e formazione di una cavità mediana che tende poi a ridursi progressivamente sino all'accollamento completo dei due foglietti.

La maggior parte di queste anomalie della linea mediana è asintomatica e da considerare come fisiologica. Il cavum è presente nel 100% dei prematuri e diviene più raro dopo 2 mesi: a 8 mesi la sua frequenza è simile a quella dell'adulto.

Le forme sintomatiche sono secondarie ad una complicazione e prendono il nome di cisti sette. In effetti queste cisti non comunicanti possono bloccare il forame di monro e provocare una idrocefalia biventricolare. Questa complicazione è in realtà molto rara perchè la parete di queste cisti è fragile e si rompe spontaneamente: probabilmente una caduta di pressione intraventricolare crea un gradiente di pressione cisti-ventricolo.

L'aspetto ecografico è del tutto caratteristico. Il cavum sectum lucidum si presenta sotto forma di una cavità anecogena a pareti fini, delimitata lateralmente dai ventricoli cerebrali, in alto del corpo calloso, in avanti dal dal ginocchio del corpo calloso e in basso dal tetto del terzo ventricolo.

La sua misura è variabile ma il suo diametro non eccede mai i 1.2 mm. E' importante distinguerlo dal terzo ventricolo (sul quale è posto). Il cavum vergae è presente egualmente come cavità anecogena ma in sede posteriore.

Più spesso il cavum vergae e il cavum del setto pellucido sono associati e comunicano ampiamente realizzando una cavità anecogena unica.

In definitiva questi reperti non devono allarmare il pediatra ma richiedere solo un controllo ecografico a distanza.

#### Bibliografia:

- 1) Pericerebral fluid collections and ultrasound.  
C.Veyrac, A.Conture, C.Band.  
Pediatric radiology volume 20 nu. 4 1990; 236.
- 2) Choroid plexus cysts: a normal finding on ultrasound.  
Riebel, Nasir, Neber.  
Pediatric radiology volume 22 nu. 6 1992; 410.
- 3) The choroid plexus pseudocyst: sonographic identification and characterization.  
N.Nelson, P.Collin, R.A Filly.  
Journal of ultrasound in medicine volume 11 nu. 11 1992; 597.
- 4) Echographie cerebrale par voie transfontanelle.  
Couture, Cadier.  
Vigot.

## EMATOMA EPATICO ED EMOPERITONEO NEL NEONATO.

G.Pieroni, V.Bolli, M.Misericordia, M.Pupillo, A.Rizzo,  
G.Fabrizzi

Servizio di Radiologia Ospedale Pediatrico "G.SALESI"  
Ancona

L'incidenza autoptica di lesioni traumatiche epatiche in neonati è notevole, variando a seconda delle casistiche da 1.2% a 16%.

Nel neonato le cause principali di rottura traumatica del fegato sono da imputarsi probabilmente alla distocia, alle manovre rianimatorie e all'ipossia, un ulteriore fattore predisponente è la prematurità, a causa del deficit + o - marcato di vit. K e fattori K dipendenti ed eventuali quote abnormi di eritropoiesi eterotopa.

L'ematoma epatico del neonato rappresenta un'urgenza adominala, per cui è fondamentale predisporre un veloce e corretto inquadramento diagnostico, al fine di decidere il più appropriato iter terapeutico (sia esso conservativo o chirurgico). In entrambi i casi l'ecografia è la metodica di scelta potendo offrire uno studio accurato dell'addome e di eventuali versamenti peritoneali.

In virtù anche delle caratteristiche di immediatezza, innocuità e non invasività associate ad alta sensibilità, dell'ecografia, si va modificando la tendenza ad intervenire chirurgicamente, preferendo quando possibile un trattamento conservativo, con controlli ecografici per seguir l'evoluzione e i processi riparativi.

Negli ultimi due anni abbiamo seguito 4 neonati con patologia traumatica da parto:

3 casi con emoperitoneo tutti sottoposti ad intervento chirurgico.

1 caso con esteso ematoma epatico, senza significativo versamento peritoneale, in cui la terapia è stata conservativa.

Bibliografia:

- 1) Charles E. French, MD: Subcapsular hemorrhage of the liver in the newborn.  
Pediatrics vol. 69 no. 1982
- 2) C.Zorzi, R.Perale, F.Benini and I.Angonese.  
Diagnostic value of ultrasonography in neonatal liver rupture.  
Pediatr radiol (1986) 16: 425-426.
- 3) J.C.Share, D.Pursley and R.L.Teele.  
Unsuspected hepatic injury in the neonate-diagnosis by ultrasonography.  
Pediatr radiol (1990) 20: 320-322.



## QUADRI POLIMORFI DI EMORRAGIA SURRENALICA NEONATALE.

M.Misericordia, V.Bolli, G.Pieroni, M.Pupillo, A.Rizzo,  
G.Fabrizzi

Servizio di Radiologia Ospedale Pediatrico "G.SALESI"  
Ancona

L'emorragia surrenalica è una patologia di riscontro relativamente frequente nel neonato; si verifica in seguito a parto distocico, a situazioni di stress, ipossia perinatale o in associazione con alcune malattie come disordini di coagulazione o quadri setticemici.

Più colpita è la ghiandola surrenalica di dx interessata, secondo i dati della letteratura, nel 70% dei casi; l'internessamento bilaterale avviene nel 10% dei casi circa.

L'esame US rimane a tutt'oggi metodica di primo approccio per la conferma del sospetto clinico e per il monitoraggio dell'evoluzione dell'ematoma il cui aspetto ecografico varia con le modificazioni anatomico patologiche della lesione nel tempo.

Nella nostra esperienza, su 12 casi sottoposti ad esame ecografico, si è riscontrato, in 4, un quadro ecografico iniziale di tipo solido; in 7 casi la lesione appariva al primo controllo francamente anecogena; in un caso è stata dimostrata la presenza di setti nel contesto di una massa ad ecostruttura di tipo liquido.

In due pazienti, nei quali era stata riscontrata una formazione anecogena soprarenale di dubbia origine surrenalica, l'approfondimento diagnostico con urografia, dimostrava la presenza, nel primo, di una cisti polare superiore del rene e nel secondo di una idronefrosi del pielone superiore.

Nei casi in cui vi era stato il riscontro di massa di tipo solido, il follow up ecografico ha consentito da solo la corretta diagnosi di emorragia surrenalica dimostrando la rapida evoluzione verso un quadro di tipo liquido.

In tutti i pazienti esaminati all'US, si è assistito, nei controlli ecografici seriati, a progressiva riduzione volumetrica dell'ematoma.

L'US viene considerata metodica di imaging di prima scelta, affidabile, veloce e non invasiva nella diagnosi dell'ematoma surrenalico neonatale e nel monitoraggio delle modificazioni anatomopatologiche che ne caratterizzano l'evoluzione nel tempo.

Bibliografia: .

- 1) L'ecografia nel follow up dell'emorragia surrenalica in età neonatale.  
G.Bergami, S.Malena, M.DI Mario, G.Fariello.  
La Radiologia Medica 79, 1990; 474-478.
- 2) Diagnosis and management of neonatal adrenal haemorrhage.  
H.A.Heij, A.H.M. Taets van Amerongen, S.Ekkelkamp, A.Vos.  
Pediatr Radiol 19, 1989; 391-394.
- 3) Ultrasound diagnosis of adrenal hemorrhage in meningococemia.  
A.P.Sarnaik, D.J.Sanfilippo, T.L.Slovis.  
Pediatr Radiol 18, 1988; 427-428.
- 4) Diagnosi ecotomografica di emorragia surrenalica neonatale.  
R.Zennari, F.Breda.  
La Radiologia Medica 71, 1985; 874-875.

## PANCREATITE ACUTA E SUB-STENOSI DELLA VENA RENALE SINISTRA COME CAUSA DI DOLORI ADDOMINALI: REPERTI ECOGRAFICI

V. A. Caiulo, G. Lacaïta, A. Cosma, \*C. Cristofano

*Ospedale Civile di Manduria (TA) - Reparto di Pediatria*  
*\*Reparto di Nefrologia e Dialisi*

L'ecografia si è oramai collocata anche in età pediatrica tra i principali mezzi di visualizzazione dell'addome. Per le sue caratteristiche di innocuità, semplicità di esecuzione e sensibilità, l'approccio ecografico è da considerare il più indicato di fronte ad un quadro di dolori addominali.

Recentemente è giunta alla nostra osservazione Lucia M., 8 anni, ricoverata presso il nostro reparto perchè da 2 mesi presentava dolori addominali e nausea. L'esame obiettivo non evidenziava nulla di patologico, mentre l'ecografia consentiva di visualizzare un pancreas di dimensioni aumentate con parenchima ipoecogeno, quadro compatibile con la diagnosi clinica di pancreatite sierosa. Inoltre la vena renale sinistra risultava compressa dalla cosiddetta "pinza mesenterica" costituita dall'aorta e dalla arteria mesenterica superiore, con notevole dilatazione della vena stessa nel suo tratto distale. Il rene sinistro risultava di dimensioni aumentate e con ecostruttura parenchimale ipoecogena rispetto al rene controlaterale, probabilmente a causa dell'edema conseguente all'ostacolato ritorno venoso. Veniva quindi trattata la pancreatite (dieta idrica etc.), che si risolveva a distanza di una settimana, mentre gli esami volti ad indagare la funzionalità renale (es. urine, PDF urinari e sierici, etc.) risultavano nella norma, come anche i valori della pressione arteriosa. L'urografia dimostrava una opacizzazione delle cavità calico-pieliche di sinistra lievemente ritardata, tuttavia tale reperto, in base alla nostra esperienza, rientrava nei limiti della norma. Viste le buone condizioni cliniche, la bambina veniva dimessa e veniva avviato un follow-up ecografico e laboratoristico dell'apparato urinario.

## POSSIBILITA' DIAGNOSTICHE OFFERTE DALL'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE TUMEFAZIONI DELLA REGIONE INGUINALE

V. A. Caiulo, G. Lacaíta, A. Cosma, G. Turco, G. di Tullio

*Ospedale Civile di Manduria - Reparto di Pediatria*

Durante lo sviluppo embrionario dalla cavità peritoneale originano due diverticoli che attraversano le regioni inguinali e terminano a livello degli abbozzi genitali. Il diverticolo costituisce nel maschio il dotto peritoneo-vaginale, che accoglie il testicolo nella sua discesa verso lo scroto, mentre nella femmina il canale, dirigendosi verso il grande labbro, costituisce il canale di Nuck. La presenza di difetti nell'obliterazione del dotto peritoneo-vaginale è causa di ernia inguinale congenita, o idrocele, o cisti del funicolo. Nella femmina, più raramente, si osservano ugualmente ernie congenite in un canale di Nuck rimasto pervio, o cisti dello stesso.

Recentemente è giunta alla nostra osservazione Alessia D., 2 mesi di età, inviata presso il nostro Ambulatorio di Ecografia Pediatrica per la presenza di una tumefazione in sede inguinale sinistra, notata dai genitori da pochi giorni, che per caratteristiche semeiologiche non consentiva una diagnosi definitiva. La relazione di un chirurgo consultato in precedenza descriveva la tumefazione come una formazione ovoidale con asse maggiore di circa 3 cm, mobile, non riducibile, da attribuire verosimilmente ad una cisti del canale di Nuck. L'esame ecografico escludeva tale ipotesi diagnostica, in quanto non si apprezzava la caratteristica anecogenicità tipica delle cisti, e al contempo consentiva di visualizzare, a livello della tumefazione, la presenza di anse intestinali in un sacco erniario ben definito. Inoltre l'esame ecografico permetteva di individuare la porta erniaria, situata cranialmente rispetto alla tumefazione. Sotto guida ecografica la riduzione manuale dell'ernia è risultata estremamente agevole, ed ha posto fine alle preoccupazioni dei genitori che ormai da alcuni giorni erano in un comprensibile stato di ansia per la incertezza della diagnosi.

## SPECIALITA' MEDICINALI E GLUTINE

M. Pugnali A. Pompilio

Servizio di Farmacia - Ospedale "G. Salesi" - Ancona

Il diffondersi della sensibilizzazione a pollini e/o a sostanze di diversa natura, ed in particolare la possibilità, in alcune situazioni, di trattamenti terapeutici prolungati, ha suggerito l'opportunità di una verifica della composizione delle specialità medicinali presenti sul nostro mercato, sulla base delle prescrizioni suggerite per tali patologie dai consulenti del Medical Letter e comunque di vasta ed abituale prescrizione in pediatria.

Da più parti, infatti, è stato segnalato che forme farmaceutiche contenenti glutine, seppure in piccole quantità sono da evitare nei pazienti celiaci soggetti a dieta strettamente priva di glutine.

La sintomatologia nelle pollinosi è costituita in genere dall'interessamento di congiuntive e prime vie respiratorie, ma è frequente anche la comparsa di asma con incidenze diverse nei vari tipi di sensibilizzazioni.

In relazione alle manifestazioni cliniche le terapie previste sono:

- nelle oculo-riniti: antistaminici;
- nell'asma bronchiale: - corticosteroidi;  
- broncodilatatori.

**ANTISTAMINICI:** Viene data la preferenza ai farmaci di nuova generazione (loratidina, cetirizina, terfenadina, astemizolo) privi di attività sedativa, con lunga durata d'azione, altamente selettivi (antagonisti competitivi dei recettori H1). Queste molecole inoltre riducono la liberazione dei mediatori mastocitari e la migrazione cellulare in sede di reazione, esercitando in parte anche attività antiflogistica.

CORTICOSTEROIDI: Va data la preferenza ai corticosteroidi per via inalatoria (beclometasone, flunisolide).

Nelle esacerbazioni acute con scarsi vantaggi dalla terapia topica possono essere prescritti corticosteroidi per via sistemica (prednisone, prednisolone, triamcinolone, betametasone, deflazacort).

CROMOGLICOLATO SODICO - NEDOCROMIL SODICO: I farmaci somministrati per via inalatoria, non presentano attività bronco-dilatatrice e sono utili solo a scopo profilattico.

BRONCODILATATORI:

Gli agonisti Beta2-selettivi per via inalatoria sono i farmaci più efficaci per il trattamento del broncospasmo acuto. Il salbutamolo, il bitolterolo, il procaterolo, il fenoterolo, e il salmeterolo inducono maggior broncodilatazione con minor effetti cardiovascolari rispetto ai più vecchi farmaci adrenergici. Le formulazioni per via orale possono essere utili nei casi di difficoltà d'uso dell'inalatore (bambini ed anziani), pur presentando minor efficacia e più lento inizio d'azione.

La teofillina orale è un broncodilatatore meno potente degli agonisti Beta2 inalati e presenta un più lento inizio d'azione. Va data la preferenza alle formulazioni a lento rilascio perchè, nei confronti delle normali compresse e dei preparati liquidi, determinano concentrazioni seriche più stabili e migliorano la "compliance"

Le formulazioni a rilascio prolungato possono non essere interscambiabili.

ANTISTAMINICI PER VIA SISTEMICA

MOLECOLE	SPECIALITA'		GLUTINE	DITTA PRODUTTRICE
ASTEMIZOLO	HISMANAL	sospensione	Assente	Janssen
	"	compresse	(*)	"
	HISTAMEN	sospensione	Assente	Polifarma
	"	compresse	Assente	"
CETIRIZINA	ZIRTEC	gocce	Assente	U.C.B.
	"	compresse	Assente	"
	FORMISTIN	gocce	Assente	Formenti
	"	compresse	Assente	"
LORATIDINA	CLARITYN	sospensione	Assente	SheringPlough
	"	compresse	Assente	"
OXATOMIDE	TINSET	gocce	Assente	Formenti
	"	compresse	PRESENTE	"
TERFENADINA	TELDANE	sciropo	Assente	Lepetit
	"	compresse	Assente	"
	ALLERPLUS	compresse	Assente	Astra-Simes

(\*) I farmaci contengono amido di natura non specificata.

CORTICOSTEROIDI PER USO SISTEMICO

MOLECOLA	SPECIALITA'	GLUTINE	DITTA PRODUTTRICE
BETAMETASONE	BENTELAN CELESTONE	Assente Assente	Glaxo Schering-Plough
DEFLAZACORT	DEFLAN FLANTADIN	Assente Assente	Guidotti Lepetit
PREDNISONA	DELTACORTENE	(*)	Lepetit
PREDNISOLONE	CORTISOLONE METICORTELONE	Assente Assente	S.I.T. Schering-Plough
TRIAMCINOLONE	ALBACORT KENACORT LEDERCORT	Assente Assente Assente	Teknofarma Bristol Cyanamid

(\*) I farmaci contengono amido di natura non specificata.



BRONCODILATATORI PER USO SISTEMICO

MOLECOLA	SPECIALITA'		GLUTINE	DITTA PRODUTTRICE
- Adrenergici B2-selettivi:				
FENOTEROLO	DOSBEROTEC	sciropo	Assente	Boehringer- -Ingelheim
PROCATEROLO	MASACIN	sciropo	Assente	Boehringer-
	"	compresse	(*)	-Mannheim
	PROCADIL	sciropo	Assente	Recordati
	"	compresse	Assente	"
	PROPULM	sciropo	Assente	Schwarz-Pharma
	"	compresse	Assente	"
SALBUTAMOLO	VENTOLIN	sciropo	Assente	Glaxo
	"	compresse	Assente	"
	BRONCOVALEAS	sciropo	Assente	Valeas
	"	compresse	Assente	"
	SALBUTARD	compresse	Assente	Lusofarmaco
	VOLMAX	compresse	Assente	Glaxo-Allen
TEOFILLINA	AMINOMAL "R"	confetti	Assente	Malesci
	DIFFUMAL 24	compresse	Assente	"
	EUPHYLLINA-			
	RILCON	capsule	Assente	Byk-Gulden
	THEO-DUR	compresse	(*)	Recordati
	THEO-24	capsule	Assente	Schiapparelli- -Searle
	THEOLAIR-SR	compresse	Assente	Lirca

(\*) I farmaci contengono amido di natura non specificata.

TESTI DI RIFERIMENTO:

- "Goodman e Gilman" - 7a Ed.  
Le basi farmacologiche della Terapia.
- "The Medical Letter" - 1989.  
Farmaci di scelta
- "The Medical Letter" - 1 aprile 1993.  
Farmaci per il trattamento ambulatoriale dell'asma.
- L'Informatore farmaceutico 1993.

INTERFERONE ALFA NATURALE NELLA TERAPIA DELLA EPATITE CRONICA DI TIPO B NEL BAMBINO .

Caramia G., Vignini M., Osimani P., Ruffini E., D'Angelo G.

Divisione Pediatria-Neonatologia Ospedale G. Salesi - Ancona -

L'infezione da virus dell'epatite B viene spesso contratta in età pediatrica. Ancora oggi l'epatite B, nonostante la vaccinazione obbligatoria in tutti i nuovi nati, è la forma più frequente di epatite cronica del bambino che può condurre ad un danno epatico severo fino alla cirrosi. Per tali motivi e poiché il danno epatico è sostenuto dalla presenza di attiva replicazione virale nel fegato associata ad una valida risposta immunitaria da parte dell'ospite, è stata caldeggiata l'ipotesi di una terapia antivirale capace di indurre in tempi brevi la remissione stabile della malattia.

L'interferone, a tal proposito, unisce proprietà antivirali ed immunomodulanti, capaci di indurre sieroconversione da HBeAg ad antiHBe in una percentuale intorno al 40% nell'adulto. Nel bambino esistono soltanto pochi studi al riguardo che ancora non hanno consentito di stabilire con sicurezza il protocollo ideale di terapia, né la percentuale di risposta al farmaco. Dal gennaio 1992 nella Sezione di Malattie Infettive dell'Osp. Salesi abbiamo sottoposto a terapia con Interferone 3 bambini. Tutti e tre presentavano una forma di Epatite cronica di tipo B HBeAg positiva, senza cirrosi, con livelli elevati di ALT (almeno una volta e mezzo i valori normali da almeno 6 mesi), con positività per HBV-DNA in almeno un campione di siero negli ultimi 12 mesi, con istologia epatica da biopsia recente che evidenziava presenza di ponti attivi con necrosi periportale. I bambini sono stati con Interferone Alfa naturale da Leucociti Umani Normali (Alfaferone Alfa Wassermann). Un bambino B.A. di anni 5 è stato trattato per 6 mesi con dosaggi di 4,5 milioni U.I. per 3 volte la settimana im.. Al termine del ciclo non si è assistito alla comparsa dell'antiHBe, né scomparsa del DNA virale, ma i livelli di transaminasi si sono pressoché normalizzati e la biopsia epatica eseguita al termine della terapia risultava nettamente migliorata tanto che l'Anatomo Patologo sconsigliava ulteriore terapia antivirale. Il 2° bambino B.A. di a.8 è stato trattato per 4 mesi con dosaggi superiori vale a dire 6 milioni U.I. 3 volte la settimana. Al termine della terapia, dopo un iniziale innalzamento delle ALT, si è assistito ad una graduale riduzione

del livello delle transaminasi, senza però comparsa dell'Anti HBe e senza scomparsa dell'HBV-DNA.

Il 3° bambino V.D. di a. 8 è stato trattato col medesimo schema terapeutico del precedente con risultati ottimi vale a dire normalizzazione graduale dell'ALT, scomparsa dell'HBeAg, comparsa dell'anti HBe e scomparsa dell'HBV-DNA.

I risultati di tale terapia sono stati senz'altro incoraggianti. Non si è assistito ad effetti collaterali particolarmente gravi durante la terapia o dopo la sua sospensione.

L'unico effetto collaterale è stata la febbre, anche elevata (fino a 39°C) dopo le primissime somministrazioni e nel primo bambino una lieve alopecia iniziata quasi al termine del trattamento e regredita completamente alla sua sospensione.

I bambini vengono seguiti longitudinalmente con controlli ogni 2-3 mesi.

Quelli in cui non c'è stata la comparsa dell'antiHBe potranno essere sottoposti ad un ulteriore ciclo terapeutico di 4 mesi, dal momento che in alcuni casi quest'ultimo è in grado di realizzare la sieroconversione. Nei pazienti che non rispondessero neanche a quest'ultimo ciclo di trattamento dovrà essere presa in considerazione l'interruzione dell'Interferone, anche se l'esperienza ed i contributi casistici in tal senso sono tuttora limitati.

## COMPLICANZE DELLA VARICELLA IN ETA' PEDIATRICA. CASISTICA PERSONALE.

Vignini M., Osimani P., Caramia G.

Divisione Pediatria-Neonatologia Ospedale G. Salesi - Ancona-

La varicella è una delle più comuni malattie esantematiche dell'infanzia. E' tuttora molto diffusa a causa della perdurante indisponibilità di vaccini che diano sufficienti garanzie di efficacia e tollerabilità. Negli Stati Uniti l'incidenza della varicella è valutata intorno ai 3,5 milioni di casi all'anno, di cui 4000 circa necessitano di ospedalizzazione. L'incidenza è altrettanto alta in tutti i Paesi occidentali dove è considerata una malattia endemica con un picco di diffusione tra la fine dell'inverno e l'inizio della primavera. La varicella è generalmente una malattia benigna e autolimitantesi, ma spesso è causa di temibili complicanze, non solo negli adulti, nei neonati o nei soggetti immunodepressi, ma anche nei bambini immuocompetenti. Tale complicanze sono a carico principalmente della cute con impetiginizzazione delle vescicole in particolare da germi GRAM +, ma sono possibili anche complicanze polmonari e neurologiche. Di queste ultime le più gravi sono la meningoencefalite, l'atassia cerebellare, la sindrome di Reye. Nella sezione di Malattie Infettive dell'Ospedale Salesi dal gennaio 1992 a tutt'oggi sono stati ricoverati per varicella 18 bambini. Di questi, 8 non presentavano complicanze, 2 presentavano impetiginizzazione delle vescicole, 1 artrite, 1 broncopolmonite, 4 encefalite. Da quanto sopra si evince come la complicanza più frequente da noi osservata sia l'encefalite. Tale quadro morboso insorto quasi sempre al termine dell'eruzione varicellosa si è manifestato con vomito, cefalea diffusa, sonnolenza ingravescente fino ad uno stato soporoso nei 2 casi ad interessamento cerebrale, perdita del tono posturale con atassia, nistagmo, tremori, bradilalia nei rimanenti 2 con interessamento francamente cerebellare. Il trattamento prontamente iniziato si è avvalso di Acyclovir e.v., Cortisone e.v. e nei casi con importante edema cerebrale di glicerolo al 10% e.v.. L'evoluzione della patologia in tutti e 4 i bambini è risultata favorevole e senza reliquati nonostante la gravità del quadro clinico iniziale. La risoluzione dei sintomi e la restitutium ad integrum è avvenuta da un minimo di 10 gg. ad un massimo di 20 gg. dall'esordio. Nonostante l'evoluzione particolarmente benigna dei nostri casi, va rilevato che tale malattia infettiva che con

il morbillo è la più contagiosa delle malattie esantematiche, può sia pure raramente dar luogo anche a gravi reliquati in seguito ad una encefalopatia progressiva.

Per tale motivo, in attesa di un vaccino efficace e sicuro è raccomandabile un trattamento precoce con gammaglobuline specifiche nel neonato e nell'immunodepresso, associate ad Acyclovir che nel bambino può essere somministrato fin dalla prima comparsa delle vescicole.

#### Bibliografia

- 1- Balfour HH et al. Acyclovir Treatment of Varicella in otherwise healthy children. *Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 116, 633-39, 1990.
- 2- Dunkle LM et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 325, n 22, 1539-44, 1991.
- 3- Whitley RA. Varicella-zoster virus infections. *Antiviral Agents and Viral Diseases of Man*. 3rd edition Eds. Galasso GJ, Whitley RJ and Merigan TC Raven Press, New York, 1990.

## INFEZIONE DA CMV NEL BAMBINO HIV POSITIVO

Osimani P., Vignini M., Caramia G.

Divisione Pediatria-Neonatologia Ospedale G. Salesi - Ancona -

Nei bambini HIV positivi l'infezione da CMV rappresenta una evenienza abbastanza frequente verificandosi in oltre il 46% dei casi e può avere decorso molto grave comportando problemi diagnostici e terapeutici di non sempre facile soluzione.

Sarebbe molto interessante conoscere l'esatto ruolo del CMV come cofattore dell'infezione e della sua progressione, ma a tal proposito esistono dati molto contrastanti anche se sembra che il CMV eserciti una azione facilitatrice nella replicazione dell'HIV favorendo la progressione verso l'AIDS.

A tale proposito è opportuno ricordare che nel nostro Centro a tutto oggi abbiamo controllato 43 bambini HIV positivi di cui 24 seguiti fin dalla nascita. In nessuno di essi si è avuta positività delle IgM anti CMV o sieroconversione; nè il CMV è stato isolato dal sangue, urine, saliva, anzi nella maggior parte di essi alla nascita erano presenti IgG anti CMV che nel corso dei primi 6 mesi di vita sono scomparse essendo ovviamente di provenienza materna.

Tutti questi bambini attualmente sono in uno stadio P3 o P0; nessuno è malato. I 6 bambini allo stadio P2 che abbiamo iniziato e seguire dopo alcuni mesi o anni dalla nascita presentano tutti IgG anti CMV mentre le IgM sono assenti e negative sono urine e saliva per l'isolamento colturale del virus. Questi bambini sono in terapia antiretrovirale e Ig e.v. e non presentano problematiche particolari.

Nel loro stato di relativo benessere giuoca sicuramente un ruolo importante la totale assenza di infezioni opportunistiche prima fra tutte quella da CMV. Nel 56% dei casi il CMV sarebbe comunque responsabile di infezioni assintomatiche e studi autoptici hanno evidenziato nel 20% dei pazienti infezioni disseminate che nel 18% rappresenterebbero la causa di morte.

I bambini che hanno contratto HIV per via verticale possono presentare infezioni da CMV disseminate e non si sa se questo è dovuto ad una più alta incidenza di infezione congenita da CMV o agli effetti immunosoppressivi combinati dell'infezione primaria da CMV e da infezione da HIV.

Le infezioni da CMV hanno una prevalenza maggiore nei bambini HIV infetti allo stadio P2 piuttosto che allo stadio P0 e P1 e in questi può rappresentare addirittura la causa di morte.

Le manifestazioni cliniche più importanti e comuni sono rappresentate da :polmonite interstiziale , encefalite, ulcerazioni del tratto gastro intestinale, epatite e, più raramente nei bambini, corio-retinite. Sporadicamente possiamo riscontrare miocarditi e surrenaliti.

Molti di questi quadri clinici sono sovrapponibili e, comunque simili, a quelli provocati dall'infezione da HIV o da altri patogeni opportunisti e in questo risiede la difficoltà della diagnosi precoce.

Una viremia citomegalica è presente nella maggior parte dei pazienti con AIDS anche in assenza di sintomatologia; per porre comunque diagnosi di patologia da CMV e non da HIV è quasi sempre necessaria la presenza di sintomatologia d'organo che può presentarsi in circa il 15-30% dei casi. Pertanto il bambino HIV infetto, oltre a tutti gli esami ematochimici, virologici e colturali dovrebbe essere sottoposto, per formulare una diagnosi perfetta, a tutta una altra serie di esami strumentali e biotici, talora molto indaginosi e impegnativi. In ogni caso anche se la diagnosi di infezione da CMV non sempre è lineare e certa, vista la gravità di tale patologia, è necessario iniziare al minimo sospetto la terapia che per essere efficace deve essere appropriata e prolungata nel tempo, onde evitare ricadute che nel bambino con AIDS sono molto frequenti;

Attualmente i farmaci utilizzati nella terapia delle infezioni da CMV nel bambino con AIDS sono Gancyclovir e Foscarnet eventualmente coadiuvati da terapia di supporto con Ig iperimmuni anti-CMV.

Il Gancyclovir, analogo sintetico della guanina, è 8-20 volte più attivo dell'Acyclovir nei confronti del CMV.

La posologia consigliata nella terapia d'attacco è di 3-15 mg/kg/die per via e.v. in due - tre dosi giornaliere per 1'-21 giorni, ma anche fino a 47 giorni alla velocità di infusione di un'ora.

La terapia di mantenimento prevede la dose di 6mg /kg/die per 5 gg. la settimana oppure 5mg/kg/die per 7gg alla settimana.

In caso di insufficienza renale la posologia del farmaco viene opportunamente ridotta.

Gli effetti collaterali osservati più frequentemente sono: trombocitopenia(24%), neutropenia (50%), anemia, esantemi, febbre, nausea, vomito, diarrea, crampi, cefalea e psicosi.

Il Foscarnet o trisodiofosfonofornato è un chemioterapico antivirale



di sintesi con una buona attività nei confronti degli herpesvirus dei quali inibisce la DNAPolimerasi e dell'HIV nel quale blocca la transcriptasi inversa.

Numerosi sono gli studi che evidenziano come il Foscarnet sia più attivo del Gancyclovir nella terapia delle corioretiniti da CMV anche se a volte può essere meno tollerato.

Il dosaggio del Foscarnet è di 20-30 mg /kg in infusione in bolo in 30 minuti seguito da infusione di 180 -200mg/kg/die.

All'infusione endovenosa continua sono oggi da preferire le infusioni intermittenti di 2 ore di 60mg/kg ogni 8 ore o 100mg/kg ogni 12 ore. Il trattamento induttivo può durare fino a 4 settimane, poi si può praticare un trattamento di mantenimento.

Tale farmaco può determinare un aumento di 2-3 volte i valori normali della creatinina sierica in circa il 40% dei pazienti, e una compromissione renale da necrosi tubulare acuta tanto grave da richiedere l'emodialisi.

La gravità e l'incidenza dell'I.R. può essere ridotta aggiustando il dosaggio del farmaco in base ai valori della creatinina, effettuando infusioni intermittenti, evitando altri farmaci potenzialmente tossici per il rene come la Pentamidina.

Inoltre il Foscarnet può anche causare nausea, vomito, ipercalcemia e iperfosfatemia o anche ipocalcemia sintomatica.

Da quanto sopra detto il bambino HIV positivo è fondamentale conoscere lo stato immunitario nei confronti del CMV alla nascita, correlandolo ovviamente con quello materno, verificare ad ogni controllo se vi è stata sierconversione e comunque almeno una volta ogni 3 mesi anche in assenza di patologie d'organo, pratica isolamento del virus dalle urine e dalla saliva.

## ATTIVITA' IN VITRO DEL CEFTIBUTEN VERSO STREPTOCOCCHI BETA-EMOLITICI

P.Frontini,\* G.D'Angelo, F.Franceschini, M.Vignini, G.Caramia,S.Paolucci\*

\*Laboratorio Analisi Ospedale G.Salesi - Ancona  
Divisione Pediatria-Neonatologia Ospedale G.Salesi - Ancona

Il Ceftributen è una beta-lattamina cefemica semisintetica aminotiazolica di terza generazione che ha caratteristiche tali da renderlo un eccellente antibiotico orale per la terapia delle infezioni urinarie, delle infezioni respiratorie alte (sinusiti, faringotonsilliti, otiti medie acute) o basse (bronchiti, polmoniti). Al di là di quelle ad eziologia virale, le faringotonsilliti streptococciche sono le forme di maggior rilevanza socio-sanitaria, sia per la necessità di un intervento terapeutico preciso e mirato, sia per l'alta frequenza. Nel periodo compreso tra Ottobre 1991 e Marzo 1992 abbiamo condotto una indagine clinico-microbiologica finalizzata alla verifica sia dell'incidenza delle faringiti ad eziologia streptococcica, in particolare da *Streptococcus pyogenes* ma anche da altri streptococchi beta emolitici non di gruppo A e *Streptococcus pneumoniae*, sia alla verifica dell'attività in vitro del Ceftributen e di altri antibiotici nei riguardi di questi microorganismi. Nel semestre sopra indicato sono stati esaminati 1177 tamponi faringotonsillari: 216(18,3%) sono risultati positivi per Streptococchi beta-emolitici di gruppo A (SBEA), 16(1,4%) per quelli di gruppo B, 16 (1,4%) per quelli di gruppo C, 15(1,3%) per quelli di gruppo F, 4 (0,3%) per quelli di gruppo G, 9(0,8%) per *Streptococcus pneumoniae*, i restanti risultavano negativi. Dai test di sensibilità in vitro da noi eseguiti risulta che il Ceftributen è sempre attivo verso gli SBEA; alcune resistenze e sensibilità intermedie sono state invece evidenziate quando i tests di sensibilità sono stati allargati agli Streptococchi beta-emolitici non di gruppo A.

Va segnalato inoltre come alcuni stipiti di SBEA(5,5% della nostra casistica) sono risultati resistenti in vitro alla Eritromicina mentre erano sensibili alla Josamicina, alla Pennicillina ed alle Cefalosporine. Per quanto riguarda i tests di sensibilità in vitro al Ceftributen per gli Streptococchi beta-emolitici non di gruppo A, che come è noto rivestono un ruolo patogenetico non ancora ben definito, risultavano sensibili 20 su 51 stipiti (39,2%), con sensibilità intermedia 12 su 51 stipiti(23,3%), resistenti 19 su 51 stipiti (37,2%).

Tra le ultime molecole in commercio un ruolo di primo piano deve essere quindi attribuito al Ceftributen, che esplica una potente e persistente azione battericida ascrivibile alla pressochè totale inattaccabilità da parte delle beta-lattamasi. Lo spettro d'azione di questo farmaco e le prerogative farmacocinetiche (biodisponibilità orale elevata, buona diffusione extra-vascolare, legame farmaco-proteico non spiccato, cinetica di eliminazione lineare, lunga emivita nel sangue e nei tessuti) lo rendono un antibiotico ideale; inoltre non includendo nel suo spettro di azione gli anaerobi, nonostante la via di assunzione orale, comporta solo limitati episodi di dismicrobismo intestinale.

## IO HO CONTRATTO L'HIV PER TRASMISSIONE VERTICALE

A.M. Briganti E.Bianchini A.M. Calella B.Capocci

Ospedale Civile di GROSSETO

I dati raccolti dal Registro Italiano per l'infezione HIV in Pediatria al 25-1-1992 mi conferma che sono una dei seicento bambini HIV positivi. Io ho contratto l'HIV per trasmissione verticale, com'è stato riscontrato per la prima volta nel 1983. Sono nata nel 1989 e da allora ho dovuto affrontare tanti rischi sia biologici che psico-sociali. Dal giorno della mia nascita fino al 14-1-1991 giorno della mia NON NEGATIVIZZAZIONE sono vissuta nell'incertezza diagnostica per ben 15 mesi; ho cercato di superare tale incertezza con ricerche dei markers virali, del DNA nei linfociti, cultura del virus. Io faccio parte di quel 15% di bambini che ha contratto l'infezione dalla madre e non di quel 85% che, pur nati HIV+, dopo un periodo di tempo in cui sono portatori passivi di anticorpi materni, si negativizzano. Inizialmente mamma pensava che anch'io mi sarei negativizzata e quindi non pensava d'interrompere la gravidanza; non pensava alla sua sieropositività, al rischio di morte ad essa legata ed alla possibilità di trasmissione a me figlia. Ora condividiamo non solo la presenza di una malattia cronica, ma anche la stessa minaccia di morte. Fin dall'inizio ho dovuto fare frequenti ricoveri in ospedale, fortunatamente brevi: ogni trenta giorni, come profilassi anti-infettiva ho fatto delle HIVG, ma non arricchite in anti-pg120, che ora si vanno prendendo in considerazione in studi già durante il periodo della gravidanza.

I miei valori ematici? AST 430, ALT 562, LDH 937, Linfociti 49,8 CD3+ 69,8% CD4+ 24,0% CD8+ 44,4%; alla Western Blot: P15 P31 P55 GP120 GP150. VES 1° ora 8 1° ora 20 IK=9.

GB 10.0 GR 5.24 HB 12.5 PLT238: ad un altro controllo AST 134, ALT209, LDH665,8. Linfociti 65.0% CDE+68.5%; CD4+34.6%; CD8+33.3% LinFB 15.3% NK17%. Western Blot presenza di gp41 WBC7.81 RBC5.23 HGB13.4 PLT223 N24.8 L57.9

Gli EEG che ho fatto risultano essere normali; alla TAC ancora non si evidenziano quadri d'atrofia globale, nè calcificazione dei nuclei della base o aree ipodense multifocali o alterazioni della sostanza bianca. Mi è accaduto di sentire mamma che diceva: "se è anti gene positiva non si negativizzerà piu', la dovranno curare con l'AZT.." mi aspettavo di dover iniziare l'AZT.

Io, come tanti bambini come me, non posso contare sull'appoggio completo della famiglia, quelli come me subiscono anche il carico di una famiglia disgregata o mutilata; questo rende piu' difficile il VIVERE. Anch'io ho dovuto affrontare situazioni di diffidenza e paura che qualche volta hanno sfiorato l'intolleranza e l'emarginazione negli ambienti sociali. Non voglio essere condizionata da tutti questi fattori di rischio solo perchè nata HIV+.

Ancora non ho epatosplenomegalia nè linfoadenopatia, nè la mia crescita si è arrestata, non sono piastrinopenica.....Sto tentando di raccontare la mia storia quella d'infezione da HIV...la peste del 2000., che è un problema immanente e drammatico sia per il significato medico come per quello scientifico e sociale. Le oscillazioni delle mie condizioni cliniche, l'imprevedibilità del mio tempo di sopravvivenza, la periodicità della terapia non mi danno speranza di guarire, la mia crescita è associata alla angoscia di MORTE....voglio continuare a raccontare la mia storia il piu' a lungo possibile...non siate sordi, ascoltatela.

Bibliografia:

- 1- Fornari F. 1985 Il parto nascita, i suoi miti e la paranoia primaria. Da: Le culture del parto. Feltrinelli Ed.
- 2- Meltzer D. 1975 Stati sessuali della mente. Armando Editore
- 3- Ward-Wimmer D. 1988 Nursing care of children with HIV infection. Nursing Clinics of North America Vol 23, 4: 719-èèç
- 4- Winnicot D. 1974 Fear of breakdown Int. Rev. of Psychoan. 1
- 5- European Collaborative study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. Lancet 1991; 337: 253-60
- 6- Weinbreck P. Loustaud V. Denis F et al. Postnatal transmission of HIV infection. Lancet 1985; i 896-98

## VARIABILITA' CLINICA ED EVOLUTIVA DELLE ENCEFALITI ERPETICHE IN ETA' PEDIATRICA.

L. Piattella, C. Cardinali, N. Zamponi, M. A. Tavoni, L. Porfiri

Divisione Neuropsichiatria Infantile-Osp. Salesi-Ancona

Nell'infanzia l'encefalite da HSV rappresenta dal 5 al 20% di tutti i casi di encefalite virale con una frequenza pari ad 1-2 casi/milione di abitanti/anno; come nell'adulto, costituisce la forma di encefalite virale a più elevata mortalità (40-70%), responsabile anche degli esiti neuropsichici più gravi. Riportiamo brevemente gli aspetti clinici, EEG e strumentali relativi a 13 casi di encefalite da HSV osservati negli ultimi anni presso la Div. di Neuropsichiatria Infantile dell'Osp. Fed. Reg. di Ancona.

Si tratta di 5 maschi e 8 femmine, di età all'esordio compresa fra 25 giorni e 10 anni (e.m.=a.3 m.9). Una insorgenza tipica con febbre elevata, vomito, crisi convulsive unilaterali e/o secondariamente generalizzate, segni neurologici focali, turbe della coscienza si è verificata in 10 bambini; in tre casi la malattia si è manifestata con un esordio clinico atipico (2 pseudo tumor cerebri, 1 poussé delirante) e decorso subacuto.

Nella evoluzione successiva un deficit motorio e/o neuropsichico di entità varia è persistito in 7 casi, associato ad epilessia parziale farmacoresistente in 6; exitus si è verificato in 3 casi e normalizzazione pressochè completa del quadro clinico nei restanti 3. Registrosioni EEG seriate ed indagini neuroradiologiche sono state praticate nella quasi totalità dei casi in fase acuta e nel follow-up (1-9 anni).

La valutazione degli aspetti clinici e strumentali della nostra casistica ci permette di trarre le seguenti considerazioni conclusive:

1 - L'encefalite da HSV permane nell'infanzia una patologia di complessa definizione che può presentarsi con modalità di esordio diverse da quelle tipicamente "encefalitiche" comunemente descritte.

2 - L'epilessia rappresenta una sequela di notevole frequenza e gravità (54%).

3 - La convulsività residua sembra essere caratteristica peculiare delle forme ad esordio acuto con un quadro ti=

pico e con crisi precoci frequenti e gravi.

4 - L'epilessia non è mai sintomo isolato risultando costantemente associata ad un quadro neuropsichico e neuroradiologico stabilizzato gravemente compromesso.

5 - La comparsa di anomalie EEG periodiche all'esordio si associa con elevata frequenza ad una evoluzione globalmente sfavorevole (83.3%), in particolare per quanto riguarda l'epilessia (86.6%).

6 - Il trattamento antivirale specifico precoce pur avendo globalmente ridotto il tasso di mortalità (23%), sembra aver influito in maniera minore sulla evoluzione neuropsichica a lungo termine. Tuttavia l'elevato tasso di mortalità in epoca pre-trattamento e la tossicità relativamente scarsa dei farmaci oggi in uso, rende consigliabile l'instaurazione precoce della terapia di fronte al solo sospetto clinico (febbre elevata, crisi convulsive focali subentranti, EEG asimmetrico o periodico) anche prima della positività degli indici sierologici e liquorali e della comparsa di turbe gravi della coscienza.

#### BIBLIOGRAFIA

- GRIFFITH J.F., CH'HIEN L.T., "Herpes Simplex Virus Encefalitis. Diagnostic and treatment considerations" - Symposium on Medical virology Medical Clinics of North America, 67, 991, 1983.

- GACHES S., "Activités périodiques en EEG" - Rev. EEG. Neurophysiol., 1, 9, 1971.

- UPTON A., GUMPERT J. "Electroencephalography in diagnosis of HSV Encephalitis" The Lancet, march 28, 650, 1970

- CH'HIEN L.T., EDHEM R.M., ROBINSON H., "Characteristic early electroencephalographic changes in HSV encephalitis" Arch Neurol, 34, 361, 1977

- PIATTELLA L., CARDINALI C., ZAMPONI N., CENCI L., TAVONI M.A., PORFIRI L., PAPA D., PINCHERLE M. "L'encefalite da Herpes Simplex Virus: prospettive terapeutiche" - In: Atti XI Congresso Nazionale SINP - Numana 27-28 settembre 1985, pp. 135-141.

MALATTIA DI KAWASAKI: PROTOCOLLO NAZIONALE TERAPEUTICO E FOLLOW UP  
DI 155 BAMBINI.

E. Pedroni, G. Caramia, M. Ceccarelli, A. Martini, S. Musumeci, F. Sellito,  
U. Squarcia, G. Vertua e G. R. Burgio.

Coll. C. Baldioli, L. Azzoni, S. Perrone - Elab. Statistica M. De Amici,  
E. Castoldi - Cattedra di Cardiologia Infantile, Università di Pavia.

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: 155 pz (107 maschi, 48 femmine) affetti da MK sono stati segnalati al Centro Coordinatore di Pavia dal 1/2/88 al 1/5/93, dai Centri aderenti (\*). L'età media di insorgenza della malattia e' di 31 mesi (min. 2, max 156). I pz presentavano al momento del ricovero, prima della terapia, segni di franca flogosi in atto: febbre, aumento della Ves, piastrinosi, aumento del fibrinogeno. L'esame ecocardiografico ha messo in evidenza la presenza di dilatazioni coronarie che minime ( $\leq 1$  mm VN = valori normali) in 9 pz, dilatazioni coronarie significative ( $> 1$  e  $< 8$  mm VN) in 14 pz e di aneurismi giganti ( $\geq 8$  mm) in 8 pz. 17 pz presentavano versamento pericardico (in 9 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 5 gg, eseguite in media al 10<sup>o</sup> gg, associata sistematicamente a terapia antiaggregante piastrinica. Segnaliamo 4 pz con aneurismi giganti 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, ci sia una netta prevalenza di incidenza di malattia nei maschi (m 70%, f 30%), l'incidenza di anomalie coronariche significative è invece simile nei due sessi (m 11%, f 10%) e prevalente nei lattanti (17%) rispetto ai pz con età superiore a 1 anno (10%). La somministrazione di IgG in pz con lesioni coronariche è avvenuta, in media, 10 gg dopo l'insorgenza della sintomatologia.

Conclusione: sottolineamo la necessità di trattare precocemente i pz allo scopo di limitare l'insorgenza dei danni coronarici, idealmente prima del 7<sup>o</sup> gg, ma imperativamente prima del 10<sup>o</sup> gg tanto più se di età inferiore a 1 anno.

(\*) Gian Bartolomei G.I. - Genova; 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;  
Pistolesi S. - Todi; Meli F. - Palermo; Di Francesco L. - Bari;  
Falconieri, Colloridi - Roma; Laurito, Berni Canani -  
L. Napoli; Lucchinetti R. - Saronno; Ricci T. - Fano;  
Baroncelli F.G. - Venaria Reale; Varcasia E. - Latina;  
Savelli A. - Firenze; De Martino P. - Salerno; Ottolenghi A. -  
Milano; Papili F. - Casale M.; Falcini F. - Firenze; Rossoni  
R. - Cremona; Segni, Stabile - 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; Marenzoni  
S. - Viterbo; Stile - Salerno; Tozzi - L'Aquila; Cinque-  
Pistoia; Cozzupoli - R. Calabria; Carlucci - Lanciano;  
Calvelli M. - Vicenza; Pagliano L. - Sesto S.G.; Dodesini  
G., Crippa R. - Lecco; Crua - Torino; Ciriotti G. - Torino;  
Rolando - Cast. di Stabia.



## MALATTIA DI KAWASAKI: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

G. Lacaïta, V. A. Caiulo, A. Cosma, G. Turco, G. di Tullio

*Ospedale Civile di Manduria (TA) - Reparto di Pediatria*

La Malattia di Kawasaki (MK) è una affezione caratterizzata da febbre resistente agli antibiotici, manifestazioni esantematiche, congiuntivite, linfadenopatia latero-cervicale, desquamazione delle estremità, edemi(1).L'importanza della malattia è dovuta alle complicanze cardiache responsabili di una mortalità che oscilla tra l'1 e il 2% (2).

Recentemente è giunta alla nostra osservazione Ilaria B. di anni tre, che da due giorni presentava febbre elevata e linfadenomegalia laterocervicale, trattata a domicilio con amoxicillina per os. Al momento del ricovero, la bambina, presentava un esantema eritemato-maculo-papuloso al volto, al tronco e alla radice degli arti, stomatite con fissurazioni delle labbra, irritabilità, faringe iperemico. Il giorno successivo al ricovero avevamo i seguenti valori di laboratorio:GOT. 60 UI/l, GPT. 110 UI/l, VES 64, PCR 133, Trigliceridi 352, leucocitosi neutrofila, piastrine nella norma, alfa-2globuline 18.6. Al terzo giorno di ricovero compariva ittero e il laboratorio ci dava i seguenti risultati: WBC 21.450, HGB 9.7, Bilirubina tot. 6 dir. 2.75, Gamma GT 57, LDH 436, CPK 38, Fibrinogeno 489, antitrombina III 92%, Markers Epatite B e A neg., IgE tot.498, es.urine ed urinocultura negativa. A cinque giorni dall'esordio della malattia la comparsa di edemi alle estremità con critema palmare e plantare e la persistenza della febbre, nonostante la somministrazione di antipiretici e antibiotici, ci suggerivano la diagnosi di MK con quadro clinico tipico caratterizzato dalla presenza di cinque su sei sintomi caratteristici (1) poiché mancava la congiuntivite. Veniva, pertanto, instaurata terapia secondo il protocollo terapeutico "A" dello Studio Policentrico Nazionale della MK (3). Nei giorni successivi la comparsa della desquamazione lamellare alle estremità e la trombocitosi confermavano il sospetto diagnostico.

In undicesima giornata ai controlli di laboratorio le piastrine erano 1.415.000, i WBC 17.90, HGB 8.9, le gamma-globuline alla protidoforesi 34.10, la VES 105. In diciassettesima giornata le PLT erano 764.000, i WBC 11.800, l'HGB 10.2, la VES 85, la PCR 7, C3 120, le alfa-2-globuline 12.33, Complesso TORCH positivo per Citomegalovirus-HSV-Rosolia negativo per Toxoplasmosi, alfa1 antitripsina 678, il rapporto OKT4/OKT8 era normale 1.8. In ventiquattresima giornata le PLT erano 467.000, i WBC 9.410, i RBC 3.780.000, l'HGB 10.6, le alfa-2-globuline 11.77, VES 45, TAS 900, tutti gli altri esami nella norma. In trentunesima giornata le PLT erano 702.000, i WBC 9.170, i RBC 3.960.000, l'HGB 11.1, le gamma-globuline alla protidoforesi 21.83, la VES 45, il TAS 753, le IgE tot. 59, il rapporto OKT4/OKT8 1.7, l'alfa 1 antitripsina 234, tutti gli altri esami nella norma. Gli ECG eseguiti al 4°, 15° e 22° giorno di ricovero non mostravano segni patologici. Alla tredicesima giornata di ricovero è stato effettuato un Ecocardi Doppler che ha rilevato la presenza di un lieve ispessimento dei foglietti pericardici con lieve spazio ecoprivo attorno alla parete posteriore del VS e della parete anteriore del VD con dimensioni del VS ai limiti alti della norma. In ventitreesima giornata un Ecocardi Doppler di controllo non mostrava segni di aneurisma nei tratti iniziali delle coronarie. Viste le buone condizioni generali la bambina viene dimessa e viene avviato il follow-up secondo il Protocollo del Policentrico su citato (3).

### BIBLIOGRAFIA

- (1) Kawasaki T: Pediatrics, 54, 3 1974
- (2) M.Ceccarelli in "La Malattia di Kawasaki", 1° Convegno Nazionale, Pisa 1990 - Ed. Sturli
- (3) E.Pedroni in "La Malattia di Kawasaki," 1° Convegno Nazionale, Pisa 1990 - Ed. Sturli

## **DOPPIO DISTRETTO PIELO URETERALE: A PROPOSITO DI UN CASO CLINICO**

**V. A. Caiulo, \*V. Massafra, A. Cosma, G. Lacaita**

*Ospedale Civile di Manduria - Reparto di Pediatria*

*\*Pediatra di Base USL TA/7 - Manduria*

Il doppio distretto pielo-ureterale (DDPU) è una fra le più frequenti uropatie malformative e, se non complicato, può essere considerato una variante della norma e costituire semplicemente un reperto occasionale. Tuttavia il DDPU è spesso sede di patologia, in relazione soprattutto a sbocchi ureterali anomali, ureterocele e reflusso vescico ureterale.

Recentemente è giunto alla nostra osservazione Flavio M., 4 mesi, inviato presso l'Ambulatorio di Ecografia Pediatrica dopo il primo episodio di IVU; l'esame ecografico evidenziava, a destra, una marcata dilatazione delle cavità calico-pieliche, con riduzione dello spessore del parenchima renale che tuttavia conservava inalterata la propria ecogenicità. In prima battuta non è stato possibile evidenziare il reperto ecografico più suggestivo di DDPU, che, come è noto, è rappresentato dall'ureterocele, poiché il bambino aveva la vescica semivuota. L'ecografia inoltre ha consentito di visualizzare in sede retrovescicale il tratto distale dell'uretere del distretto superiore, dilatato in conseguenza dell'ostruzione.

L'esame ecografico, come è ben noto, non sempre può evidenziare reperti riferibili all'eventuale reflusso vescico ureterale a carico del distretto inferiore; nel nostro caso la dilatazione dei calici anche a livello del polo inferiore ci induceva ad eseguire la cistografia minzionale che ci consentiva di perfezionare la diagnosi: duplicazione pielo ureterale completa a destra, con ureterocele e dilatazione dell'uretere del distretto superiore, reflusso a carico del distretto inferiore. Il bambino veniva quindi inviato presso un centro di chirurgia pediatrica dove veniva sottoposto ad intervento chirurgico.

IL BIOFEEDBACK MINZIONALE NEL TRATTAMENTO DELLA PSEUDODISSINERGIA VESCICO-SFINTERICA IN ETA' PEDIATRICA. RISULTATI PRELIMINARI.

L. PIERMATTEI, M. CECCONI, A. MARTINO\*

Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Ancona

\*Divisione di Chirurgia Pediatrica - Ospedale "Salesi" - Ancona.

Il biofeedback (bfb) minzionale, cioè l'apprendimento del controllo dello sfintere esterno, trova indicazione nel trattamento della c.d. pseudodissinergia vescico-sfinterica che è caratterizzata urodinamicamente dal mancato rilasciamento del piano perineale durante la minzione e clinicamente da basso flusso urinario e/o da minzioni in più tempi, residuo vescicale post-minzionale ed infezioni urinarie ricorrenti.

Come metodica riabilitativa di tale disfunzione vescico-sfinterica può essere utilizzato il bfb minzionale di tipo elettromiografico. Con il bfb elettromiografico viene realizzata, in una prima fase, la presa di coscienza dell'attività sfinteriale del paziente, insegnando allo stesso a contrarre e rilasciare la muscolatura perineale separatamente dall'attività della muscolatura addominale; in una seconda fase, quando viene apprezzata l'avvenuta acquisizione del controllo della muscolatura perineale, si valutano i risultati della rieducazione con l'esecuzione di uroflussometria ed elettromiografia quantitativa. Presso il Centro di Urodinamica della divisione di Chirurgia Pediatrica dell'Ospedale "Salesi" di Ancona, in collaborazione con la Clinica Pediatrica dell'Università di Ancona dal novembre '92 sono state seguite 4 bambine di età media 9 anni e 9/12 che presentavano il quadro tipico sia clinico che urodinamico della pseudodissinergia vescico-sfinterica.

Sono state eseguite in media 2 sedute riabilitative settimanali ciascuna della durata di 20-30 minuti. Le 4 pazienti, a distanza di 5 mesi, sono state sottoposte alla esecuzione di uroflussometria ed elettromiografia per la valutazione finale.

I risultati ottenuti sono stati sia la normalizzazione del quadro clinico, che si è potuta apprezzare già nei primi mesi, sia la dimostrazione elettromiografica del rilasciamento dello sfintere durante la minzione.

La nostra esperienza preliminare ci consente di poter affermare:

%

- 1) Il bfb minzionale elettromiografico può fornire ottimi risultati nella rieducazione minzionale dei bambini con disfunzioni vescico-sfinteriche non neurogene con difficoltà di svuotamento vescicale;
- 2) Il bfb è una tecnica che richiede: motivazione del paziente ed eccellente rapporto di fiducia fra questi e l'istruttore;
- 3) La valutazione dei risultati della terapia riabilitativa deve basarsi sul corretto rilasciamento perineale durante la minzione e sul miglioramento della sintomatologia, più che sul miglioramento del flusso urinario.

#### Bibliografia

- 1) Millard R.J., Oldenburg B.F.  
The symptomatic, urodynamic and psychodynamic results of bladder re-education programs.  
J. Urol. 130-715, 1983.
- 2) Norgaard J.P., Djurhuus J.C.  
Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia by biofeed-back.  
Urol. Int. 37: 236, 1982.
- 3) Sugar E.C., Firlit C.F.  
Urodynamic biofeed-back: a new therapy approach for childhood incontinence/infection (vesical voluntary sphincter dyssynergia).  
J. Urol. 128: 1253, 1982.

## INSIDIE DIAGNOSTICHE IN NEONATOLOGIA;

### DISTRESS RESPIRATORIO ED EDEMI DA IPOPROTEINEMIA NEONATALE.

Luciano Leone, Paolo F. Ippoliti

Div. Pediatria - USL n.13, Osimo

L'edema (dal Greco οἴδημα = gonfiore) rappresenta la manifestazione clinica di un eccesso di liquidi nello spazio interstiziale. Esso può essere, come noto, distrettuale, quando viene causato da flogosi locale, da ostacolato deflusso venoso e/o linfatico, da angioedema; oppure generalizzato, quando dipende da malattie sistemiche che compromettano la funzione renale o quella cardiocircolatoria, o che comportino ipoproteinemia o grave anemia.

In epoca neonatale la diagnostica delle condizioni che si accompagnano ad edema si arricchisce di un maggior numero di cause.

"Nel neonato a termine normale - come si esprime la Pantarotto - non dovrebbero essere presenti edemi. Tuttavia si considera ancora normale rilevarli in regione sovrapubica, sul dorso delle estremità ed in regione palpebrale, quale probabile segno di una circolazione locale non ancora stabilizzata." (1) Edemi distrettuali al dorso delle mani e dei piedi sono tipici della s.di Turner, meno frequentemente della s.di Noonan. L'ipoproteinemia e la ridotta funzionalità renale possono nel pretermine concorrere a produrre edema generalizzato.

Edema generalizzato può derivare da molteplici cause (Tab.1) e può assumere particolare intensità sino a configurare "idrope fetale", quadro clinico che associa edemi rilevanti e versamenti nelle cavità sierose, classicamente connesso ad incompatibilità materno-fetale specie per il fattore Rh (1)(2). Gradi più lievi di edema generalizzato possono comunque interferire con la funzione cardiorespiratoria, come nel caso di seguito descritto.

#### CASO CLINICO

M.S. nasce alla 39<sup>a</sup> settimana di amenorrea, ma presumibilmente alla 37<sup>a</sup> settimana di gestazione, da 3<sup>a</sup> gravidanza caratterizzata da minacce di aborto e trattata pertanto con riposo a letto e terapia medica, e monitorata a causa di precedenti ostetrici materni: 1<sup>a</sup> gravidanza conclusasi con aborto spontaneo al 7° mese per placenta previa; 2<sup>a</sup> gravidanza conclusasi con

morte endouterina del feto al 7° mese per causa rimasta indeterminata anche dopo autopsia.

Incremento ponderale di Kg 10 ed utero corrispondente all'età gestazionale. Battito Cardiaco

Fetale regolare senza crisi di tachicardia e senza decelerazioni.

Viene espletato taglio cesareo iterativo. APGAR 1'=9. Segue breve apnea secondaria con bradicardia, trattata con alcune poche insufflazioni di ossigeno attraverso Ambu, seguita da rapida ripresa. APGAR 5'=10. Urine emesse in sala parto.

In 2ª giornata alcuni rigurgiti, trattati con aspirazione di secrezioni dallo stomaco e con microclismi che danno esito a meconio abbondante, e comparsa di edemi alle estremità. La notte della 2ª sulla 3ª giornata nuovo rigurgito, cianosi periorale ed alle estremità, parzialmente regredita dopo pianto, incremento notevole degli edemi. Il mattino della 3ª giornata tali edemi risultano estesi a livello periorbitario, a dorso di mani e piedi, in regione sovrapubica. Il Piccolo, peraltro, assume agevolmente il latte formulato e presenta diuresi regolare ed abbondante.

Su siero, ottenuto da sangue del funicolo e conservato a titolo precauzionale a -20°C, viene eseguita la proteinemia, che risulta di 3,8 g/dl, per cui il Neonato viene ricoverato in Pediatria.

Dopo conferma del dato dell'ipoproteinemia su nuovo prelievo di sangue, viene instaurata terapia per mezzo di infusione lenta di Albumina in Fisiologica, calcolando l'apporto di Albumina in base al protidogramma (proteine totali 3,8 g/dl con albumina 2,9 g/dl) ed al volume ematico totale (80 ml/Kg cioè 240 ml totali per un neonato di peso Kg 3,170), e tenendo conto che circa metà dell'Albumina trasfusa transita celermente nell'interstizio (3): la posologia viene pertanto fissata in 1 g di Albumina/Kg/die. La via venosa viene mantenuta per mezzo di infusione di Fisiologica integrata con Glucosata 20%, Ca gluconato, Mg solfato, mentre il Paziente viene alimentato con latte materno e formulato.

A causa dell'ipoproteinemia la calcemia totale risultava ovviamente bassa (6,1 mg/dl), ma la quota di Ca jonizzato nella norma (0,76 mEq/L) e quindi il Neonato non presentava segni clinici di ipocalcemia.

L'infusione di Albumina alla dose di 1 g/Kg/die (3 gr/die) ottiene quindi il graduale incremento della proteinemia totale, come atteso, di circa 0,7 g/dl nei primi 2 giorni di somministrazione sino al conseguimento di un protidogramma di 5,2 g/dl con Albumina 3,4 g/dl ed un rapporto A/G = 1,88 in 6ª giornata (3ª di trattamento). L'infusione di Albumina viene pertanto sospesa in 7ª giornata. Parallelamente la calcemia totale raggiunge i 10 mg/dl. L'ECG risulta costantemente nella norma per l'età.

Il peso corporeo viene strettamente monitorato, ed in 5<sup>a</sup> ed in 7<sup>a</sup> giornata si rende necessario praticare Furosemide per favorire l'eliminazione degli edemi, che peraltro risultano clinicamente non più rilevabili già in 8<sup>a</sup> giornata. Il Piccolo può pertanto essere dimesso senza ulteriori problemi dopo qualche altro giorno di osservazione.

Il caso in oggetto risulta, a nostro parere, dimostrativo di come l'ipoproteinemia isolata possa costituire causa infrequente di distress respiratorio associato con evidenza clinica di edemi generalizzati.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) M.F.Pantarotto: Neonatologia. 2<sup>a</sup> ediz. Società Editrice Universo, Roma, 1985, p.435.
- 2) E.Gilbert-Barness, J.M.Opitz, E.Lewis Barness: Il punto di vista dell'anatomopatologo sulle malattie genetiche. Clin. Ped. N. Am. (ediz. italiana) 23(3): 802, 1991.
- 3) F.Panizon: Alterazioni critiche dell'equilibrio acido-base e dell'equilibrio elettrolitico . In: Principi e pratica di Pediatria. a cura di F.Panizon. 2<sup>a</sup> ediz. Monduzzi editore, Bologna, 1990, p.821.

Tab.1: PRINCIPALI CONDIZIONI ASSOCIATE AD IDROPE FETALE NON IMMUNOLOGICA  
(da E.Gilbert-Barness et Alii, modificata)(2):

A) Cause fetali:

1. Grave anemia cronica in utero: Trascuzione feto-materna o da gemello a gemello;  
Alpha-thalassemia omozigote.
2. Cardiache: Gravi cardiopatie congenite; Ipoplasia cardiopolmonare; Aritmie; Miocarditi;  
Chiusura prematura del forame ovale.
3. Polmonari: Ipoplasia polmonare; Linfangectasia polmonare;  
Malformazione adenomatoide cistica del polmone.
4. Epatopatie congenite.
5. Renali: Nefrosi congenita; Trombosi della vena renale.
6. Infezioni endouterine: Sifilide; Toxoplasmosi; Cytomegalovirus; Pancardite da Cocksackie B;  
Parvovirus; Leptospirosi.
7. Nanismi congeniti letali.
8. Dismaturità.
9. Tesaurismosi.
10. Deficit di neuraminidasi: Forma infantile precoce della Sialidosi.
11. Sclerosi tuberosa di Bounerville.

B) Cause placentari:

1. Trombosi delle vene corioniche.
2. Trombosi della vena ombelicale.
3. Altre malformazioni della placenta o del funicolo.

C) Cause materne:

1. Diabete mellito.
2. Nefropatie.
3. Gestosi.



STUDIO DEL METABOLISMO LIPIDICO NEI NATI SOTTO PESO (LBWI).RUOLO DEGLI ACIDI GRASSI ESSENZIALI NELLA DIETA.NOTA I.

CARAMIA G, RUFFINI E, BRUNELLI G, CATALANI MP, \*FRACASSINI F, \*\*GAETTI MT.

Div. Pediatria-Neonatologia,Ospedale G.Salesi,Ancona - \*Div. Pediatria Pesaro,\*\*Div. Pediatria Jesi.

I lipidi rappresentano la più importante fonte di energia dei neonati ed inoltre svolgono un ruolo fondamentale per il loro sviluppo e la loro crescita (1).

I lipidi forniscono anche gli acidi grassi essenziali (EFA) che a loro volta svolgono funzioni sia strutturali che metaboliche.Gli EFA (acido linoleico o omega 6 - AL n6 - e acido alfa-linolenico o omega 3 - ALA n3) sono considerati essenziali in quanto non possono essere sintetizzati endogenamente perché l'uomo non è capace di inserire doppi legami nella posizione n3 e n6 di un acido grasso per cui devono essere assunti dalla madre o attraverso l'alimentazione.Gli EFA sono componenti dei fosfolipidi delle membrane cellulari,contribuiscono al trasporto e all'ossidazione del colesterolo e rappresentano i precursori,tramite desaturazioni e elongazioni,di due famiglie di acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCP) (tab. 1).

Tra gli EFA nei lipidi tissutali sono presenti in quantità apprezzabili solo l'AL e l'acido arachidonico (AA) della serie n6 e l'acido docosaesaenoico (DHA) della serie n3.

Per gli enzimi desaturanti,in particolare la 6-desaturasi,esiste una competizione tra gli acidi grassi delle due serie anche se l'ALA rappresenta il substrato preferenziale per tale enzima tanto da condizionare il metabolismo generale degli acidi polinsaturi. Gli LCP ed in particolare l'AA sono precursori degli eicosanoidi (prostaglandine,leucotrieni e trombossani) che hanno molteplici funzioni anche se il ruolo principale è quello di mediatori nelle infezioni e trasduttori di segnali nella regolazione immuno-cellulare.L'AA inoltre svolge un effetto positivo sulla crescita e lo sviluppo nei primi mesi di vita.Gli LCP entrano a far parte dei fosfolipi di membrana e contribuiscono alla fluidità delle membrane biologiche influenzando in particolare i tessuti nervosi che regolano le funzioni ed il comportamento del SNC.Infine gli LCP svolgono un ruolo importante nello sviluppo neurologico infatti nell'ultimo trimestre di gravidanza e nelle prime settimane di vita la quantità di LCP nel cervello e nel cervelletto aumenta di 3-5 volte. L'DHA è tra gli LCP quello più rappresentato nel SNC ed in particolare nella retina dove una sua deficienza determina alterazioni della risposta elettroretinografica e nelle cavie una ridotta capacità di apprendimento discriminatorio (2).

Nei LBWI il metabolismo lipidico presenta alcune particolarità;infatti essi per la presenza di basse riserve adipose e di una rapida crescita richiedono un fabbisogno di lipidi superiore,circa il 50% dell'energia totale,rispetto ai neonati di peso adeguato.

I LBWI inoltre presentano un assorbimento di grassi molto variabile (dal 46 al 92%) ma generalmente basso e ciò sembra dipendere sia dalle caratteristiche lipidiche della die-

ta sia da una certa immaturità enzimatica che nei LBWI si traduce in un malassorbimento dei grassi alimentari.

Infine i LBWI sono in grado solo in parte di convertire, desaturare ed elongare, l'AL e l'ALA nei rispettivi derivati n6 e n3 per una forma di immaturità enzimatica causando quindi un esaurimento degli LCP dei lipidi strutturali (3). Da quanto sopra emerge evidente l'importanza di una dieta adeguata nei neonati in particolare di basso peso onde evitare possibili ripercussioni soprattutto a carico del SNC.

Enzimi	6-desaturasi	elongasi	5-desaturasi	elongasi	4-desaturasi ?
Dieta	→ 18:2 n6	→ 18:3 n6	→ 20:3 n6	→ 20:4 n6	→ 22:4 n6 → 22:5 n6
	linoleico	γ-linolenico	di-omo-γ-linolenico	arachidonico	adrenico docosapenta-enoico
Dieta	→ 18:3 n3	→ 18:4 n3	→ 20:4 n3	→ 20:5 n3	→ 22:5 n3 → 22:6 n3
	α-linolenico			eicosapenta-enoico	docosaesa-enoico

Tabella 1 - Trasformazioni metaboliche degli acidi grassi insaturi delle serie n6 e n3 tramite desaturazione ed elongazione.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Innis SM. Plasma and red blood cell fatty acid values as indexes of essential fatty acids in the developing organs of infants fed with milk or formulas. *J Pediatr* 1992;120 S:78-86.
2. Uauy R, Birch E, Birch D, et al. Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infants. *J Pediatr* 1992;120 S: 168-80.
3. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120 S:129-38.

STUDIO DEL METABOLISMO LIPIDICO NEI NATI SOTTO PESO (LBWI).VARIAZIONE NELLA COMPOSIZIONE DI ACIDI GRASSI ESSENZIALI E POLINSATURI NEL LATTE MATERNO E NELLE FORMULE.NOTA:II. CARAMIA G, RUFFINI E, BRUNELLI G, FREDDARA R, \*PERISSI G, \*\*BONAZZA L.

Div. Pediatria-Neonatologia,Ospedale G.Salesi,Ancona-\*Div. Pediatria Senigallia,\*\*Div. Pediatria Recanati.

Il latte materno per il suo contenuto ottimale in grassi è un alimento ideale per i LBWI e rappresenta un modello su cui uniformare l'apporto lipidico delle formule per questi neonati.

In uno studio condotto sulla composizione lipidica del latte umano in donne europee (1) è emerso che i trigliceridi costituiscono il 98% dei lipidi e gli acidi grassi saturi e monoinsaturi variano dal 41 al 48% e dal 37 al 41% rispettivamente.Gli acidi grassi essenziali (EFA) sono rappresentati dall'acido linoleico (AL) che oscilla dal 9 al 13% e dall'acido alfa-linolenico (ALA) che varia dallo 0.7 all'1.3% con un rapporto tra i due EFA di circa 10 a 1.Per quanto riguarda gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCP) lo studio rivela che l'acido arachidonico (AA) varia dallo 0.4 allo 0.6% mentre i valori dell'acido docosaesaenoico (DHA) vanno dallo 0.2 allo 0.4% con un rapporto tra i due LCP di circa 2 a 1 (Tab. 1).

E' stato inoltre evidenziato che la composizione lipidica del latte umano può essere influenzata dalla dieta materna, infatti la supplementazione della dieta con alimenti ricchi di DHA come l'olio di pesce o la carne di mammiferi marini aumenta i livelli di DHA nel latte materno ma non influisce su quelli dell'AA.

Partendo dalla composizione lipidica del latte materno le Industrie produttrici di formule per i LBWI hanno cercato di apportare delle modifiche via via che nel corso degli anni emergevano nuove conoscenze.La sfida è iniziata nel 1935 quando fu proposto di sostituire parte del grasso del latte vaccino con oli vegetali che miglioravano l'assorbimento finale delle frazioni lipidiche.Successivamente fu proposto di aggiungere nelle formule gli EFA e ciò fu realizzato utilizzando oli vegetali o miscele.Per migliorare la biodisponibilità dei grassi fu inizialmente consigliato di aggiungere trigliceridi contenenti acido palmitico in posizione 2 e più tardi vennero impiegati i trigliceridi a media catena.Infine negli ultimi anni è emersa l'importanza degli LCP che sono fondamentali sia nella crescita che nello sviluppo neurologico e della funzionalità retinica degli LBWI.

Tra le formule attualmente in commercio per l'alimentazione degli LBWI solo alcune contengono gli EFA in un rapporto equilibrato tra essi ma nonostante ciò è stato evidenziato che nei LBWI alimentati con tali formule i livelli tissutali degli LCP non sono uguali a quelli dei neonati alimentati con latte materno.Tutto ciò sembra dipendere da una certa immaturità enzimatica degli LBWI nelle tappe di conversione dagli EFA ai loro derivati AA e DHA.

Utilizzando formule con basso rapporto tra AL e ALA così come aggiungendo olio di pesce alle formule che contiene quantità non fisiologiche di DHA e di acido eicosapentaenoico si osserva a livello dei lipidi tissutali (emazie) un aumento di DHA ma nel contempo una riduzione di AA con ripercussioni sia sul metabolismo dei eicosanoidi che sulla crescita e lo sviluppo nei primi mesi di vita (2).

La sfida futura delle Industrie produttrici di formule per gli LBWI sarà quella di mettere a punto delle formule con profili lipidi che consentono all'organismo una adeguata disponibilità di LCP n6 e n3. A tal proposito l'ESPGAN (3) raccomanda che nelle formule per gli LBWI il rapporto tra AL/ALA deve essere di circa 10 a 1 e che i metaboliti degli EFA siano presenti nella quantità più vicina ai livelli tipici del latte materno cioè LCP n6 1%, LCP n3 0.5% del totale degli acidi grassi (rapporto 2 a 1). Inoltre l'ESPGAN raccomanda che gli LCP n6 ed n3 non superino il 2% e l'1% rispettivamente della quantità totale di acidi grassi nelle formule per gli LBWI per evitare il rischio di formazione di perossidi lipidici e di una sintesi alterata di eicosanoidi.

Acidi grassi	g/100 g di grasso	
C8:0 acido caprilico	tracce	
C10:0 acido caprico	0.96	
C12:0 acido laurico	6.16	
C14:0 acido miristico	7.82	
C16:0 acido palmitico	22.53	
C18:0 acido stearico	8.72	
C16:1 acido palmitoleico	n.d.	
C18:1 n9 acido oleico	34.92	
C18:2 n6 acido linoleico	9-13	} 10:1
C18:3 n3 acido alfa-linolenico	0.7-1.3	
C20:4 n6 acido arachidonico	0.4-0.6	} 2:1
C22:6 n3 acido docosaesaenoico	0.2-0.4	

Tabella 1 - Composizione e quantità dei principali acidi grassi nel latte materno. (da Harzer G. 1983, modificata)(4).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Koletzko B, Thiel I, Abiodun PO. The fatty acid composition of human milk in Europe Africa. J Pediatr 1992;120 S:62-70.
2. Carlson SE, Cooke RJ, Rhodes PG, et al. Effect of vegetable and marine oils in prete-

term infant formulas on blood arachidonic and docosahexaenoic acids.

J Pediatr 1992;120 S: 159-67.

3. ESPGAN Committee On Nutrition. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas.

ACTA Paediatr Scand 1991;80:887-96.

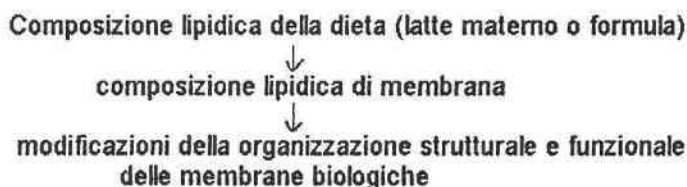
4. Harzer G. Changing patterns of human milk lipids in the course of the lactation and during the day.

Am J Clin Nutr 1983;37:612-21.

STUDIO DEL METABOLISMO LIPIDICO NEI NATI SOTTO PESO (LBWI).MEMBRANA ERITROCITARIA:MODEL-  
LO DI STUDIO DELLE MODIFICAZIONI COMPOSIZIONALI-STRUTTURALI INDOTTE DALLA DIETA.NOTA III  
\*FERRETTI G, \*NICOLAI E, \*BERTOLI E, RUFFINI E, CATALANI MP, CARAMIA G.

\*Ist. Chimica Biologica, Facoltà di Medicina Ancona, Div. Pediatria-Neonatologia, Ospedale  
G. Salesi Ancona.

La composizione lipidica e l'organizzazione strutturale dell'eritrocita umano sono ben definite. Diversamente da altre cellule, l'eritrocita umano maturo non possiede recettori per le lipoproteine plasmatiche e non possiede vie enzimatiche per la neosintesi di lipidi. Per la fosfatidicolina(PC) che rappresenta il fosfolipide più rappresentato sulla membrana eritrocitaria, sono possibili due diverse vie metaboliche di rinnovamento; il primo consiste nell'acilazione ATP-dipendente della lisofosfatidicolina sul monostrato citoplasmatico della membrana cellulare, il secondo si realizza ad opera di processi di scambio tra molecole di PC del monostrato esterno della membrana eritrocitaria. E' stato chiaramente posto in evidenza che modificazioni del rapporto colesterolo / fosfolipidi e della composizione in acidi grassi dei fosfolipidi del monostrato esterno delle lipoproteine plasmatiche, dovute a variazioni dei lipidi introdotti con la dieta, si riflettono in concomitanti modificazioni della composizione della membrana eritrocitaria. Le proprietà chimico-fisiche delle membrane biologiche, strettamente correlate alla loro composizione lipidica, modulano le attività funzionali svolte da proteine di membrana, come attività recettoriali, enzimatiche e di trasporto. I principali fattori composizionali che influenzano la fluidità della membrana eritrocitaria sono il rapporto colesterolo/fosfolipidi, il rapporto fosfatidilcolina/sfingomielina e il grado di insaturazione degli acidi grassi. Un incremento in insaturazione o un decremento del rapporto colesterolo/fosfolipidi sono responsabili di un incremento in fluidità evidenziato mediante varie tecniche tra cui la polarizzazione della sonda idrofobica 1,6-difenil-1,3,5 - esatriene (DPH). L'eritrocita, per la sua rilevante sensibilità all'ambiente lipoproteico, risente, prima di altri tessuti, di modificazioni composizionali indotte con la dieta: inoltre è stato ipotizzato che il contenuto in acidi grassi dei fosfolipidi dell'eritrocita è un buon indice della composizione in acidi grassi di tessuti in accrescimento quali il tessuto nervoso. Il modello eritrocitario pertanto riveste una notevole importanza in età pediatrica e nel neonato in quanto nella membrana eritrocitaria si riflettono precocemente modificazioni dei lipidi plasmatici e si propone come un utile modello di membrana per lo studio della relazione:



#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Ferretti G, et al. Erythrocyte membrane fluidity and changes of plasma lipid composition: a possible relationship in childhood obesity. *Biochem Med Metabol* 1992;46:1-9.
2. Yeagle PL, et al. Lipid regulation of cell membrane structure and function. *FASEB J* 1989;3:1833-42.
3. Stubbs CD, Smith AD. The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty

acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochim Biophys Acta* 1984;779:89-137.

4. Berlin E, et al. Dietary fat and hormonal effects on erythrocyte membrane fluidity and lipid composition in adult women. *Metabolism* 1989;38:790-96.

STUDIO DEL METABOLISMO LIPIDICO NEI NATI SOTTO PESO (LBWI). COMPOSIZIONE E FLUIDITÀ DELLA MEMBRANA ERITROCITARIA: RELAZIONE TRA ALLATTAMENTO MATERNO O FORMULE. NOTA IV.

Caramia G, \*Ferretti G, \*Wuyiyong, \*Taus M, \*Bertoli E, Ruffini E, \*\*Valsasina R.

Div. Pediatria-Neonatologia Ospedale G. Salesi Ancona, \*Ist. Chimica Biologica Facoltà di Medicina Ancona, \*\* Direzione Scientifica Humana Italia Milano.

L'eritrocita umano maturo non sintetizza lipidi e non possiede recettori per le lipoproteine (LP) plasmatiche, pertanto la sua composizione lipidica di membrana dipende da processi di scambio con LP circolanti. La composizione lipidica delle LP circolanti dipende dalla composizione dei lipidi introdotti con la dieta (contenuto in colesterolo, rapporto acidi grassi saturi ed insaturi) e modificazioni dei lipidi delle LP plasmatiche si riflettono in concomitanti modificazioni dei lipidi della membrana eritrocitaria.

Allo scopo di investigare se modificazioni della composizione dei lipidi introdotti con l'allattamento (materno o con formule) si riflettono in modificazioni della composizione e delle proprietà chimico-fisiche della membrana eritrocitaria, abbiamo studiato la composizione lipidica e la polarizzazione di fluorescenza (Pf) della sonda idrofobica 1,6-difenil-1,3,5-esatriene (DPH) incorporata nella membrana eritrocitaria di 31 neonati LBWI così suddivisi: 10 allattati con latte materno, 21 allattati con formule a diverso contenuto in acidi grassi essenziali (EFA) (Tab. 1 e 2).

Il valore di Pf del DPH incorporato nelle membrane eritrocitarie dei LBWI era simile nei tre gruppi esaminati con un valore medio di  $0.290 \pm 0.015$  alla nascita (o entro i primi 5 giorni dalla nascita). Un incremento del valore di Pf è stato osservato nelle membrane eritrocitarie di tutti i LBWI sia allattati con latte materno o con formule rispetto al valore osservato alla nascita. Tale incremento che è risultato statisticamente significativo nelle membrane eritrocitarie isolate da LBWI allattati con formule non contenenti acidi grassi essenziali ( $p < 0.001$ ), è da mettere in relazione con il significativo incremento del contenuto in colesterolo ( $p < 0.03$ ), infatti il rapporto tra colesterolo e altri componenti delle membrane biologiche (rapporto colesterolo/proteine e rapporto colesterolo/fosfolipidi) rappresentano i principali fattori composizionali che regolano la fluidità di membrana (Fig. 1).

L'aumento del valore di Pf e del rapporto colesterolo/proteine sono simili nel gruppo di LBWI allattati con latte materno o con formula contenente EFA (Fig. 2).

Modificazioni dei livelli e della composizione delle LP plasmatiche, in relazione al tipo di allattamento sono state osservate in precedenti studi in LBWI dopo la nascita.

I nostri risultati dimostrano che:

- la membrana eritrocitaria del LBWI è sensibile a tali modificazioni, evidenziabili con modificazioni della sua composizione lipidica che sono associate a modificazioni di fluidità;
- l'allattamento con formula contenente EFA (Humana OB) determina modificazioni sovrappo



nibili a quelle osservate dopo allattamento con latte materno.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Lentz BR. Membrane fluidity as detected by diphenylhexatriene probes. *Chem Phys Lipids* 1989;50:171-90.
2. Owen JS, McIntyre N, Gillet MPT. Lipoproteins cell membrane and cellular functions. *Trends Biochem Sci* 1984;5:238-42.
3. Wharton BA. Nutrition and feeding of preterm infants. Blackwell. London, 1987.

	Latte materno	Formula con ALA (Humana OB)	Formule senza ALA
Lipidi (g % ml)	2.93	3.8	3.6-4.4
Acido linoleico (g % ml)	0.29	0.57	0.36-0.57
Acido alfa-linolenico (g % ml) (ALA)	0.02	0.05	- -
Rapporto linoleico/ linolenico	14.5	11.4	- -
Rapporto polinsaturi/ saturi	0.32	0.94	0.42-0.64

Tabella 1 - Caratteristiche lipidiche del latte materno e delle formule usate nello studio.

	Latte materno	Formula con ALA (Humana OB)	Formule senza ALA
Numero di LBWI	10	12	9
Sesso M/F	4/6	5/7	5/4
Peso alla nascita g	2229+/-116	1935+/-322	1814+/-512
Età gestazionale sett.	36.7+/-1.7	34.6+/-1.7	34.2+/-2.8
Lunghezza cm	46.5+/-1.4	43.9+/-2.0	42.7+/-1.9
Circonferenza cran. cm	32.3+/-1.3	31.1+/-1.3	30.2+/-2.1
Apgar score 1° minuto	8.3+/-0.9	8.8+/-0.9	8.4+/-1.1
5° minuto	9.1+/-0.8	9.5+/-0.8	9.1+/-0.9
Peso dopo 40 giorni g	3336+/-110	3080+/-439	2870+/-485

Tabella 2 - Caratteristiche dei LBWI studiati (media +/-DS).

Figura 1 - Valori della PF basali e dopo latte materno, formula con ALA (acido alfa-linolenico - Humana GB), formule senza ALA.

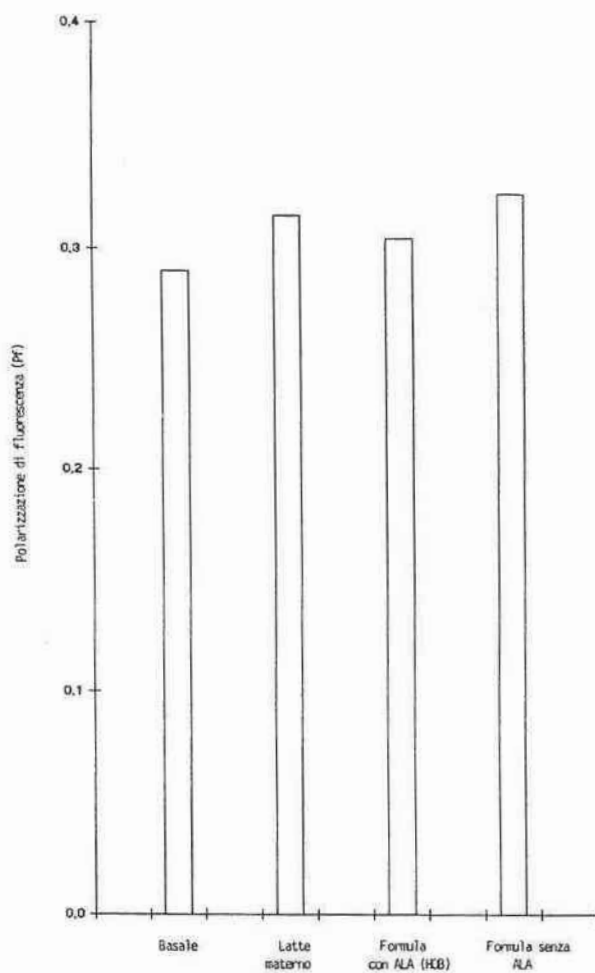
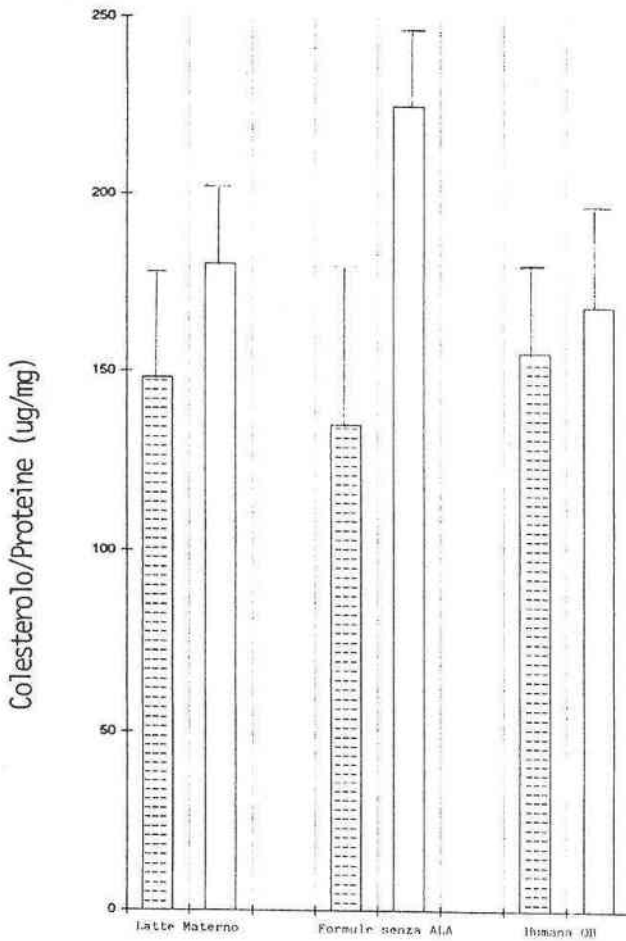


Figura 2 - Rapporto Colesterolo/Proteine nelle membrane eritrocitarie di LBWI prima (col. tratteggiata) e dopo latte materno e formule.



STUDIO DEL METABOLISMO LIPIDICO NEI NATI SOTTO PESO (LBWI).LE LIPOPROTEINE PLASMATICHE: RELAZIONE TRA ALLATTAMENTO MATERNO E FORMULA ARRICCHITA.NOTA V.

Caramia G, \*Ferretti G, \*Refe A, \*Bertoli E, Ruffini E, Freddara R.

Div. Pediatria-Neonatologia,Ospedale G.Salesi Ancona,\*Ist. Chimica Biologica,Facoltà di Medicina Ancona.

Le lipoproteine (LP) svolgono un importante ruolo nel trasporto di lipidi nel plasma. Inoltre ad opera di processi di scambio di lipidi tra la loro superficie e le membrane cellulari le LP sono coinvolte anche nella regolazione della composizione lipidica delle membrane biologiche. Ogni classe di LP è caratterizzata da proprietà chimico-fisiche specifiche che le contraddistinguono rispetto alle altre. Le VLDL (LP a bassissima densità,  $d < 1.006$  g/ml) sono le LP con il contenuto in trigliceridi maggiore, le LDL (LP a bassa densità,  $d = 1.019-1.062$  g/ml) sono le principali trasportatrici di colesterolo verso le cellule, le HDL (LP ad alta densità,  $d = 1.065-1.21$  g/ml) sono coinvolte nel trasporto inverso di colesterolo dalle cellule verso il fegato per l'escrezione. Tra le proprietà chimico-fisiche delle LP, la fluidità, strettamente correlata alla composizione lipidica, ha ricevuto un interesse crescente negli anni. Infatti la fluidità svolge un importante ruolo modulatore delle interazioni tra LP e cellule e nei processi di scambio di lipidi tra LP di classi diverse e tra LP e membrane cellulari.

La polarizzazione di fluorescenza (Pf) della sonda idrofobica 1,6-difenil-1,3,5-esatriene (DPH) è stata ampiamente usata in precedenza nello studio della relazione composizione dei lipidi della dieta-fluidità delle LP umane in soggetti adulti.

Allo scopo di investigare se tale approccio sperimentale può essere utilizzato nello studio delle caratteristiche strutturali di LP nel neonato di basso peso e le loro modificazioni dopo la nascita in relazione al tipo di allattamento (materno o con formula arricchita con acidi grassi essenziali), abbiamo isolato mediante ultracentrifugazione differenziale, le tre classi principali di LP plasmatiche (VLDL, LDL, HDL) da LBWI il cui peso e l'età gestazionale erano comprese tra  $2229 \pm 116$  g e  $1935 \pm 322$  g e tra  $36.7 \pm 1.7$  e  $34.6 \pm 1.7$  settimane rispettivamente. Studi precedenti condotti utilizzando la sonda idrofobica DPH, in LP isolate da soggetti adulti, hanno evidenziato che ogni LP è caratterizzata da valori di Pf specifici in relazione alla composizione lipidica ( $Pf = 0.200 \pm 0.010$  nelle VLDL,  $Pf = 0.298 \pm 0.009$  nelle HDL e  $0.335 \pm 0.008$  nelle LDL a 25°C).

I valori di polarizzazione di fluorescenza del DPH osservati nelle LP dei LBWI (tab.1) sono nell'ordine  $VLDL < HDL < LDL$ , in accordo con i dati ottenuti in LP di soggetti adulti. I valori di Pf nelle VLDL, più bassi rispetto a quelli ottenuti nelle altre classi LP, indicano un ordine molecolare minore rispetto alle altre classi LP. Tali risultati sono da mettere in relazione con l'elevato contenuto di trigliceridi in questa classe LP. Infatti un incremento del contenuto in trigliceridi nel nucleo delle LP è stato associato ad una diminuzione di ordine nel microambiente che circonda la sonda. In tutte le classi LP iso-

late dagli stessi LBWI dopo un periodo di allattamento di 40 giorni o fino al raggiungimento di un peso di 3500 g sono state osservate modificazioni dei valori di Pf con una diminuzione del valore di Pf nelle VLDL ed un incremento della Pf nelle LDL e nelle HDL. Il metabolismo lipoproteico subisce varie modificazioni dopo la nascita evidenziate con modificazioni dei livelli plasmatici dei lipidi che vengono comunemente considerati per la valutazione dell'assetto lipidico (colesterolo, trigliceridi, fosfolipidi).

I nostri risultati hanno evidenziato modificazioni di ordine nelle LP dei LBWI prima e dopo allattamento, tali risultati sono probabilmente da mettere in relazione alle modificazioni della composizione delle LP che intervengono dopo la nascita. In particolare l'incremento di ordine nelle LDL e HDL è da mettere in relazione con l'aumento in colesterolo nelle due classi di LP, infatti un incremento del contenuto in colesterolo determina un aumento di ordine nelle LP come nelle membrane biologiche. La diminuzione dei valori di Pf nelle VLDL può essere correlata con l'aumento della percentuale di trigliceridi trasportata da questa classe di LP, infatti i livelli di trigliceridi aumentano nel plasma dei neonati dopo la nascita.

Le modificazioni di ordine molecolare dopo allattamento con formula contenente acidi grassi essenziali sono sovrapponibili a quelle ottenute dopo alimentazione con latte materno e sono pertanto da ritenere assimilabili a quelle fisiologiche.

	VLDL	LDL	HDL
Neonati alla nascita	0.220+/- 0.010	0.300+/-0.015	0.290+/-0.010
Dopo allattamento con: latte con acidi grassi essenziali (Humana OB)	0.190+/-0.010	0.315+/- 0.010	0.305+/-0.009
Latte materno	0.185+/-0.010	0.320+/-0.009	0.310+/-0.009

Tabella 1 - Valori di polarizzazione di fluorescenza della sonda idrofobica 1,6-difenil-1,3,5-esatriene (DPH) in LP isolate dal plasma di LBWI prima e dopo allattamento.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Ben-Yashar V, Barenholz Y. Characterization of the core and surface of human plasma lipoproteins. A study based on the use of five fluorophores. *Chem Phys Lipids* 1991;60: 1-14.
2. Dachet C, Motta C, Neucour D, Jacitot B. Fluidity changes and chemical composition of lipoproteins in type IIa hyperlipoproteinemia. *Biochem Biophys Acta* 1990;1046:64-72.
3. Kelly JK, Krusky AK. Density gradient ultracentrifugation of serum lipoproteins in a swinging bucket rotor. In: Segrest JP, Alberts JJ, eds. *Methods in Enzymology*. N.Y. USA: Academic Press 1986;128:170-180.

**Pretermine di peso molto basso: casistica del "Reparto Immaturi" di Ancona**  
 G. Brunelli, M.P.Catalani, R.Freddara, L.Compagnoni, S.Gregorini, G.Caramia.  
 Divisione di Pediatria-Neonatologia, Ospedale Salesi, ANCONA.

Nel periodo 1 gennaio 1991 - 31 marzo 1993 sono giunti alla nostra ossevizione, presso il Reparto "Immaturi" dell'Ospedale Salesi di Ancona, **95** neonati di peso < a **1500 g**, cioè oltre il 50% dei pretermine di peso molto basso della nostra regione. 47 erano di sesso femminile e 48 di sesso maschile. Il 60% era di peso appropriato per l'età gestazionale (AGA), ed il 40% di peso inferiore al 10° centile per l'età gestazionale (SGA). Il 21% era nato da gravidanza gemellare. Nell'anamnesi ostetrica del 57% era riferita una sofferenza fetale cronica e nel 70,5% dei casi una sofferenza fetale acuta. Il parto era stato espletato per via naturale nel 37% e con taglio cesareo nel restante 63%. 56 neonati (pari al 59%) provenivano dalle due sale parto della Divisione Ostetrica e della Clinica Ostetrica annesse al nostro presidio ospedaliero; il 41% dei neonati era invece "outborn". La sopravvivenza globale di questi 95 neonati é stata dell' 88,5 % essendo deceduti solamente 11 pazienti (8 inborn 3 outborn, 5 AGA 6 SGA). Tale mortalità dell' 11,5% saliva al 15% se si considerava la sottopopolazione dei gemelli. Tutti i decessi si sono verificati entro i primi 10 giorni di vita.

Quale causa del decesso é stata considerata la prematurità limite in 3 pazienti di 23 settimane di età gestazionale, una massiva emorragia intraventricolare in altri 3 pazienti rispettivamente di 25, 26 e 28 settimane, una MIP in uno di 26 settimane, una sepsi con NEC in uno pure di 26 settimane, una NEC con peritonite da perforazione in uno di 29 settimane ed infine gravi malformazioni nei 2 restanti casi (1 pz di 34 settimane con malformazioni cerebrali e cardiache ed 1 di 37 settimane anencefalo).

La tabella qui di seguito illustra la mortalità e la sopravvivenza della popolazione considerata in base alla suddivisione per età gestazionale (EG).

Età gestazionale	N°pazienti	viventi	deceduti	sopravv.	mortalità
< 24 settimane	3	0	3	0%	100%
25-26 settimane	9	5	4	66%	44%
27-28 settimane	17	16	1	94%	6%
29-30 settimane	17	16	1	94%	6%
31-32 settimane	23	23	0	100%	0%
> 32 settimane	26	24	2(malf.)	92,4%	7,6%

Come si può vedere la mortalità è stata del 100% nella fascia di EG < 24 settimane, è calata sensibilmente già nella fascia 25-26 settimane (44%) e si è ridotta drasticamente nelle epoche successive essendo pari al 6% per i bambini di età gestazionale tra 27 e 30 settimane mentre è stata addirittura dello 0% nei neonati > 30 settimane, se si escludono dal novero i due casi deceduti perché portatori di gravi malformazioni.

La tabella 2 mostra invece i dati di sopravvivenza e mortalità in relazione alle classi di peso.

Peso neonatale	N° pazienti	viventi	deceduti	sopravv.	mortalità
< 750 g	5	0	5	0%	100%
751 - 1000 g	22	19	3	86,4%	13,6%
1001 - 1250 g	23	22	1	95,7%	4,3%
1251 - 1500 g	45	43	2(malf.)	95,6%	4,4%

Come si può vedere nessun paziente con peso inferiore a 750 g è sopravvissuto (bisogna però rilevare che i 5 bambini deceduti avevano un peso rispettivo di 515, 530, 580, 640 e 720 g). Globalmente tuttavia nei 27 neonati con PN < 1000 g abbiamo registrato 8 decessi pari ad una mortalità del 29,6%. La mortalità dei bambini con peso fra 1001 g e 1500 g è stata molto bassa: 4,4% ( 1,4% se si escludono i due pazienti malformati). Il distress respiratorio ha richiesto intubazione e ventilazione meccanica nel 30% dei casi. Tutti questi pazienti sono stati sottoposti a terapia con surfactant. La mortalità nei pazienti ventilati è stata del 24%. Da sottolineare che ben il 58 % dei pazienti non ha presentato un distress importante non avendo richiesto  $FiO_2 > 0,3$ .

Il 36 % dei pazienti ha presentato apnee tali da richiedere un protratto intervento terapeutico.

L'Rx del torace, non eseguito di routine ma sulla base del quadro clinico, è stato effettuato, una o più volte, solo nel 60% dei casi.

Una broncopneumopatia cronica tale da prolungare la degenza del paziente oltre i normali limiti si è verificata in un numero molto limitato di casi (2 pazienti).

Problemi gastro-intestinali di una qualche importanza (ritardata canalizzazione, ristagni, vomito) si sono registrati, nei primi giorni di degenza, nel 31% dei 90 casi valutabili e il 50% di questi ha richiesto il ricorso alla nutrizione parenterale totale.

3 sono stati i casi accertati di enterocolite necrotizzante (NEC) che ha condotto all'exitus in 2.

I neonati che hanno presentato problemi infettivi di vario grado, accertati o sospetti, sono

stati il 20% degli 88 casi valutabili. Uno di essi è deceduto.

Una Insufficienza renale neonatale transitoria è stata diagnosticata nel 12,5 % degli 88 casi valutabili.

La persistenza del Dotto di Botallo, rilevabile solo su base clinica per la impossibilità di eseguire nella nostra struttura una indagine ecodoppler, è stata sospettata nel 13% dei casi. Per essa non si è mai ritenuto necessario dover ricorrere ad altra terapia oltre alla somministrazione di O<sub>2</sub> e alla restrizione dei liquidi. In nessun caso la PDA è stata ritenuta la principale causa di morte.

Infine alterazioni ecografiche permanenti del parenchima cerebrale, di tipo anossico ischemico (leucomalacia periventricolare) si sono verificate in 3 pazienti (3,4 % degli 89 casi valutabili) 2 dei quali erano il frutto di 2 gravidanze gemellari. Lesioni di tipo emorragico erano invece presenti nel 30% dei casi con la seguente distribuzione: 59% di 1°, 11% di 2°, 30% di 3-4°. Una massiva emorragia intraventricolare è stata la causa dell'exitus in 3 pazienti (diagnosi confermata autopicamente). È importante sottolineare come il reperto di emorragie cerebrali sia stato più frequente nella popolazione dei pazienti che hanno richiesto intubazione (48%).

Fra gli 84 pazienti valutabili si è registrato 1 solo caso di cecità (1,2%) in una paziente di 25 settimane di EG. È però possibile che nella nostra realtà ci siano difficoltà circa una corretta stadiazione della Retinopatia della prematurità che potrebbero condurre ad una sottostima del problema, soprattutto per gli stadi più lievi.

### Conclusioni:

Dal confronto dei nostri dati con quelli della letteratura, invero non del tutto corretto poiché i periodi di tempo non sono sovrapponibili (cfr. tabella), emerge che il nostro centro offre ad oltre il 50% dei gravi pretermine marchigiani elevate aspettative di vita, che permangono tali anche per i bambini con PN < 1000 g, parametro questo oggi ritenuto essere il più sensibile indicatore dell'efficienza di un centro di TIN.

MORTALITA' IN RELAZIONE AL PESO NEONATALE				
"Rep. Immaturi" AN '91 - '93	< 1500 g	11,5%	< 1000 g	29,6%
	1000 - 1500 g	4,4%	701 - 1000 g	17%
Trento '87 - '88	1000 - 1500 g	6%	750 - 1000 g	47%
Sardegna '90	< 1500 g	28%	< 1000 g	43,9%
Foggia '89 - '90	< 1500 g	50,7%	< 1000 g	77,9%
Presbyterian Hospital '83 -86 (inb.) Ohio	701 - 1500 g	10,5%	701 - 1000 g	24%
Tokyo '89			701 - 1000 g	10%



Tali soddisfacenti risultati lo sono ancor di più per chi come noi conosce la precarietà della realtà in cui operiamo, con le croniche carenze di spazi, attrezzature e personale. Sicuramente una parte del merito spetta alla condotta della gestazione da parte degli ostetrici che operano nel nostro bacino di utenza. L'elevata percentuale di SGA fra i nostri pazienti è da mettere in relazione alla centralizzazione delle gravidanze a rischio (il 71% degli SGA sono inborn).

Altri importanti motivi di successo sono la riduzione dell'incidenza e della gravità del distress respiratorio ottenuta profilassando adeguatamente la gestante con cortisonici e utilizzando il surfactant esogeno nei pretermine che richiedono intubazione.

Infine riteniamo che una non trascurabile importanza nel conseguimento dei risultati soprariferiti vada ascritta al tipo di approccio "affatto aggressivo" che noi utilizziamo nella gestione di questi bambini, volto a sfruttarne tutte le innate potenzialità di sopravvivenza, pronto però a sostenerle quando esse si dimostrino insufficienti. Questa assistenza per così dire "modulata", inizialmente nata dalle contingenti necessità della nostra realtà operativa, è diventata in parte la nostra filosofia e continua ad esserlo anche ora che possediamo mezzi più sofisticati di assistenza intensiva, i quali tuttavia, oculatamente impiegati, ci permettono di recuperare molti dei pazienti più gravi.

La constatazione che, nell'assistenza al nato di peso < 1500 g, anche a livello internazionale si stia ridimensionando l'eccessivo interventismo in auge negli anni passati, unitamente ai risultati ottenuti, ci induce a pensare di essere sulla giusta strada che a nostro avviso è quella di dimensionare caso per caso l'intensità delle cure alle reali necessità del paziente.

È attualmente in corso un programma di follow-up volto alla rilevazione delle sequele, specie neurologiche, i cui risultati definitivi non sono ancora disponibili anche se quelli preliminari ci sembrano incoraggianti.

#### **Bibliografia:**

1. Report of the 99th Ross Conference on Pediatric Research: The micropremie: the next frontier. Ross Laboratories Columbus, OHIO 43216, 1991.
2. Pedrotti D., De Nisi G., Coraiola M.: Il neonato trentino. 1991
3. Rinaldi G.: Giornate neonatologiche Dauno-Jonico-Salentine. Pugno Chiuso 3-5 giugno 1993.

## **SINDROME DI AICARDI: descrizione di un caso diagnosticato alla nascita.**

M.P.Catalani, R.Freddara, S.Gregorini, L.Compagnoni, G.Brunelli, G.Caramia.

Divisione di Pediatria-Neonatologia, Ospedale Salesi, ANCONA

La sindrome di Aicardi é un complesso di malformazioni che comprende agenesia del corpo calloso, spasmi infantili, anomalie oculari. Descritta per la prima volta da Aicardi e coll. nel 1965, la sindrome si manifesta solo nelle femmine (eccetto un solo caso di 47 XXY, maschio, descritto da Hopkins e Coll. nel 1979). Trattandosi, infatti, di un disordine trasmesso con modalit  X-linked dominante,   letale nei maschi emizigoti. Tutti i casi descritti sono mutazioni spontanee.

La sindrome ha una prognosi infausta per il gravissimo ritardo psicomotorio e per la sopravvivenza che non supera, generalmente, i 15 anni.

### **Descrizione del caso clinico:**

F.A.   la primogenita di genitori sani, non consanguinei, entrambi giovani. La gravidanza decorre regolarmente fino alla 30<sup>a</sup> settimana di gestazione, quando si evidenzia, attraverso una indagine ecografica, una cisti del plesso corioideo associata ad una "idrocefalia" progressivamente ingravescente per cui si decide, alla 35<sup>a</sup> settimana di gestazione, di farla nascere con T.C.

L'esame clinico e i dati auxologici alla nascita risultano nella norma.

La neonata viene sottoposta ad ecografia cerebrale che rileva: agenesia del corpo calloso (con marcata separazione dei corni frontali, dilatazione e risalita del terzo ventricolo, allungamento del forame di Monro), cisti del plesso corioideo e presenza di formazioni cistiche sovratentoriali.

La TAC e la RMN confermano il reperto di agenesia del corpo calloso e la concomitante presenza di cisti liquorali che si sviluppano a cavaliere dello jato tentoriale ad estrinsecazione interemisferica, bilateralmente e posteriormente; il contorno dei ventricoli laterali appare irregolare, sinonimo di un'alterata migrazione neuronale, con foci di materia grigia eterotopica;   inoltre evidente un'anomalia della formazione dei solchi con pachigia sempre espressione delle turbe della migrazione dei neuroblasti.

Le indagini radiografiche del rachide dorsale e delle coste evidenziano anomalie vertebrali multiple da D<sub>6</sub> a D<sub>12</sub> con emispondili e fusioni dei corpi vertebrali e relative fusioni costali.

L'indagine oftalmologica mette in luce la presenza di vaste aree di corioretinite lacunare bilaterale, imponendoci una diagnosi differenziale con le infezioni del gruppo TORCH ed in particolare con la Toxoplasmosi.

Il cariotipo eseguito sui linfociti del sangue periferico risulta nella norma.

### **Conclusioni:**

La combinazione di agenesia del corpo calloso, corioretinite lacunare, anomalie

spondilo-costali ci ha permesso di porre diagnosi di sindrome di Aicardi alla nascita, in epoca ancora preconvulsiva.

Il reperto ecografico fetale di cisti del plesso corioideo, abbastanza frequente e privo di significato patologico nella sua forma isolata, indica l'esistenza di una complessa sindrome malformativa quando si associ ad agenesia del corpo calloso.

#### **Bibliografia:**

1. J.S.Jeret, D.Serur, K.E.Wisniewski, R.A.Lubin: Clinicopathological findings associated with agenesia of the corpus callosum. *Brain Dev*: 9, 255-264, 1987.
2. A.E.Donnendeld, R.J.Packer, E.H.Zackai, C.M.Chee, B.Sellinger, B.S.Emanuel: Clinical, Cytogenetic and Pedigree Findings in 18 cases of Aicardi Syndrome. *Am J Med Genet*: 32, 461-467, 1989.
3. J.A.Molina, F.Mateos, M.Merino, J.L.Epifanio, M.Gorrono: Aicardi syndrome in two sisters. *J Pediatr*: 115 (2), 282-283, 1989.
4. K.B.Nielsen, M.Anvret, O.Flodmark, P.Furuskog, K.Bohman-Valis. Aicardi Syndrome: early neuroradiological manifestations and results of DNA studies in one patient. *Am J Med Genet*: 38, 65-68, 1991.

**UN RARO CASO DI IPOTONIA NEONATALE: LA SINDROME DI ZELLWEGER**  
R. Freddara, M.P. Catalani, L. Compagnoni, S. Gregorini, G. Brunelli, G. Caramia.  
Divisione di Pediatria-Patologia Neonatale, Ospedale Salesi, ANCONA

P. Alessandro nasce a termine da genitori sani, non consanguinei (età paterna 29 aa, età materna 26 aa), da taglio cesareo per mancata progressione dopo travaglio molto prolungato. Vengono riferiti breve rianimazione primaria con Ambu e maschera faciale ed un punteggio di Apgar di 5-8.

Il bambino giunge alla nostra osservazione in seconda giornata di vita per grave ipotonia generalizzata, clonie ed apnee; all'ingresso presentava condizioni generali gravi, spiccata ipotonia con motilità spontanea pressoché assente, pianto ipovalido e difficilmente evocabile, riflessi fisiologici tutti deficitari compreso quello di suzione, movimenti oculari pure scarsissimi, con vigilanza molto scadente. Talora si presentavano movimenti afinalistici a tipo di grossolani tremori, ampi e lenti, agli arti, sotto stimolo; era presente anche clono del piede bilaterale. Il respiro era irregolare con pause di apnea che non provocavano, per lo più desaturazione importante o bradicardia.

Nella compilazione dell'esame obiettivo venivano inoltre segnalati i seguenti reperti: cute abbondante, specie al collo e al tronco; edemi agli arti inferiori, facies amimica con fronte piuttosto alta, fontanella anteriore piccola, tumore da parto, modesto ipertelorismo, arcate supraorbitarie piatte, buftalmo con cornea "alitata" e di dimensioni aumentate, riflessi pupillari alla luce "lenti", naso "a bulbo" con radice allargata e narici anteverse, filtro lungo, bocca con labbra sottili ed angoli rivolti in basso, palato ogivale, microretrognazia, orecchie ad impianto solo lievemente basso ma retrorotate, solco palmare unico monolaterale a dx, ipoplasia ungueale al V dito della mano dx e al II-V dito della mano sinistra. Era palpabile il margine inferiore epatico a 2 cm dall'arcata costale di consistenza non aumentata. Il bambino non assomigliava, se non molto vagamente, ai genitori, i quali, per altro, riferivano due precedenti gravidanze abortite al 2°-3° mese di gestazione.

La prima ipotesi diagnostica formulata fu quella di una sofferenza perinatale importante. A suo favore stavano la precocità di esordio della sintomatologia, la compromissione del sensorio oltre che del tono muscolare, il racconto, almeno in parte, dei medici e dei genitori circa la difficoltà del parto, la segnalazione, da parte della madre di movimenti attivi fetali fino a poche ore prima del parto, l'edema corneale che poteva essere riferibile a prolungato impegno (come attestato dal tumore da parto).

L'ecografia cerebrale eseguita con urgenza metteva in evidenza la presenza di due aree anecogene site a livello del pavimento dei ventricoli laterali, subito al davanti dei plessi corioidei, bilateralmente. Il sistema ventricolare presentava una modesta dilatazione dei ventricoli laterali ed una più marcata dilatazione del terzo ventricolo. Il quadro veniva

interpretato come quello di una "emorragia cerebrale bilaterale".

L'esame liquor eseguito subito dopo, però, evidenziava unicamente una iperproteinorrachia (145 mg/dl). L'EEG registrava un tracciato di fondo di tipo theta 6 c/s irregolare, scarsamente organizzato, simmetrico, con brevi sequenze di onde lente cuspidali di medio-ampio voltaggio nelle aree centro laterali con lieve prevalenza sx.

Nella norma o comunque nei limiti per l'età risultavano le indagini biochimiche eseguite ed in particolare la funzionalità epatica (ALT 34 U/L, AST 20 U/L, gammaGT 29 U/L) la funzionalità renale (urea 47 mg/dl, creatinemia 0,7 mg/dl), gli elettroliti sierici, la CPK (157 U/L) e la CK MB (8 U/L). Non erano presenti segni di infezione in atto o pregressa. La precocità di insorgenza dei sintomi neurologici, ancor prima dell'inizio dell'alimentazione, non ci indirizzava verso una patologia del metabolismo dei carboidrati o delle proteine e d'altro canto normali erano il pH ematico e la glicemia mentre il dosaggio dell'ammoniemia dava dei risultati di poco superiori al valore massimo (58 umoli/L con VN fino a 33) che ci capita sovente di riscontrare e che comunque non poteva essere responsabile della sintomatologia in atto.

D'altro canto poco ci convinceva fin dall'inizio l'ipotesi di un danno anossico-emorragico perinatale per i seguenti motivi:

- il quadro neurologico mostrava, con il passare dei giorni, una assoluta stazionarietà, senza il benché minimo accenno ad una ripresa se pure minima

- il reperto ecografico cerebrale precedentemente descritto, quando anche riferibile a fatti emorragici, doveva essere datato in epoca prenatale come attestava il fatto che esso era già in fase di cavitazione, non si modificava nel tempo, né si incrementava la dilatazione del sistema ventricolare. Questa ipotesi era confortata anche dall'esame del liquor che escludeva una emorragia in atto o molto recente. D'altra parte l'indagine ecografica mancava di evidenziare altre lesioni a carico del parenchima cerebrale o segni di edema.

- non erano presenti concomitanti segni di sofferenza ipossica a carico di altri parenchimi (per es. quello renale e quello miocardico) come ci si sarebbe ragionevolmente aspettati se la sintomatologia neurologica del bambino fosse stata veramente da ascrivere alla sofferenza perinatale.

Dovevamo dunque passare in rassegna le altre cause di ipotonia neonatale ed in particolare quelle genetiche vista la storia di precedente abortività.

La compromissione del sensorio associata all'ipotonia ci permetteva di escludere già su base clinica la sindrome di Werdnig-Hoffmann; la normalità degli enzimi muscolari, l'assenza di artrogriposi, di atteggiamento caratteristico della bocca, di fascicolazioni nel bambino, di patologia miastenica o miotonica nella madre ci rendevano improbabili altre cause, più rare, di ipotonia neonatale quali la Distrofia Muscolare Congenita, la Miastenia Neonatale, la Distrofia Miotonica, per escludere le quali sarebbero tuttavia

state necessarie la biopsia muscolare e l'elettromiografia. Anche le glicogenosi e la sindrome di Prader Willy ci sembravano improbabili data la estrema gravità dell'ipotonia. Ci rimaneva da prendere in considerazione il capitolo dei disordini dei perossisomi, patologia metabolica ereditaria che può essere responsabile anche di quadri neurologici molto gravi ad esordio neonatale.

Le note dismorfiche del bambino che ci avevano colpito già alla nascita potevano in effetti indirizzare verso la diagnosi di sindrome di Zellweger o sindrome cerebro-epato-renale. Di fatto mancavano però alcuni reperti salienti quali l'epatomegalia con alterazione degli indici di funzionalità, le cisti renali, le fontanelle ampie con suture diastasate. Ci trovavamo però di fronte ad un neonato di pochi giorni per cui era possibile ipotizzare che lo spettro fenotipico dell'affezione non fosse ancora completamente espresso. Oppure si poteva trattare di un caso di adrenoleucodistrofia neonatale.

Decidevamo pertanto di eseguire il dosaggio degli acidi grassi a catena molto lunga che, se elevato, ci poteva confermare il sospetto di una perossisomopatia.

All'età di 15 giorni il bambino veniva sottoposto ad un prelievo per la determinazione dell'acido esacosanoico (C26) che veniva inviato in doppio ai laboratori di malattie metaboliche della Clinica Pediatrica di Padova e dell'Istituto Neurologico Besta di Milano.

Nei giorni successivi comparivano crisi convulsive sempre più frequenti, talora emisimiche, talora generalizzate, tonico-cloniche, spesso accompagnate a fenomeni vasomotori, che venivano scarsamente controllate dalla terapia.

Una TAC cerebrale eseguita con e senza m.d.c. all'età di 28 giorni metteva in evidenza una massiva ipodensità della sostanza bianca periventricolare bilaterale, confermava la modesta dilatazione del sistema ventricolare e mancava di chiarire il reperto ecografico segnalato a livello del pavimento dei ventricoli laterali, costantemente presente immutato all'eco.

Il dosaggio del C26 risultava nettamente aumentato presso entrambi i laboratori.

Infine il quadro clinico andava sempre più delineandosi; all'età di un mese era presente ipertransaminasemia (AST 334 U/L, ALT 109 U/L, gamma GT 185 U/L); la ferritinemia che era di 300 ng/ml nella prima settimana di vita aumentava progressivamente fino al valore di 2113 ng/ml all'età di 1 mese e 10 gg; l'ecografia renale all'età di due mesi metteva finalmente in evidenza piccole immagini anecogene riferibili a cisti corticali. Comparivano cataratta bilaterale ed aumento del tono oculare. La radiografia dello scheletro non evidenziava invece la presenza di punteggiature calcifiche a livello delle articolazioni.

Il piccolo veniva pertanto sottoposto a biopsia cutanea per la coltura dei fibroblasti inviati presso il Laboratorio dei Dipartimenti di Pediatria dell'Università di Amsterdam dove venivano eseguite indagini biochimiche che evidenziavano: deficit dei plasmalogeni,

assente biosintesi de novo degli stessi, profondo deficit dell'attività dell'enzima diidrossiacetonfosfato acyltransferasi (DHAPT-AT), deficit della tiolasi-proteina matura perossisomiale (THIO).

L'insieme dei dati biochimici soprariferiti confermava la diagnosi di sindrome di Zellweger classica.

Alessandro é deceduto all'età di 6 mesi.

### **Conclusioni:**

La sindrome di Zellweger é una rara ma non eccezionale causa di grave danno neurologico con profonda ipotonia neonatale. Nell'ambito delle perossisomopatie essa rappresenta il fenotipo estremo con deficit numerico dei perossisomi, alterazioni metaboliche multiple e morte precoce; malattie quali la forma "mild" della ZS, la Adrenoleucodistrofia Neonatale, la Malattia di Refsum tipo Infantile e la Iperpipercolicacidemia rappresentano invece un fenotipo intermedio con dismorfismi faciali simili alla ZS, abnorme istologia dei perossisomi e una più lunga sopravvivenza; infine disordini ad esordio più tardivo quali la Malattia di Refsum o l'Adrenoleucodistrofia X linked hanno delle lesioni metaboliche più limitate, perossisomi strutturalmente normali e non presentano dismorfismi faciali. I primi due gruppi di patologie sottointendono deficit multipli degli enzimi perossisomiali mentre l'ultimo gruppo manifesta il deficit di un singolo enzima.

La potenziale efficacia di un trattamento postnatale é limitata dall'esordio prenatale del difetto perossisomiale. Tentativi dietetici con restrizione dell'apporto di acidi grassi a catena molto lunga e di acido fitanico e supplementazione con glicerolo e lipidi non si sono dimostrati efficaci nella SZ classica mentre stanno fornendo risultati ancora incerti nelle forme più lievi. Anche la somministrazione di clofibrato per indurre la sintesi dei perossisomi epatici nella ZS é risultata inutile. L'affezione rimane pertanto invariabilmente fatale, con exitus, nella forma classica, per lo più entro i primi 6 mesi di vita.

La ZS é trasmessa con modalità autosomica recessiva; i portatori obbligati non mostrano, al momento, deficit biochimici documentabili. E' possibile tuttavia effettuare la diagnosi prenatale mediante determinazione, su coltura di amniociti o di villi coriali, sia del livello degli acidi grassi a catena molto lunga sia della sintesi dei plasmalogeni.

### **Bibliografia:**

1. G.N.Wilson, R.G.Holmes, J.Custer, J.L.Lipkowitz, J.Stover, N.Datta, A.Hajra: Zellweger Sundrome: Diagnostic Assays, Syndrome Delineation and Potential Therapy. *Am J Med Genet*: 24, 69-82, 1986.

2. G.N.Wilson, R.D.Holmes, A.Hajra: Peroxisomal Disorders: Clinical Commentary and Future Prospects. *Am J Med Genet*: 30, 771-792, 1988.

3. P.B.Lazarow, H.W.Moser: Disorders of peroxisome biogenesis. In Scriver C.R., Beaudet A.L., Valle D. eds: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. New York: Mc Graw Hill, 1989, pp 1479-1509.

CARDIOPATIE CONGENITE E DISTURBI DEL RITMO NEL NEONATO: ESPERIENZA IN UNA DIVISIONE PEDIATRICA DI 2° LIVELLO. COMUNICAZIONE.

PIER GIUSEPPE FLORA - GIANFRANCO TEMPORIN

DIVISIONE DI PEDIATRIA, OSPEDALE CIVILE PRIMARIO DOTT. G. FRANCO TEMPORIN  
ROVIGO

Scopo del lavoro è illustrare la nostra esperienza clinica nel campo della cardiologia pediatrica, al fine di sottolineare l'importanza dell'attività svolta dalla Div. di Pediatria nei centri di nascita. Nel periodo Maggio 90-Aprile 93 presso la Divisione di Pediatria di Rovigo sono state effettuate nel periodo neonatale 51 diagnosi di cardiopatia congenita, 6 di aritmia cardiaca, 3 di ischemia miocardica transitoria. Questi pz. sono stati sottoposti ad esame obiettivo, ECG, ecocardiogramma mono-bidimensionale Doppler pulsato continuo e colorimetrico con apparecchio Toshiba 165 in dotazione alla Div. di Cardiologia; solo alcuni pz. a Rx torace. Abbiamo riscontrato 34 cardiopatie congenite con iperafflusso polmonare: 2 CAV comuni, 2 DIV + PDA, 1 DIV+DIA 2°, 1 DIV+CoAo, 26 DIV isolati, 1 PDA, 1 DIA 2°; 12 cardiopatie congenite con ipoflusso polmonare: 3 T.di Fallot, 5 stenosi polmonari valvolari, 4 stenosi dei rami polmonari principali; inoltre 1TGA+CoAo+DIV, 2 stenosi valvolare Ao, 1 CoAo serrata, 1 anomalia ritorno venoso sistemico. Dei 6 pz. con aritmie: 4 extrasistolie sopraventricolari, 2 tachicardie parossistiche sopraventricolari. Sul totale di 60pz., 3 presentavano una cardiopatia congenita dotto-dipendente; la sopravvivenza di questi neonati era legata al mantenimento della pervietà del dotto stesso. Questo si è reso possibile grazie al trattamento con prostaglandine. Concludendo, la diagnosi precoce di cardiopatia congenita è fondamentale per instaurare tempestivamente una terapia adeguata, al fine di evitare un deterioramento delle condizioni del pz., e eventualmente, di indirizzarlo, in buon compenso metabolico ed emodinamico, a un centro di 3° livello con Cardiochirurgia. Non meno importante risulta essere la competenza Ped-Card. supportata da adeguati mezzi strumentali nel follow-up di questa casistica. Vogliamo infine sottolineare come il lavoro svolto abbia contribuito a sollevare i centri di 3° livello di un carico di pz. altrimenti ad essi destinato.



"FOLLOW-UP" NEI PRIMI 12 MESI DI VITA DOPO VALUTAZIONE  
FETALE COMPORTAMENTALE E FLUSSIMETRICA DOPPLER

C. Pittaluga, M. Nigro, D. Tosoni, F. Scopesi, D. Gazzolo,  
R. Camoriano \*

Clinica Pediatrica G.Gaslini, Università degli Studi-Genova  
(Direttore: Prof. E. de Toni)

\*Servizio di Fisiatria e Rieducazione funzionale G.Gaslini  
(Primario: Prof. P.L. Nai Fovino)

Grazie all'attuale interdisciplinarietà ostetrico-  
neonatologica, la valutazione del benessere fetale, per  
mezzo di tecniche non invasive (esame comportamentale e  
valutazione flussimetrica Doppler), assume sempre maggior  
attendibilità per la previsione degli esiti perinatali.

100 neonati [52 maschi (M) e 48 femmine (F)], monitorati  
con le suddette valutazioni durante il periodo fetale,  
sono stati sottoposti a "follow-up" post-natale pediatrico  
e fisiatrico al IV, VIII ed al XII mese di vita, al fine  
di consentire un'attenta indagine dei fenomeni maturativi  
e di permettere una tempestiva individuazione di eventuali  
alterazioni maturative inquadrabili secondo lo schema di  
Vojta (di grado lievissimo, lieve, medio e grave).

RISULTATI

- \* tra i 43 soggetti (23 M e 20 F) nati da gravidanza  
fisiologica (anamnesi ostetrica negativa, assenza di  
rischi materni e fetali), 9 hanno presentato  
alterazioni maturative di grado lieve al IV mese,  
con recupero completo al XII mese;
- \* i 32 casi (14 M e 18 F) nati da gravidanze complicate  
da diabete (selezionate in base ai valori glicemici  
basali  $> 140$  mg%, OGTT a 120'  $> 180$  mg%) hanno  
presentato un'elevata incidenza (50%) di alterazioni  
maturative di grado medio-lieve, decisamente ridotte  
(16%) in grado lieve al XII mese;
- \* tra i 14 neonati (5 M e 9 F) nati da madre ipertesa  
(secondo Davey e Mac Gillvray in base alla pressione  
arteriosa diastolica  $> 90$  mmHg in due o più  
misurazioni successive e proteinuria  $> 300$  mg/24h) 10  
hanno presentato alterazioni maturative di grado medio-  
grave, ridotte poi a grado medio-lieve in 8 casi;
- \* tra gli 11 neonati (6 M e 5 F) con ritardata crescita  
intrauterina (valutazione biometrica ecografica  $> 2$  DS)  
9 hanno presentato alterazioni maturative di grado  
medio-grave, presenti ancora, ma di grado lieve, al XII  
mese in 5 casi.

## GRAVIDANZE PLURIFETALI: PREMATURITÀ ED ASSISTENZA NEONATALE

S. Tofani, M.S. Pignotti, G. Chessa Ricotti, P.L. Duvina  
U.O. Pediatria - sezione di neonatologia Primario Prof. P.L. Duvina  
Nuovo Ospedale di San Giovanni di Dio a Torregalli - Firenze

L'incidenza complessiva nel mondo risulta di 4-50 su mille gravidanze. Le gravidanze trigemine risulterebbero di 1 su 86<sup>3</sup> e le quadrigemine di 1 su 86<sup>3</sup>.

### **Mortalità Perinatale**

E' più alta da 4 ad 11 volte rispetto a quella del singolo nato ed è principalmente dovuta alla maggior frequenza di parti prematuri. L'età gestazionale media dei gemelli è di 37 settimane.

Altri fattori che influenzano la mortalità sono:

**shunt vascolari placentari** che intervengono in quasi tutti i monozigoti e raramente nei dizigoti e che condizionano la insorgenza di gravi condizioni come la *sindrome da furto di sangue arterioso* la *sindrome da trasfusione* la *coagulazione intravascolare disseminata*

### **anomalie congenite**

#### **Casistica**

E' difficile stabilire l'esatta incidenza delle gestazioni multiple a causa dell'alto numero di aborti e morti fetali. Negli U.S.A. 12 gravidanze su 1000 esitano in parto gemellare. La nostra casistica comprende per gli anni che vanno dal 1990 al 1992 compresi un numero complessivo di 86 neonati gemelli ricoverati nelle unità di terapia intensiva e postintensiva di cui 4 nati da gravidanza quadrigemina, 12 da quattro gravidanze trigemine. Di questi 63 avevano un gemello di peso uguale od inferiore a 2000 g. (vedi tabelle)

La riflessione sui dati riportati ci permette di osservare quello che ci saremmo aspettati in relazione fondamentalmente al problema della prematurità:

la probabilità di morte è tanto maggiore quanto minore è il peso alla nascita e minore è l'età gestazionale

si innalza progressivamente secondo l'ordine di nascita esprimendo problemi nell'ossigenazione dopo la nascita del primo gemello

è decisamente più alta con un basso punteggio di Apgar al primo minuto

è decisamente maggiore per le gravidanze non seguite da un punto di vista ostetrico col riguardo maggiore che si impone per il problema della prematurità e della profilassi della malattia della membrana ialina

è stata decisamente maggiore per i nati nel 1990 con una progressiva riduzione fino al 1992 che non ha visto nessun decesso tra i nostri gemelli, dato che esprime una progressiva migliore gestione ostetrica e pediatrica della gravidanza multipla e probabilmente della sindrome da distress respiratorio che continua ad essere la maggior causa di morte nei prematuri (esempio introduzione della somministrazione di surfactant)

è stata decisamente maggiore nel caso di parti improvvisi senza precedente diagnosi di gemellarità o senza i necessari tempi di preparazione di un team pediatrico capace di far fronte attraverso un aumento delle unità alle moltiplicate e simultanee esigenze di terapia intensiva dei gemelli.

è stata maggiore nel caso di neonati trasportati da altri punti nascita senza possibilità di assistenza neonatale intensiva

21e

1990	n° 20 gemelli		n° 4 decessi		mortalità = 20 %	
sczzo	E.G.	ordine nascita	peso	Indice di Apgar	caratteristiche particolari	
F	28	2°	800	4-6	gravidanza trigemina	
F	28	3°	800	4-6	gravidanza trigemina	
M	31	2°	1200	1-3		
M	28	3°	900	1-1		

1991	una gravidanza trigemina n° 13 gemelli		n° 2 decessi		mortalità = 15 %	
M	29	2°	1200	3-6	gravidanza trigemina	
M	29	1°	1400	4-6	gravidanza trigemina	

1992	una gravidanza trigemina una gravidanza quadrigemina n° 30 gemelli		NESSUN DECESSO		mortalità = 0 %	
	due gravidanze trigemine					

## CARATTERISTICHE COMPORTAMENTALI E VELOCIMETRICHE DOPPLER DEL FETO DI MADRE IPERTESA

B. Ravera, F. Scopesi, D. Gazzolo, P.L. Bruschetti  
F. Chiarocossi, M. Lituania\*, F. Santi\*

Clinica Pediatrica G. Gaslini, Università degli Studi-Genova

Direttore: Prof. Ettore de Toni

\* Divisione Ostetricia e Ginecologia - Istituto G. Gaslini  
Primario: Prof. F. Santi

23 gravide ipertese e 102 fisiologiche sono state monitorate con profilo comportamentale (percentuali dello stato di quiete o S1F e di attività o S2F) e velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale (Indice di Resistenza o UA RI), tra la 27<sup>a</sup>:32<sup>a</sup> e 33<sup>a</sup>:36<sup>a</sup> settimana di età gestazionale (EG).

### OBBIETTIVI

- verificare le relazioni con gli "outcomes" perinatali nelle gravidanze complicate da ipertensione arteriosa iniziale o tardiva (insorta dopo la 35<sup>a</sup> EG).
- stabilire i parametri fetali maggiormente predittivi per la diagnosi di sofferenza fetale e perinatale.

### RISULTATI

Le gravide con ipertensione insorta più precocemente presentano un aumento della percentuale dello S1F e una diminuzione dello S2F, mentre quelle con ipertensione tardiva non mostrano significative differenze rispetto al gruppo delle fisiologiche. Con la velocimetria Doppler è stata rilevata un'aumentata resistenza nel distretto ombelicale espressa con un incremento dei valori dell'RI. Sono state inoltre evidenziate correlazioni statisticamente significative tra parametri fetali ed "outcomes" perinatali:

\* S1F: parto pretermine 100 %; distocia 81,8 %; "small for age" 90%; "distress" respiratorio 82 %; Apgar < 7 al 1' e al 5' 88 %;

\* S2F: "small for age" 60%;

\* RI : "small for age" 57 %; "distress" respiratorio 57 %

Da questo studio è emersa l'utilità della valutazione comportamentale e della velocimetria Doppler nel riconoscere il grado di sofferenza fetale e le percentuali di rischio per gli "outcomes" perinatali.

"OUTCOME" PERINATALE NELLE GRAVIDANZE COMPLICATE DA  
RITARDATO ACCRESCIMENTO INTRAUTERINO

M. Nigro, C. Pittaluga, B. Ravera, P. Valaraudi, R. Cortez  
F. Chiarcossi, P.L. Bruschettoni, V. Esposito \*

Clinica Pediatrica G.Gaslini Università degli Studi-Genova  
(Direttore: Prof. E. de Toni)

Divisione di Ostetricia e Ginecologia - Istituto G.Gaslini  
(Primario: Prof. F. Santi)

60 gravidanze complicate da ritardato accrescimento intrauterino (IUGR) e 120 gravidanze fisiologiche sono state monitorate, tra la 27<sup>^</sup>-32<sup>^</sup> e la 33<sup>^</sup>-36<sup>^</sup> settimana di età gestazionale, con profilo comportamentale (percentuali dello stato di quiete, S1F; percentuali dello stato di attività, S2F) e velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale (UA) (Indice di Resistenza, RI).

OBBIETTIVI:

- \* valutare le principali variazioni di S1F, S2F ed UA RI in caso di sofferenza fetale di grado lieve e severa;
- \* verificare le possibili relazioni tra S1F, S2F ed UA RI con gli "outcomes" perinatali selezionati: parto cesareo (CS), parto pretermine (PD), "small for date" (SGA), Apgar < 7, sindrome respiratoria del neonato (RDS), danno neurologico (NI);
- \* valutare nell'ambito dei parametri fetali quelli maggiormente predittivi di sofferenza lieve o severa e del futuro rischio perinatale.

RISULTATI:

- 1) è stato evidenziato che un progressivo aumento delle resistenze vascolari periferiche (RI:  $0.72 \pm 0.01$ ; media  $\pm$  SD), associato a graduale aumento di S1F ( $12.51 \pm 2.84$ ; media  $\pm$  SD) ed a diminuzione di S2F ( $27.51 \pm 2.81$ ; media  $\pm$  SD) è significativo per IUGR di grado **lieve**;
- 2) un flusso diastolico nullo o negativo (UA RI  $\rightarrow$  1), associato ad un severo aumento di S1F ( $21.32 \pm 12.11$ ; media  $\pm$  SD) ed a diminuzione di S2F ( $30.93 \pm 0.35$ ; media  $\pm$  SD) è predittivo di IUGR di grado **grave**;
- 3) S1F è risultato fattore prognostico per grave IUGR e S2F per IUGR lieve; UA RI è significativo per il riconoscimento di IUGR lieve e per l'eventuale evoluzione verso la forma grave;
- 4) S1F è risultato fattore prognostico negativo per tutti gli "outcomes" selezionati; S2F per SGA; UA RI per SGA, RDS e NI.

EVOLUZIONE DELL' EMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICOLARE NEI  
NEONATI DI PESO MOLTO BASSO: NOSTRA ESPERIENZA

Gallo G., Marciello G., Arena P.<sup>o</sup>, Litta R., Rinaldi M.

- Div. di Patologia Neonatale - Terapia Intensiva USL FG/8
- <sup>o</sup>Serv. di Anatomia Patologica - USL FG/8 - Foggia

L' emorragia cerebrale peri-intraentricolare (PIVH) del neonato di peso molto basso (VLBW) in molti casi non e' associata a segni clinici specifici; in passato essa era solo sospettata in vivo e il suo riscontro obbiettivo era affidato alla sua evidenza autoptica. Con le varie tecniche di imaging diagnostico, oggi disponiamo di metodiche per la diagnosi in vivo della PIVH e per seguirne l' evoluzione nel tempo, anche se i dati provenienti dalle metodiche di immagine non sempre sono direttamente correlabili ai riscontri anatomo-patologici.

E' stata valutata l'incidenza della PIVH in un gruppo di neonati VLBW ricoverati nella Divisione di Patologia Neonatale e Terapia Intensiva dell' U.S.L. FG/8 di Foggia, evidenziata in vivo con ecografia cerebrale bidimensionale real-time mediante scansioni transfontanellari coronali e sagittali; la diagnosi e' stata posta seguendo i criteri della letteratura (1,2). Questi dati sono stati confrontati con quelli provenienti dai riscontri autoptici.

Sono stati considerati 136 neonati VLBW: e' stata eseguita l'ecografia cerebrale in 111 ( 81,6 % ). In questo gruppo sono sopravvissuti 75 neonati ( 55,1 % ). Fra i sopravvissuti la PIVH di 1<sup>o</sup>-2<sup>o</sup> grado e' stata evidenziata nel 20 % dei neonati, la PIVH di 3<sup>o</sup>- 4<sup>o</sup> grado nel 13,3 %. Il follow-up di questi neonati, tuttora in corso, ha evidenziato esiti gravi (PCI, grave ritardo psicomotorio) nel 21,6 % (fra questi, in 5 casi alla PIVH era associato un quadro di Leucomalacia Periventricolare); esiti lievi ( distonia, strabismo) sono stati evidenziati nel 17,6 % dei casi; non ci sono stati esiti nel 60,8 % dei sopravvissuti.

Il riscontro dell' emorragia cerebrale fra i neonati VLBW deceduti e' evidenziato nella tabella che segue:

Deceduti Autopsie	Autop.con Em.Cerebr.	Ecografia non eseg.	Ecografia corrisp.	Ecografia dubbia
61	53	34	12	7
%	87	64	35	20

Le differenze riscontrate tra i dati ecografici e i riscontri autoptici possono essere legate, in alcuni casi, al tempo intercorso tra l'ultima indagine ecografica e il momento del decesso. In 8 casi autoptici di emorragia cerebrale, era evidente un'emorragia subaracnoidea senza PIVH: questo dato non ha potuto avere una corrispondenza all'esame ecografico.

Dal confronto tra quadri ecografici e riscontri autoptici e' emerso che l'ecografia cerebrale, strumento utile nella diagnosi e nel seguire l'evoluzione nel tempo della PIVH, dimostra una correlazione con il riscontro autoptico tanto migliore quanto piu' breve e' il tempo intercorso tra l'ultimo esame ecografico e il momento del decesso.

In generale il follow-up dei sopravvissuti ha messo in evidenza una buona correlazione tra gravita' del quadro ecografico cerebrale neonatale (PIVH 3°-4° grado) ed importanti esiti a distanza, mentre la prognosi dei neonati con quadri di PIVH 1°-2° grado, quando non e' associata a danno parenchimale come la Leucomalacia Periventricolare, sembra abbastanza favorevole.

## ALIMENTAZIONE PRECOCE CON FORMULA H.A. IN FIGLI DI MADRE CON DIABETE GESTAZIONALE

CASTELLINI R., GUERRINI D.

Divisione di Pediatria USL 20 Camerino

Sono state esaminate 61 donne, in corso di gravidanza, con familiarità per diabete mellito, divise in due gruppi omogenei a seconda della positività o meno del carico orale effettuato con 100 g. di glucosio (OGTT) per discriminare, secondo le tesi di O Sullivan, le pazienti con diabete gestazionale da quelle sane (TAB. 1). La determinazione della glicemia è stata effettuata con sistema One Touch 2 della Johnson & Johnson, basato sulla reazione prodotta dalla glucosio-ossidasi. Dall'analisi dei parametri materni presi in esame come: incremento ponderale, crescita intrauterina e valori glicemici seriali non si è evidenziata alcuna alterazione patologica né differenze nei gruppi presi in esame, deponendo per una buona ed ottimale compensazione metabolica attuata, nel gruppo delle pazienti in diabete gestazionale, con opportuna dietoterapia o insulinoterapia. Alla nascita i neonati presi in considerazione sono stati divisi in due classi a seconda del gruppo di appartenenza:

- 1) madre in buona salute
- 2) madre con diabete gestazionale in trattamento dietetico e/o insulinico.

Tutti i bambini sono nati da parto eutocico, tra la 37<sup>a</sup> e 41<sup>a</sup> settimana di gravidanza, con Apgar 8-10. Dall'analisi dei risultati ottenuti abbiamo potuto osservare come non si siano notate differenze nei due gruppi riguardo il controllo metabolico glicemico del neonato, evidenziando comunque una maggiore frequenza di valori compresi tra 35-45 mg/ml determinati alla terza ora dalla nascita. (Graf. 1) e normalizzati alla sesta, dodicesima e ventiquattresima ora, dopo avere intrapreso alimentazione precoce (alla 3<sup>a</sup> ora) con latte in formula H.A. Nessun neonato dei due gruppi presi in esame ha dimostrato sintomi correlati ad ipoglicemia, né evidenziato valori glicemici ritenuti patologici, deponendo quindi per un buon controllo metabolico attuato in epoca gestazionale e neonatale.

### CONCLUSIONI

Dalla disamina dei dati ottenuti dalla nostra esperienza possiamo concludere come l'attuazione dello screening per l'evidenziazione precoce del diabete in gravidanza, mediante test da carico OGTT, permettendo l'attuazione di una tempestiva correzione glicemica materna, oltre che a prevenire le complicanze fetali tipiche del diabete gestazionale, determina nel neonato valori euglicemici alla nascita e sempre in assenza di chiara sintomatologia patologica. L'attuazione precoce (3<sup>a</sup> ora) dell'alimentazione con latte in formula del commercio ci ha permesso, nel gruppo dei figli di madre diabetica, di mantenere valori glicemici nella normalità senza mai operare



mediante infusioni parenterali di glucosata che, oltre a comportare una maggiore invasività ed apprensione al personale paramedico e medico, esasperano la componente ansiosa dei genitori.

Inoltre, nonostante l'alimentazione precoce con formula H.A., nessun lattante, esaminato nei sei mesi successivi, ha manifestato problemi gastroenterici o cutanei di tipo allergico o da intolleranza alle proteine del latte vaccino.

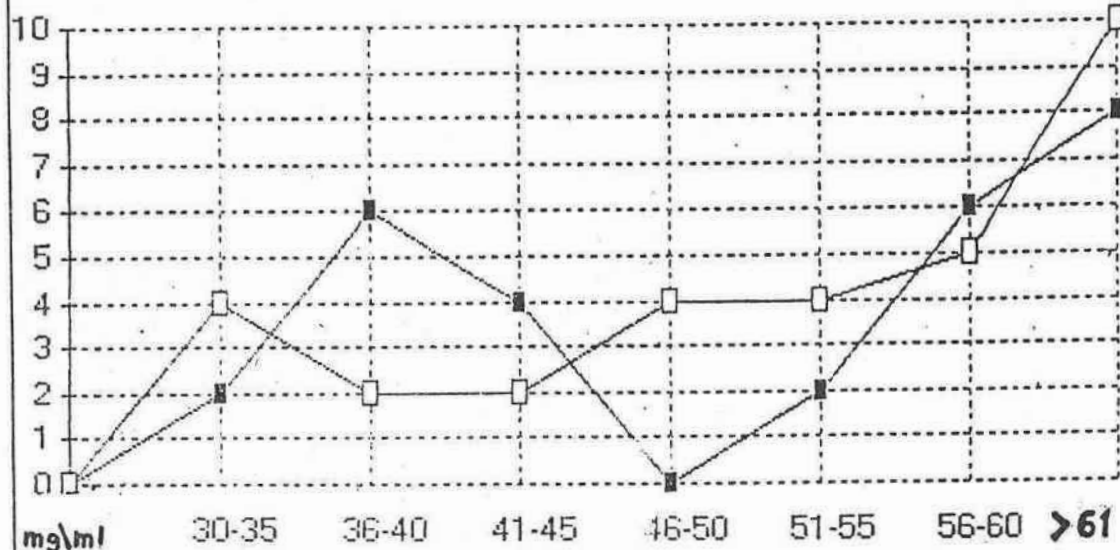
### *OGTT (glucosio 100 g)*

glicemia mg/dl	valori di riferimento***
basale	95
1 ora	180
2 ore	155
3 ore	140

\*\*\*Diabete gestazionale diagnosticato se 2 o più valori sono uguali o superiori a quelli indicati (O'Sullivan o Mahan, modificati da Carpenter e Coustan)

GLICEMIA NEONATALE ALLA 3<sup>a</sup> ORA  
PRIMA DELLA ALIMENTAZIONE

■ DIABETE MAT.  
□ NO DIABETE



BIBLIOGRAFIA

- 1) Cornblath M., Reisner S.H.  
"Blood glucose in the neonate and its clinical significance"  
N. England J Med 1965
- 2) Maggio L., Papacci P.  
"Le ipoglicemie del neonato"  
Neonatologia Medical Books 1992
- 3) Gerlini G.  
"Il metabolismo del glucosio nel neonato"
- 4) Haass C., Agostino R., Nodari S.  
"Protocolli neonatali"  
Atti del 15° Corso di Aggiornamento in Neonatologia.  
Roma 1992

## INTERVENTO RIABILITATIVO E PARALISI CEREBRALI INFANTILI (P.C.I.).

S. Domizio, P. Fontebasso, L. Sabatini, L.A. Ramenghi, °C. Arpino,  
°P. Curatolo, G. Sabatino

Cattedra di Neonatologia e °Cattedra di Neuropsichiatria Infantile - Università di Chieti

Numerose segnalazioni in letteratura sottolineano l'importanza della diagnosi precoce per le neurolesioni che riconoscono una eziologia riconducibile ad eventi perinatali e/o postnatali. Ogni ritardo comporta gravi conseguenze recuperabili con difficoltà in quanto una lesione cerebrale può compromettere la maturazione evolutiva del bambino.

Le aree corticali deputate alla organizzazione motoria, oltre ad essere danneggiate in seguito alla sofferenza peri-postnatale, ricevendo dalla periferia informazioni di atteggiamenti patologici, saranno ulteriormente condizionate verso uno sviluppo anomalo.

Esiste, dunque, una proporzionalità diretta tra momento della lesione, momento della diagnosi e momento di inizio della terapia in rapporto alla gravità delle conseguenze, alle potenzialità di recupero ed alle possibilità terapeutiche.

Per verificare quanto finora esposto abbiamo ritenuto opportuno controllare, nell'ambito di un programma di follow-up del neonato a rischio, 130 bambini ricoverati tra il Gennaio 1988 ed il Dicembre 1991 per prematurità presso la Patologia Neonatale dell'Università di Chieti.

Di questi, 47 erano stati sottoposti, su nostro consiglio, a trattamento riabilitativo neuromotorio in quanto ritenuti a rischio per lo sviluppo di una P.C.I. come conseguenza di un insulto determinatosi in epoca perinatale o postnatale; 19 bambini avevano iniziato il trattamento riabilitativo precocemente (entro i primi 6 mesi), 28 dopo il 6 mese di vita.

Dei 19 bambini trattati precocemente 18 (95%) hanno presentato alla valutazione neuropsicomotoria di controllo un quadro di normalità, 1 (5%) non ha ottenuto buoni risultati e continua, pertanto, ad essere sottoposto a fisioterapia riabilitativa. Per quanto riguarda, invece, il gruppo che ha iniziato tardivamente la terapia riabilitativa solo il 10,5% dei bambini non ha più bisogno di cure neuromotorie, mentre l'89,5% è ancora in terapia per il persistere di deficit motori gravi o che consentono una indipendenza motoria molto limitata.

La nostra esperienza conferma, dunque, quanto riportato in letteratura e cioè che l'intervento riabilitativo va iniziato precocemente (prima del 6 mese) in tutti quei bambini in cui si sospetta un futuro sviluppo patologico.

L'applicazione precoce del principio locomotorio nella terapia delle P.C.I. si è, pertanto, dimostrato, nella nostra casistica, estremamente efficace non solo nel curare l'aspetto puramente motorio, ma anche nel prevenire tutta una serie di affezioni e problemi collaterali abitualmente associati a questo tipo di patologia.

Il nostro studio ci permette, inoltre, di sottolineare che solo se il momento diagnostico-clinico e quello più strettamente terapeutico non vengono disgiunti, l'intervento nel campo delle P.C.I. potrà essere veramente efficace e garanzia di progresso scientifico.

## CRISI CONVULSIVE SERIATE IN ETA' NEONATALE

S. Domizio, P. Fontebasso, L. Sabatini, L.A. Ramenghi, °A. Verrotti, G. Sabatino

Cattedra di Neonatologia - °Cattedra di Clinica Pediatrica-Università di Chieti

Nel periodo neonatale le crisi convulsive raramente sono un fenomeno isolato; spesso sono uno dei segni clinici di compromissione neurologica grave, sottesa da estese lesioni cerebrali, ma possono essere esse stesse causa di danno cerebrale. Di norma, specie quelle che insorgono nei primi tre giorni di vita, hanno tendenza a ripetersi e a configurare una situazione di stato di male. Attualmente a questa dizione si preferisce, in periodo neonatale, quella di crisi convulsive seriate che meglio prende in considerazione lo stato neurologico intercritico in funzione del trattamento farmacologico. In ogni caso il ripetersi delle crisi determina ipoventilazione o insorgenza di apnee subentranti, che causano ipossiemia responsabile di danno cerebrale.

Le condizioni neonatali più spesso responsabili di crisi seriate sono la patologia ipossico-ischemica, l'emorragia endocranica, i disturbi metabolici, i processi infettivi intracranici (meningiti batteriche e malattie a trasmissione transplacentare) ed alcune anomalie di sviluppo cerebrale.

In tutti i casi in cui vi sia una storia perinatale di sofferenza cerebrale acuta, prevalentemente di tipo ipossico, oltre a mettere in atto una terapia di sostegno dell'affezione causale, il neonato va attentamente controllato sul piano clinico ed elettroencefalografico.

Abbiamo sottoposto a follow-up neuro-psico-comportamentale, per almeno 36 mesi, 23 neonati con crisi seriate di tipo clonico-focale, mioclonico o atipico come conseguenza di disturbi metabolici transitori (8 casi), emorragie della matrice germinativa (7 casi), encefalopatie ipossico-ischemiche (3 casi), infarti cerebrali (3 casi), emimegalencefalia (1 caso), malattie metaboliche congenite (1 caso).

La diagnosi clinica di crisi convulsiva è stata sempre confermata dall'EEG in poligrafia (registrazione dell'attività elettrica cerebrale e di alcuni parametri elettrofisiologici quali ECG, EMG, EOG, ERG). La diagnosi di crisi atipiche è stata possibile solo grazie all'utilizzazione di questa tecnica, insostituibile in età neonatale per una corretta valutazione ed interpretazione dei fenomeni critici.

La registrazione EEG delle crisi e la ripetizione degli EEG nei periodi intercritici hanno permesso di differenziare le crisi epilettiche da altre manifestazioni di origine diversa e di definire con maggiore precisione l'entità del danno cerebrale ed il giudizio prognostico.

Il riconoscimento di crisi seriate è assai importante sul piano clinico perchè indica la necessità di intensificare la terapia anticonvulsiva per evitare il ripetersi a breve distanza delle crisi che costituiscono per sè causa di danno cerebrale, e conseguentemente, costituiscono un fattore aggravante la prognosi sia a breve che a lunga scadenza.

Nella nostra casistica l'apporto dell'EEG in poligrafia, nel riconoscimento delle crisi singole o seriate, è stato considerevole ed ha permesso di predisporre eventuali e precoci interventi riabilitativi e di migliorare quindi la prognosi a distanza.

OHTAHARA -ENCEFALOPATIA EPILETTICA PRECOCE

A.M.BRIGANTI E.BIANCHINI B.CAPOCCI A.M.CALELLA S.PIERACCINI

OSPEDALE CIVILE GROSSETO

Il 30-1-1992 nasce a 39 settimane di EG, da madre secondigravida primipara A.P., il suo peso è di 3000gr., l'Appar è 8 al 1° ed 8 al 5° minuto. Il 31 -1- presenta un soffio sistolico  $\frac{2}{6}$  con lieve cianosi periorale. L'ECG è nella norma mentre l'ECO evidenzia un verisimile difetto interatriale; i valori ematici sono nella norma. La FC è 140-145 la FR è 60/m. A otto giorni dalla nascita il piccolo presenta alle 4 del mattino una rigidità, pallore, la cute è fredda, salivazione alla bocca abbondante, mani a pugno serrate, spasmi tonici e convulsione, viene trattato con lumenale.

Dopo due giorni si ripresenta la stessa sintomatologia alle 5:30. Nuovamente pallore cutaneo, un movimento ritmico da pedalatore, che è duraturo

La registrazione EEG, attuata dopo il primo episodio, presenta: attività puntuta con brevi scariche ad espressione diffusa, intercalata da brevi periodi di depressione della attività bioelettrica cerebrale.

Il secondo ed il terzo controllo EEG vengono attuati rispettivamente all'11 e 18° giorno: presentano sempre attività puntuta e periodi di depressione dell'attività bioelettrica.

La Tac non mostra reperti di evidente significato patologico. Gli spazi liquorali dell'encefalo hanno una morfologia regolare, come pure il sistema ventricolare e le strutture di riferimento della linea mediana.

Alla R.M. del 4-2-1992 si hanno formazioni liquorali della base e della convessità consone all'epoca di sviluppo, così come le cavità ventricolari sotto e sopra tentoriali evidenziano una morfologia regolare seppure le dimensioni sono lievemente ridotte.

Una immagine di dubbio e non sicuro aspetto patologico, contraddistinta da un aspetto nastriforme, con bordi definiti, priva di segnale al suo interno, si rileva in corrispondenza della regione basale del corno frontale ventricolare di destra, con l'interessamento dell'adiacente braccio anteriore della capsula interna di destra, tale reperto potrebbe avere i connotati di una struttura vascolare dismorfica. Si consiglia RM di controllo. a 30gg.

Nonostante la terapia barbiturica gli episodi convulsivanti hanno continuato ad essere evidenziati i parametri ematochimici pressochè nella norma, i unici elementi deponenti per una sindrome di OHTAHARA erano i tracciati elettroencefalografici caratterizzati dall'attività puntuta ed i periodi di depressione dell'attività bioelettrica.

## LA PSICOPATOLOGIA DEL DISTURBO TICCOSO:CONTRIBUTO CLINICO.

L.PIATTELLA,L.CENCI,O.PAPA,A.PANZINI.

Divisione Neuropsichiatria Infantile - Ospedale Pediatrico  
SALESI - U.S.L.12 - ANCONA

Il disturbo ticcoso è per definizione un disordine del movimento che si manifesta con atti improvvisi ed involontari, ad espressione semplice e/o complessa, ad andamento discontinuo; alla base di tale fenomeno si ipotizza una condizione neurodisfunzionale a livello neurochimico che può interferire sfavorevolmente sul processo di sviluppo mentale del bambino. Alcuni studi, prevalentemente rivolti alla popolazione adulta, hanno tentato di tracciare un profilo di personalità del soggetto ticcoso caratterizzato da una strutturazione fobica-compulsiva-ossessiva spesso accompagnata da disturbi ansiosi. In età evolutiva tale connotazione non risulta così ben delineata; l'emergenza del dato clinico del tic consente, tuttavia, l'opportunità di una valutazione più dettagliata dell'organizzazione motoria del bambino e degli aspetti psicopatologici ad essa correlati. A tale scopo è in corso presso la nostra Divisione uno studio che concerne 21 bambini, 18 maschi e 3 femmine, con quadro clinico di disturbo ticcoso ( 8 soggetti affetti da tics semplici, 7 da forma multipla e 6 con viraggio da lieve a complessa ), con età di esordio del sintomo compresa fra 4 e 14 anni, età media a.8 mesi 6, con verifica evolutiva variabile da sei mesi a cinque anni. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione psicodiagnostica mediante tests psicometrici e proiettivi.

Gli Autori riportano i risultati di tale studio: il fenomeno ticcoso risulta nettamente prevalente nel sesso maschile (85% dei casi). Per quanto concerne i tics semplici è emersa in tutti i casi una organizzazione motoria lacunare in diversi aspetti individualmente caratterizzati. Nei tics multipli il disturbo ansioso non riveste un valore causale ma è altresì conseguenza della discrepanza esistente tra le aspettative ipertrofiche del sè e le implicazioni limitative del sintomo sulla vita autonoma e di rela-

zione. L'influenza negativa dell'ambiente esterno, spesso parassitato dal fenomeno motorio, aggrava il conflitto emozionale che può trovare una elaborazione della rappresentazione mentale del sé esclusivamente nello spazio psicoterapico, a rischio, tuttavia, di non ottenere una remissione completa del sintomo. La terapia farmacologica occupa da sempre una parte di rilievo nel controllo del movimento patologico; in relazione alla scarsa tollerabilità a lungo termine di taluni neurolettici gli Autori riportano la loro esperienza positiva con la tetrabenazina ( alla dose terapeutica compresa tra 25-100 mg/die ) che ha il vantaggio di non provocare discinesie tardive.

Sul piano operativo si sottolinea l'importanza di un approccio multidisciplinare al fenomeno ticcoso che comprende un vigile riconoscimento del sintomo da parte del Pediatra e l'invio precoce allo Specialista per le indagini di competenza in quanto trattasi di patologia a serio rischio evolutivo.

## APPROCCIO AL TRAUMA CRANICO MINORE IN ETA' PEDIATRICA

L. Piattella, C. Cardinali, N. Zamponi, M. A. Tavoni, L. Porfiri

Divisione Neuropsichiatria Infantile-Osp. Salesi-Ancona

Bambini con trauma cranico grave o all'inverso bambini con traumi cranici lievi-asintomatici non pongono in genere problemi di carattere decisionale ai pediatri o ai medici di pronto soccorso in quanto il ricovero o la sorveglianza domiciliare sono le più ovvie modalità di intervento. Ancora controverso invece appare l'atteggiamento da assumere di fronte ad un bambino con trauma cranico di lieve-media entità per assenza di validi criteri di valutazione clinica. La sintomatologia in questi casi può essere caratterizzata solo da vomito e/o cefalea, amnesia, vertigini, lieve sonno-letargia senza importanti alterazioni dello stato di coscienza, con risoluzione nel giro di poche ore. Da segnalare inoltre solo in pochi casi presenza di frattura o lesioni delle parti molli o deficit neurologici apprezzabili. In questi casi il ricovero è legato a fattori prudenziali tenuto conto che in circa il 3% dei casi vi può essere un progressivo deterioramento clinico-neurologico per il sopraggiungere di complicanze intracraniche di cui alcune di interesse neurochirurgico. Non essendoci ancora uniformità di opinioni sui fattori di rischio per possibili complicanze, con il presente lavoro, mediante una indagine prospettica, si è cercato di individuare gli aspetti clinici e/o strumentali quali possibili indicatori di evolutività, al fine di elaborare un protocollo clinico-diagnostico per la gestione del trauma cranico minore.

### RISULTATI

La nostra casistica comprende 293 bambini (175 maschi, 118 femmine) di età compresa fra 6 mesi e 15 anni 8/12 (età media anni 6 mesi 1). IN 105 casi il trauma cranico si è verificato fra 6 mesi-3 anni, in 65 fra 4-6 anni, in 55 fra 7-10 anni, in 41 fra 11-14 anni, in 27 sopra i 14 anni. Le cause più frequenti sono stati gli incidenti domestici. La ricorrenza dei sintomi al momento del ricovero è stata: pallore (81.9%), sonnolenza (58%), ematoma del cuoio capelluto (49.4%), vomito (46%), perdita di coscienza (21.1%), amnesia ante-retrograda



(22.5%), vertigini (12.2%), agitazione psicomotoria (5.8%), atassie (5.1%), crisi convulsive (3%), rinoliquorrea (1%).

Su 293 bambini, 175 (60%) presentavano in fase acuta due o più sintomi la cui associazione è stata considerata da noi espressione di interessamento "maggiore" del SNC (vomito, sonnolenza, perdita di coscienza, agitazione psicomotoria, convulsioni). Nei restanti 117 (40%) l'esordio è risultato essere monosintomatico o comunque di ridotta rilevanza clinica. L'Rx cranio, effettuato in tutti i bambini, ha evidenziato la presenza di fratture in 63 casi (21.5%). L'EEG, egualmente praticato nella totalità dei soggetti, è risultato patologico in 75 (25.6%) per attività lenta focale o diffusa.

Una TAC cerebrale è stata eseguita in 57 pazienti (19.4%): positiva in 36 soggetti (63.1%), con rilievo di ematoma extradurale di pertinenza neurochirurgica in 5 (13.8%).

#### DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Abbiamo correlato i dati in nostro possesso:

- nessun sintomo o segno clinico considerato isolatamente è risultato statisticamente significativo ai fini di una predittività lesionale;
- non esiste associazione statisticamente significativa fra fratture e presenza di sintomi maggiori;
- non esiste associazione significativa fra frattura isolata e lesione endocranica dimostrabile alla TAC;
- l'associazione di due o più sintomi "maggiori" (vomito, sonnolenza, perdita di coscienza, agitazione psicomotoria, convulsioni) non è risultata significativa per la predittività di un TAC patologica;
- l'associazione di frattura e sintomi "maggiori" è statisticamente significativa per una TAC positiva ( $p < 0.001$ );
- l'età al di sotto dei tre anni appare statisticamente correlata con la presenza di fratture.

Pertanto possiamo concludere che di fronte a un bambino con trauma cranico minore che presenti due o più dei sintomi "maggiori" è indicato il ricovero ospedaliero. La persistenza di tali sintomi suggerisce l'esecuzione di una TAC. Quest'ultima si impone qualora si associ la presenza di frattura cranica, allo scopo di diagnosticare il più precocemente possibile complicanze di interesse neurochirurgico, prima della comparsa dei segni neurologici focali. Infatti nella nostra

casistica, ematomi extradurali sono stati rilevati in 5 pazienti (1,7%) e in tutti concomitavano fratture e due o più sintomi "maggiori".

#### BIBLIOGRAFIA

Godano U., Gerratoni A., Servadei F., Donati R., Piazza G.: "Intracranial lesions of surgical interest in minor head injuries in paediatric patients". *Child's Nerv. Syst.* 1992; 8:132-138.

Loroni L., Ciucci G., Ficciaini G., Servadei F., Scorta P.A.: "La gestione in un Ospedale generale del trauma cranico in età evolutiva: verifica di un protocollo comportamentale e nuove proposte". *Atti XVIII Congresso Naz. Soc. Ital. Neuropediatria*, Roma, ott. 1992: 362-369.

Leonidas J.C., Ting W., Binkiewicz A., Var R., Scott M. M., Pauker S.G.: "Mild head trauma in children: when is a roentgenogram necessary". *Pediatrics* 1982; 69(2):139-143.

## IL TRAUMA CRANICO GRAVE IN ETÀ PEDIATRICA: INDICATORI PROGNOSTICI DELLA EVOLUZIONE A DISTANZA

L. Piattella, N. Zamponi, L. Porfiri, M. A. Tavoni, C. Cardinali

Divisione Neuropsichiatria Infantile-Osp. Salesi-Ancona

Il trauma cranico grave rappresenta una delle maggiori cause di morbidità e mortalità in età pediatrica.

Al di là dei problemi iniziali di trasporto e di terapia intensiva, i traumi cranici suscitano rapidamente problemi prognostici rilevanti per quanto riguarda l'evoluzione del danno neurologico, delle problematiche neuropsicologiche e delle eventuali manifestazioni epilettiche.

La prognosi dipende da numerosi fattori non ancora completamente standardizzati: presa in carico iniziale, età, stato clinico, tipo di lesione cerebrale, associazione con un politraumatismo ecc. (1-2-3-4) Il presente studio, effettuato su un gruppo di traumatizzati cranici gravi di età pediatrica, è volto a valutare l'evoluzione clinica a partire dal momento dell'uscita dal coma e a ricercare gli elementi più significativi in grado di permettere una corretta e precoce indicazione prognostica neurologica e neuropsicologica.

### MATERIALE E METODO

Dal gennaio 1990 al dicembre 1991 sono stati ricoverati presso la Divisione Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale Pediatrico Regionale di Ancona 44 bambini affetti da trauma cranico grave che aveva richiesto una immediata ospedalizzazione presso il Servizio di Anestesia e Rianimazione dello stesso Ospedale per un periodo di almeno 72 ore. Si tratta di 34 M e 10 F (età media 9 anni) vittime di incidenti stradali o domestici seguiti prospetticamente per un periodo di due anni.

Per ciascun paziente sono stati presi in considerazione l'età al momento del trauma, il tipo di trauma, lo stato clinico iniziale valutato tramite la GCS e la CCS integrate da esame neurologico, la presenza e il tipo di fratture craniche, la durata del coma, i risultati degli esami strumentali (TAC ed EEG), la presenza di crisi convulsive. Sono stati successivamente

considerati i quadri neurologici e neuropsichici all'uscita dal coma e gli aspetti strumentali TAC ed EEG ad un mese di distanza dall'evento traumatico. L'evoluzione clinica e strumentale è stata valutata a 6 mesi, 1 anno e 2 anni.

Sono stati presi in considerazione i seguenti fattori di rischio ai fini prognostici: età al momento del trauma < 10 anni, presenza di uno stato di coma con GCS  $\leq$  7, durata del coma, tipo di lesione strutturale, sindromi neurologiche all'uscita dal coma, presenza di anomalie EEG. Tali parametri sono stati correlati con la persistenza di disturbi neuropsichici, neurologici, cefalea e con l'insorgenza di epilessia. La validazione statistica è stata effettuata tramite il Test del chi quadro.

#### DISCUSSIONE

Nell'ambito del gruppo di pazienti osservati nel presente studio emergono dati di un certo interesse solo in parte concordanti con quanto già riportato in letteratura.

- Maggiore incidenza del trauma cranico grave nei soggetti di sesso maschile, in età superiore ai 10 anni, prevalentemente in relazione ad incidenti stradali. - Quadri clinici neurologici ancora fortemente compromessi al momento della uscita dal coma soprattutto per quanto riguarda lo stato di vigilanza e l'orientamento temporo spaziale con recupero discretamente rapido già durante il periodo di degenza ( in media 15 giorni).

-Frequente persistenza al momento dell'uscita dal coma di anomalie EEG di tipo lento seppur frammentate ad iniziale riorganizzazione del ritmo di fondo, in analogia con quanto verificato da altri Autori che hanno identificato questo tipo di tracciati come di PW (Pre-Waking) differenziandoli da un punto di vista morfologico e prognostico dai tracciati SM (Slow-monotonous) tipici della fase comatosa precoce (5) -Nel follow-up, i disturbi neurologici focali si riducono progressivamente stabilizzandosi a due anni di distanza intorno al 17%; con analogia incidenza è stata riscontrata la presenza di cefalea di discreta entità tale da richiedere, in alcuni casi, un intervento terapeutico.

L'epilessia è stata riscontrata nel campione esaminato solo in 2 casi, pari all'8.6%, percentuale che si

discostà da quanto riportato in letteratura dove essa viene segnalata con maggiore frequenza (dal 7 al 39% dei casi). (3-6) Tale dato può essere fatto verosimilmente risalire alla brevità del follow-up attuale e forse anche alle corrette e tempestive modalità di trasporto e di gestione del traumatizzato grave recentemente attuate nella nostra Regione (Trasporto mediante Eliambulanza, immediato ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica, ecc.)

Un soccorso precoce e mirato e un adeguato trattamento rianimatorio infatti sembrano essere in grado di ridurre considerevolmente la mortalità e migliorare la prognosi a distanza anche nella esperienza di altri Centri. (4-7) Le problematiche neuropsicologiche e comportamentali, soprattutto disturbi di attenzione, di memoria, calo del rendimento scolastico, modificazioni della personalità appaiono invece di grande rilevanza nella nostra casistica, raggiungendo il massimo di incidenza nei primi 6 mesi dal trauma per poi ridursi, tuttavia in maniera non sensibile, con il passare del tempo e raggiungere, a due anni di distanza, una incidenza del 60.8%.

Tali disturbi hanno evidenziato correlazione significativa con la presenza dello stato di coma, con una durata del coma superiore a 5 giorni, con la presenza di alterazioni strutturali parenchimali alla Tac in fase acuta (edema, contusioni, emorragia) e con la persistenza di anomalie strutturali stabilizzate (atrofie, poroencefalie, ecc.) Non è stata rilevata invece correlazione con l'età al momento del trauma né con la gravità del quadro clinico ed EEG al momento dell'uscita dal coma. Riteniamo, in conclusione, in accordo con altri Autori, (3-7) che la qualità del primo soccorso e una tempestiva terapia intensiva nel traumatizzato cranico grave siano in grado certamente di ridurre la mortalità e, probabilmente, anche gli esiti neurologici, ma non influiscano in maniera analoga sulla evoluzione neuropsicologica, verosimilmente in relazione al fatto che il cervello del bambino è una struttura in via di maturazione per cui lesioni encefaliche che comportano una lesione neuronale grave o un blocco della sinaptogenesi influiranno negativamente sulle possibilità di futuri apprendimenti e sulle modalità comportamentali.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) JEANNIN C., STRAUB E., DEVICTOR D., DULIEGE A.M., TARDIEU M., HUAULT G., LANDRIEU P. Evaluations pronostique des traumatismes craniens graves chez l'enfant ARCH FR PEDIATR 1990;47:641-6
- 2) JAN M., AESCH B. Traumatismes cranio-encephaliques EMC 1991; 17585 A10
- 3) KUMAR R., WEST G.H., QUIRKE C., HALL L., TAYLOR R. Do children with severe head injury benefit from intensive care? CNS 1991;7:299-304
- 4) GORDINI G., FEOLI A., PASINI T. e VINELLI M. I traumi cranici ed il soccorso extraospedaliero. Valutazione dell'efficacia del trattamento precoce MINERVA ANESTESIOLOGIA 1992;58(SUPPL.1 al n.4):217-220
- 5) DUSSEY A., NAVELET Y., DEVICTOR D. and LANDRIEU P. Short-and long-term prognostic value of the electroencephalogram in children with severe head injury ELECTROENCEPHALOGRAPHY AND CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY 1989;73:85-93
- 6) WILLMORE L.J. Post-traumatic epilepsy: Cellular Mechanisms and Implications for Treatment EPILEPSIA 1990;(suppl.3): S67-73
- 7) FRANGIOSA A., BARRETTA L., RUGGIERO C. e GRAZIANO D.V. Il trauma cranio-encefalico grave nel paziente pediatrico. Nostra esperienza MINERVA ANESTESIOLOGIA 1992;58(Suppl.1 al N.4) 221-4

## SINDROME DI DOWN E SINDROME DI WEST: FREQUENZA DI UN'ASSOCIAZIONE

A. Carlucci; F. Spera

Divisione di Pediatria; Ospedale di Lanciano

Contrariamente a quanto ritenuto nel passato, la Sindrome di Down sempre più spesso viene associata a disturbi convulsivi. In un recente lavoro di Pueschel comparso su Arch Neurol del '91, la percentuale dei Down che presentavano convulsioni viene riferita pari all'8.1% e, tra le manifestazioni convulsive esordite entro il 1° anno di vita, il 60% sono da attribuire alla S.di West. Lavori più remoti riportano un'incidenza dell'1% (Coriat 1963), e del 5.6% (Yessayan 1984). Non sembrano invece molto frequenti le convulsioni febbrili, segnalate nel Down in percentuale pari allo 0.25%.

Noi abbiamo osservato recentemente un caso di S.di West in un lattante Down di 8 mesi. La sintomatologia convulsiva era esordita a circa 5 mesi con la comparsa di spasmi in flessione, arresto dello sviluppo neuromotorio e psichico, alterazioni EEGrafiche caratteristiche. All'ingresso nel nostro reparto il piccolo presentava facies tipica, ipotono prevalente al capo e al tronco, notevole ritardo psichico. Venivano eseguiti, oltre agli accertamenti routinari, un carigramma che confermava la presenza di trisomia 21, un EEG che evidenziava un tracciato ipsaritmico, una RMN encefalo che mostrava dilatazione marcata dello spazio liquorale periencefalico a livello dei solchi corticali frontoparietali e in particolare delle cisterne silviane. Veniva effettuata terapia con ACTH per circa un mese con apprezzabile miglioramento clinico (scomparsa delle crisi, aumento del tono muscolare, iniziale partecipazione all'ambiente) ed EEGrafico (riorganizzazione del tracciato).

Conclusioni: Il caso riportato conferma che nella S.di Down i disordini convulsivi sono più frequenti, e che nell'ambito di questi, e tra quelli ad esordio nel 1° anno di vita, la S.di West ricorre con frequenza di circa il 25%. Non è invece noto perché nella S.di Down vi sia una maggiore incidenza di convulsioni che nella popolazione normale. Si ritiene che le cellule neuronali del Down posseggano un'aumentata eccitabilità capace di condurre a manifestazioni convulsive. Le osservazioni su cellule neuronali di animali da esperimento farebbero ipotizzare un'alterazione della permeabilità di membrana al Na e al K.

## GINECOMASTIA MONOLATERALE PERSISTENTE IN EPOCA PREPUBERALE

M. Cerutti, O.N. Haitink, V. Stangalini, C. Cotronci, \*V. Mastromauro, G. Bona.

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

\*Istituto di Radiologia di Novara, Università di Torino

La ginecomastia può essere definita come un ingrandimento della ghiandola mammaria maschile conseguente alla esposizione della ghiandola ad un ridotto rapporto androgeni/estrogeni. Questa situazione va considerata come patologica eccetto che in tre situazioni: la ginecomastia transitoria del neonato, l'iperplasia ghiandolare peripuberale nel maschio e la ginecomastia che occorre occasionalmente nell'uomo adulto. Le forme patologiche possono essere associate a difetti endocrini (deficit di testosterone o aumentati livelli di estrogeni), a somministrazione di farmaci (steroidi, farmaci inibenti la sintesi di testosterone o che agiscono con meccanismo ancora da definire) o idiopatiche.

Lo sviluppo asimmetrico della ghiandola pur essendo una evenienza comune, costituisce quasi costantemente uno stadio iniziale di ginecomastia bilaterale. Fa eccezione la rarissima evenienza di tumori della mammella maschile (cisti dermoidi, lipomi, linfangiomi, rhabdomyosarcoma, adenoma apocrino ecc.). Il rischio di evoluzione verso la degenerazione maligna della ginecomastia risulta sovrapponibile a quello osservato per la ghiandola mammaria femminile.

Riportiamo il caso di un ragazzo che giunge alla nostra osservazione all'età di 11.5 anni per la presenza, da circa 15 mesi, di voluminosa tumefazione mammaria monolaterale (sinistra), di consistenza parenchimatosa, non dolente e non accompagnata a modificazioni dell'areola e del capezzolo. L'esame obiettivo evidenzia inoltre crescita staturale e ponderale al 10° centile ed assenza di segni clinici di sviluppo puberale. Gli accertamenti endocrinologici eseguiti sono risultati tutti nella norma: testosterone=0.05 ng/ml, androstenedione=0.7 pg/ml, DHEAS=980 ng/ml, estradiolo= <5.0 ng/ml, 17-OH-Progesterone=1.6 ng/ml; la curva da stimolo con GnRH evidenzia valori di LH costantemente < 2.0 ng/ml, FSH con picco di 3.9 ng/ml. Il cariotipo risultava normale. L'età ossea era corrispondente all'età cronologica, l'ecografia addominale non evidenzia processi espansivi in sede surrenale bilateralmente. L'ecografia e la mammografia evidenziavano una struttura ghiandolare di aspetto normale diffusamente densa di dimensioni nettamente aumentate a sinistra e reperti di normalità a destra.

Il quadro clinico (persistente monolateralità) e biumorale (assenza di dati indicativi per lo sviluppo puberale iniziale) non permettono in questo momento un preciso orientamento diagnostico. In considerazione della possibile evoluzione verso la malignità, sarà opportuna una costante sorveglianza clinica ed ecografica della tumefazione in attesa di procedere alla terapia chirurgica che potrà eventualmente essere preceduta da un tentativo terapeutico con androgeni locali (Andractim ponata).



## ALTERAZIONI IMMUNITARIE IN BAMBINI CON SINDROME DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

P.F. Perri - A. Mercuri - A. Corneli

Divisione di Pediatria Ospedale di Tolentino (MC)

La sindrome delle infezioni respiratorie ricorrenti costituisce la affezione più comune dell'età prescolare.

Potrebbe essere dovuta ad un difetto maturativo che si manifesta con una serie di infezioni più frequenti della norma in soggetti, per lo più socializzati precocemente, il cui sistema immunitario è ancora non del tutto competente.

Secondo una valutazione statistico-epidemiologica, dovrebbe essere considerato bambino con infezioni respiratorie ricorrenti quello che si ammala con una frequenza superiore a 2 DS rispetto alla norma, corrispondente a 10 infezioni respiratorie all'anno, ovvero a 1 o 2 volte al mese nei mesi più freddi.

Attenendoci ai criteri enunciati, abbiamo eseguito, nel periodo 1.10.91 - 30.9.92, esami immuno-ematologici a 37 bambini (23 maschi, 14 femmine), di età compresa tra 19 mesi e 5 anni e 10 mesi, affetti da sindrome delle infezioni respiratorie ricorrenti.

In 12 di essi (34,4%), sono state evidenziate alterazioni immunitarie, rappresentate da:

Deficit di IgG, 4 casi, di cui: 1 deficit di IgG1  
1 deficit di IgG1 e IgG2  
1 deficit di IgG2  
1 deficit di IgG2 e IgG3

Deficit parziale di IgA, 5 casi

Deficit parziale di IgA e di IgG2, 1 caso

Deficit parziale di IgA, di IgG1 e IgG2, 1 caso

Deficit della sottopopolazione linfocitaria T4, 1 caso.

Inoltre, 6 dei bambini con deficit immunitari erano atopici e 4 presentavano dolori addominali ricorrenti.

Nello stesso periodo furono evidenziati deficit immunitari dello stesso tipo in 7 bambini non affetti da sindrome delle infezioni respiratorie ricorrenti, ricoverati per altra patologia.

Da quanto esposto, si possono trarre le seguenti considerazioni:

- 1) non esiste un identikit immunologico del bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. Nessuna delle alterazioni è tipica, ciascuna colpisce solo una parte dei bambini con infezioni respiratorie ricorrenti e non conferisce a queste un'individualità clinica.
- 2) Essendo alla base delle infezioni respiratorie ricorrenti un deficit maturativo, nessuna delle alterazioni descritte è costante.

Vi sarà una progressiva normalizzazione delle anomalie del linfocita, delle IgA e delle sottoclassi delle IgG,

- 3) Non va inoltre sottovalutata l'immunodeficienza transitoria secondaria all'infezione, che si esprime con la difficoltà ad uscire da un'anergia post-infettiva e dunque a recuperare le funzioni cellulari disturbate dalla malattia. Ciò potrebbe spiegare i deficit immunitari riscontrati in alcuni bambini non affetti da sindrome delle infezioni respiratorie ricorrenti.
- 4) Per quanto riguarda la costituzione atopica riscontrata in alcuni bambini con infezioni respiratorie ricorrenti, la maggior parte degli Autori è concorde nell'affermare che si tratta di un fenomeno costituzionale, certamente non secondario all'infezione. Inoltre l'atopia può modificare il quadro clinico delle infezioni, ma senza aumentarne il numero.

COMPLICANZE CORONARICHE TARDIVE DOPO INTERVENTO DI CORREZIONE ANATOMICA (SWITCH) IN TRASPOSIZIONE DEI GROSSI VASI

E. Pedroni, D. Sidi, L. Auriacombe, J.F. Piechaud, E. Villain, C. Baldioli, S. Perrone e J. Kachaner.

Servizio di Cardiologia Pediatrica, Ospedale Necker Enfants Malades, Parigi e Cattedra di Cardiologia Infantile, Università di Pavia.

Le complicanze coronariche sono la causa principale di mortalità immediata post-intervento di Switch (S). Talora tali complicanze lasciano sequele miocardiche, possibili cause di morbilità. Sono considerate invece eccezionali le complicanze coronariche tardive.

Dei 380 pazienti (pz) sopravvissuti allo S in Trasposizione dei Grossi Vasi (TGV) semplice o con Difetto Interventricolare (DIV), 6 che avevano, nei primi mesi dopo l'intervento, un ECG normale, hanno manifestato ischemie tardive, a distanza di 6 settimane-18 mesi, confermate da coronarografia (3 casi) o da autopsia (3 casi). 4 pz sono deceduti: uno brutalmente, 3 settimane dopo ripetuti episodi di dolore anginoso che hanno posto l'indicazione a una coronarografia che ha evidenziato una stenosi all'origine dell'ostium sinistro su un'anatomia coronarica (AC) di tipo A; il secondo dopo un infarto massivo (confermato all'ECG) responsabile di una miocardiopatia ischemica severa con, all'autopsia, un reperto di ostruzione dell'ostium sinistro su una AC di tipo A. Infine l'autopsia degli ultimi due ha evidenziato un infarto massivo con ostruzione della coronaria interventricolare anteriore su una AC di tipo D e di tipo E (dopo cerchiaggio dell'arteria polmonare su una TGV con DIV).

Le ulteriori complicanze coronariche sono state identificate rispettivamente dodici e diciotto mesi dopo lo S, con segni di necrosi allo ECG: il primo, con un'insufficienza mitralica da prolasso per necrosi di un papillare, con ostruzione dell'arteria coronarica circonflessa su una AC di tipo D, ha beneficiato di una plastica mitrale e ora sta bene; il secondo ha una miocardiopatia del ventricolo sinistro in rapporto ad una ostruzione della coronaria interventricolare anteriore con una anatomia coronarica di tipo D e sarà probabilmente candidato ad un trapianto cardiaco.

Per due morti improvvise avvenute 3 e 6 mesi dopo l'intervento, sospettiamo una complicanza coronarica, ma non abbiamo dati di ECG, ECO, coronarografia ed autopsia.

Benche' rare (circa il 2% nella nostra casistica) le complicanze coronariche possono manifestarsi a distanza dallo S e cio' giustifica un follow up prolungato e delle coronarografie di controllo.

## USO DELL'IPNOSI IN CINESITERAPIA PEDIATRICA

Oriano Mercante

Servizio Recupero e Rieducazione Funzionale - USL 12 ANCONA  
(Primario Prof. C. Sciarretta)

L'ipnosi è una tecnica relazionale che può essere utilmente impiegata in vari campi della Medicina. In campo pediatrico l'ipnosi può essere usata per il trattamento del dolore in numerose patologie sia acute che croniche ed in alcune procedure diagnostiche invasive [1,2]. Tuttavia un utilizzo molto più semplice ed immediato dell'ipnosi con i bambini è la riduzione della componente ansiosa (associata in misura variabile al dolore) o dell'opposizione a trattamenti anche non dolorosi. In questo senso l'ipnosi viene da noi usata per i bambini veramente "difficili", per quei bambini cioè in cui vi è una notevole componente ansiosa anche in trattamenti moderatamente dolorosi (es. cinesiterapia passiva post-operatoria) o per i bambini ipercinetici in cui alcuni trattamenti risultino difficoltosi od addirittura impossibili (es. rieducazione posturale per scoliosi in cui una postura debba essere mantenuta per alcuni minuti).

L'età dei bambini in cui è stato usato un approccio ipnotico variava dai 5 ai 12 aa. La tecnica d'induzione, effettuata sempre dal medico, è stata molto semplice: da un brevissimo colloquio preliminare venivano estratti alcuni elementi d'interesse per il bambino, tali elementi venivano immediatamente utilizzati per una induzione di trance informale, col bambino in piedi o disteso, ad occhi aperti o chiusi a seconda dei casi. Usualmente è sufficiente una trance superficiale per lo scopo desiderato, pur se in taluni casi la trance può approfondirsi spontaneamente (es. una bambina di 5 aa raggiunse spontaneamente ed in brevissimo tempo una trance sonnambolica in cui era unicamente in contatto con l'ipnotista e non rispondeva nemmeno alla propria mamma). Raggiunto lo stato di trance la realtà del soggetto veniva allargata alla terapeuta della riabilitazione che si occupava del caso e questa poteva esplicare la propria opera senza problemi. Il risveglio dalla trance, quando non avveniva spontaneamente, veniva affidato alla terapeuta istruendo il bambino ad ascoltare da quel momento le suggestioni impartite dalla stessa.

Di solito una sola induzione di trance è sufficiente a risolvere l'ansia del bambino per tutto il trattamento, anche se in qualche caso può essere necessaria una successiva induzione di rinforzo. Infatti il bambino associa il contesto terapeutico con la trance ipnotica e nelle sedute successive a quella in cui è stata indotta la trance, può svilupparsi spontaneamente uno stato ipnotico superficiale. Anche durante lo stato ipnotico è importante lasciare al bambino una valvola di sfogo per esprimere il proprio disagio che altrimenti porterebbe all'uscita dalla trance. Ad esempio ad un

bambino operato di piede torto congenito che non poteva essere trattato per le alte grida e la reazione di difesa che suscitava la mobilitazione del piede, fu suggerito durante la trance che avrebbe potuto esprimere il proprio dolore semplicemente alzando il dito indice della mano sx, al che la terapeuta si sarebbe fermata; da allora in poi le sedute furono estremamente proficue e non si udirono più grida o pianti.

Dalla nostra esperienza l'ipnosi nel bambino può essere estremamente utile in primis perché i bambini non hanno una posizione preconcepita verso l'ipnosi (che purtroppo di solito gli adulti hanno) ed accettano senza resistenze la trance. Inoltre l'induzione della trance è spesso breve (solo in un caso è stata usata una tecnica di confusione per 20') e può essere condotta in maniera informale. Essa rappresenta un'esperienza divertente, piacevole e positiva per il bambino permettendogli inoltre di aderire con maggior partecipazione alla seduta terapeutica. Anche il genitore che usualmente assiste alla seduta rimane favorevolmente impressionato dal vedere una così subitanea e positiva adesione del proprio bambino alla terapia.

L'ipnosi può a nostro avviso essere utilmente e facilmente utilizzata in campo cinesiterapico in casi selezionati di bambini che abbiano problemi di adesione alla terapia prescritta.

Un intervento ipnoterapeutico potrebbe inoltre essere molto utile anche altri campi della medicina pediatrica [3].

#### Bibliografia:

- 1.- Mercante O.: Trattamento non farmacologico del dolore nel bambino. I. Il dolore nel bambino: concetti fondamentali e criteri di valutazione. *Rivista Medica Italiana di Psicoterapia ed Ipnosi*, A. IV, Vol. II, 227-237, 1992.
- 2.- Mercante O.: Trattamento non farmacologico del dolore nel bambino. II. Tecniche di controllo del dolore e loro applicazione pratica. *Rivista Medica Italiana di Psicoterapia ed Ipnosi*, A. IV, Vol. II, 239-250, 1992.
- 3.- Olness K.: Hypnoterapy: a cyberphysiologic strategy in pain management. *Pediatr Clin North Am* 36:873, 1989.

## **Necrolisi epidermica tossica (NET) : descrizione di un caso clinico**

**F.Franceschini, G.D'Angelo, M.Vignini, P.Osimani, M.Jorini, G.Caramia**

Divisione Pediatria-Neonatologia Ospedale G.Salesi - Ancona

L'eritema multiforme è una sindrome cutanea dovuta ad ipersensibilità acuta a diversi agenti (farmaci, virus, batteri, antigeni alimentari, vaccini ecc.) anche se le malattie infettive ed i farmaci sono le cause più comuni in età pediatrica. L'eruzione delle lesioni cutanee si presenta a gittate successive, per 1-3 settimane. Raramente l'evoluzione è verso la Sindrome di Steven-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (NET) caratterizzate ambedue da grandi zone di disfacimento cutaneo dovute alla necrosi a tutto spessore dell'epidermide che, spontaneamente o in seguito a traumi minimi, si distacca lasciando zone scoperte. Il tasso di mortalità della NET che oltre alle lesioni dermatologiche può comportare febbre, brividi, mialgie e malessere generale, è alto a causa delle possibili gravi complicanze (alterazioni idroelettrolitiche, polmoniti batteriche, emorragie gastrointestinali, compromissione renale, sepsi). La diagnosi differenziale, oltre alle eruzioni da farmaci (inizialmente) ed alla Sindrome di Steven-Johnson deve prendere in considerazione la Scalded Skin Syndrome dalla quale spesso è difficile differenziarla se non viene praticata la biopsia cutanea:

**CASO CLINICO :** F.A., maschio, giunge alla nostra osservazione all'età di anni 4 e 10/12: nella anamnesi patologica si evidenzia allergia a sulfamidici, polvere di casa, alcuni alimenti. 10 giorni prima del ricovero per il riscontro di faringotonsillite febbrile, il paziente era stato trattato con antibioticoteraia, dapprima per os (macrolide) per 5 giorni e poi per 1 giorno con una cefalosporina per via generale, che veniva interrotta per la comparsa di elementi cutanei inizialmente maculopapulosi e poi vescicolari alcuni con componente francamente emorragica, pruriginosi ed urenti, dapprima al volto e successivamente in tutto il corpo, associati a mucosite (interessamento congiuntivale, orale e del pene), con iperpiressia (39°C). Il bambino, dopo consulenza dermatologica ed oftalmologica, veniva sottoposto a terapia idroelettrolitica per via parenterale, corticoteraia e.v., antibioticoteraia a largo spettro, antiistaminici per os, immunoglobuline aspecifiche ed albumina e.v.; veniva praticata protezione della cute e delle aree scoperte oltre al trattamento locale delle lesioni con eosina in soluzione acquosa al 2% e gentamicina crema. Il quadro clinico che rispetto all'entrata era andato successivamente peggiorando dopo circa 72 ore (la cute eritematosa era coperta di fiattene di notevoli dimensioni estese a tutta la superficie corporea) successivamente, nell'arco di 10-15 giorni tendeva alla graduale risoluzione. Le culture del liquido trasudatizio, eseguite più volte, hanno sempre dato esito negativo, così come i principali esami ematochimici. La terapia proposta per la NET è quella da noi praticata, anche se qualche controversia esiste ancora per ciò che riguarda l'uso dei corticosteroidi che, secondo alcune Scuole, potrebbero favorire come possibile effetto collaterale lo sviluppo della sepsi da Gram -, aumentando così la percentuale di mortalità.

## MALATTIA CELIACA E SINDROME DI DOWN

Una diagnosi evocata da un sintomo raro (rachialgia)

G.CARAMIA, A.ROSINI, R.GAGLIARDINI, G.D'ANGELO, M.JORINI

Divisione Pediatrica Ospedale "G.Salesi" - Ancona -

Oltre alla Celiachia "classica" caratterizzata clinicamente da diarrea cronica e dai tipici sintomi gastroenterici e nutrizionali, 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 e apparati.

Recenti pubblicazioni hanno inoltre segnalato la possibile presenza di "patologie associate" come ad esempio la Fibrosi Cistica, la Sindrome di Down, alcune patologie autoimmuni come l'Artrite Reumatoide, il Diabete Mellito, l'Epatite Cronica autoimmune ed altre più o meno rare.

### Caso clinico:

F.F. di anni 15, affetto da S.di Down, è stato ricoverato in un Reparto Ortopedico per Rachialgia e poi, dopo consulenza pediatrica, trasferito presso la nostra Divisione per accertamenti.

Dalle varie indagini effettuate sono emersi i seguenti elementi :

- 1) Ipocalcemia (5,5 mg%);
- 2) Aumento della Fosfatasi alcalina (494);
- 3) Aumento della OH-Prolina urinaria;
- 4) Aumento della PTH;
- 5) Demineralizzazione ossea (MOC) del 40 %;
- 6) Anemia sideropenica microcitica ipocromica;
- 7) Tempo di Protombina aumentato (49%);
- 8) Transaminasi alte ed invertite;
- 9) AGA positivi (debolmente);
- 10) Presenza di grassi neutri nelle feci;
- 11) Atrofia della mucosa digiunale con infiltrazione linfocitaria;
- 12) Normali dosaggi degli ormoni tiroidei;
- 13) Negativi gli Ac.anti tiroide, fegato, cuore, muscolo, parete gastrica e gli Ac. anti nucleo;
- 14) Normale ecografia della tiroide

Con la dieta senza glutine il quadro clinico è progressivamente migliorato per cui si è formulata la diagnosi di Celiachia.

### Commento :

Ci è sembrato importante segnalare il caso perchè rappresenta una Celiachia "atipica", ad "insorgenza tardiva", "in associazione con Sindrome di Down", ed evocata da una sintomatologia non frequente (Rachialgia).

## SINDROME DI ALAGILLE O DISPLASIA ARTERIOEPATICA. DESCRIZIONE DI UN CASO

Caramia G, Gagliardini R, Ruffini E, Rosini A, Franceschini F

Divisione Pediatria-Neonatologia - Ospedale G. Salesi - Ancona

La sindrome di Alagille (displasia arterioepatica o paucità dei dotti biliari interlobulari sindromica) è una rara forma di colestasi intraepatica precoce associata ad alcune anomalie somatiche tipiche. È stata descritta per la prima volta da Alagille nel 1956; la diagnosi si basa sulle caratteristiche istologiche (paucità dei dotti biliari interlobulari) e cliniche. Alagille descrive due tipi di paucità dei dotti biliari interlobulari che possono presentare colestasi intraepatica: a) il tipo sindromico (più frequente) b) il tipo non sindromico. Il tipo sindromico è generalmente definito da cinque caratteristiche maggiori: 1) colestasi cronica 2) facies caratteristica 3) anomalie cardiache 4) vertebre a farfalla 5) embriotoxon. Il decorso è caratterizzato da episodi persistenti e ricorrenti di colestasi scatenati da banali infezioni respiratorie, specialmente durante il 1° anno di vita. Nel 30% dei bambini, la colestasi è severa nei primi 3 o 4 anni di vita portando a stati di malnutrizione più o meno gravi, poi progressivamente decresce, dopo il 5° anno di vita, e persistono solo segni biochimici. In genere la sopravvivenza alla maggiore età è molto buona, raramente questa condizione conduce a fibrosi epatica importante o ad insufficienza epatica terminale. La prognosi invece dei pazienti con forma non sindromica è molto più severa. Per questi soggetti il trapianto epatico è di conseguenza l'unica soluzione terapeutica valida e va effettuata prima che s'instauri una grave insufficienza epatica.

CASO CLINICO: G.D. è nato da 2<sup>a</sup> gravidanza decorsa regolarmente, parto eutocico a termine, peso alla nascita Kg 3,340, lunghezza cm. 50. All'anamnesi familiare: parenti non consanguinei, una sorella di 7 anni sana, antecedenti familiari negativi. All'età di tre mesi è giunto alla nostra osservazione, l'esame obiettivo all'ingresso mostrava: condizioni generali



discrete ,ittero evidente,pannicolo adiposo scàrsamente rappresentato,peso(Kg 4,750) e lunghezza(cm.56) inferiori al 3°P,circonferenza cranica(cm.40,5) al 50°P,lieve epatomegalia,non splenomegalia,facies particolare con occhi infossati,fronte sporgente,mento piccolo ed appuntito.Ascoltazione cardiaca normale.Gli esami ematologici evidenziavano: bilirubina tot.12,6,bilirubina ind.3,31,SGOT 343,SGPT381, GT356,fosfatasi alc.563, 5-nucleotidasi 34,7,sali biliari 216,6 antitripsina 260 colesterolo 209 trigliceridi 246,ricerche virologiche,markers epatite,screenings metabolici e test del sudore nella norma.Altre indagini strumentali evidenziavano:1)fegato normale per forma e volume,vescicola biliare di dimensioni normali e vie biliari non dilatate(ecografia addominale) 2)stenosi periferica delle arterie polmonari senza ipertensione polmonare(ecocardiogramma) 3) 7-8-9<sup>a</sup> vertebra dorsale" a farfalla"(Rx rachide) 4) piccolo embriotoxon posteriore in OS (esame oftalm.con lampada a fessura).La scintigrafia epatica con B-HIDA non evidenziava nè il disegno delle vie biliari intraepatiche nè il passaggio del mezzo isotopico all'intestino anche dopo 24 ore.Nelle settimane successive aggravandosi ulteriormente l'ittero,i segni biochimici di colestasi e l'arresto di crescita staturoponderale si è proceduto ad eseguire un'agobiopsia epatica per via percutanea,che ha dimostrato una fibrosi moderata con infiltrazione di cellule giganti,sei spazi portalì evidenziavano segni d'ostacolo.Nonostante la presenza di questa istologia epatica poco evocatrice è stata posta diagnosi di Sindrome di Alagille sulla base della clinica e degli esami di laboratorio(presenza dei cinque criteri maggiori).Abbiamo quindi iniziato la seguente terapia:a) acido ursodesossicolico alla dose di 600mg./m<sup>2</sup> b) rifampicina alla dose di 15mg./Kg/die c) vitamine liposolubili D,K,E,A a dosi adeguate.L'associazione UDCA e ri-

fampicina aveva lo scopo di ottenere un miglioramento della funzionalità epatica e della colestasi ed una regressione del prurito, che nel frattempo andava aumentando. Il bambino è stato sottoposto ad un regime dietetico ipercalorico diversificato con apporto di 200 cal/Kg/die a base di idrolisato proteico arricchito con maltodestrine ed olio MCT. Attualmente, all'età di un anno, il bambino presenta sempre un ritardo della crescita staturponderale (inf. 3°P), un miglioramento degli indici di colestasi e del prurito, sono comparsi inoltre xantomi cutanei alle mani (superficie dorsale e palmare) come espressione dell'importante ipercolesterolemia, nel complesso comunque le condizioni generali sono stabili.

Discussione: la sintomatologia sopra descritta e comunque l'ittero del neonato o lattante a bilirubina prevalentemente diretta impone sempre un'attenta diagnosi differenziale. La diagnosi di sindrome di Alagille è prevalentemente clinica ed istologica ed è, secondo noi, importante individuarla precocemente ed escludere con certezza un'atresia delle vie biliari extraepatiche, perché, a differenza di quest'ultima, nella sindrome di Alagille l'intervento chirurgico non è indicato. Nella vasta gamma delle possibili diagnosi differenziali vanno inoltre distinte la colestasi intraepatica progressiva o malattia di Byler (forma letale che però non presenta ipercolesterolemia né anomalie vertebrali e cardiovascolari) e la sindrome di Summerskill o colestasi intraepatica ricorrente (forma benigna in cui il colesterolo e le gammaGT sono normali). Nel nostro caso gli elementi che ci hanno fatto porre diagnosi di paucità duttulare sindromica, malgrado l'istologia epatica poco evocatrice, sono stati i 5 criteri maggiori precedentemente descritti.

In conclusione, come confermato dalla letteratura, anche il nostro paziente, a distanza di

un anno, presenta un andamento clinico relativamente favorevole, anche se gli episodi di recidiva colestatica sono presenti. E' fondamentale comunque, secondo noi, un attento follow up ed un adeguato trattamento adattato ad ogni singolo bambino, in base alla gravità ed alla progressione delle lesioni epatiche e delle malformazioni associate.

#### BIBLIOGRAFIA

Alagille D. Colestasi non chirurgica con alterazioni morfologiche dei dotti biliari intraepatici nel bambino. *Prospettive in Pediatria* 1990;20:119-26.

Assanta N, Villirillo A, et al. La sindrome di Alagille o displasia arterioepatica: in riferimento ad un caso clinico. *Riv Ital Pediatr* 1992;18:94-7.

## A PROPOSITO DI UN CASO DI SINDROME DI LEIGH: NUOVI APPROCCI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI

C. Cotronei, F. Cadario, O.N. Haitink, P. Quaglia, M. Cerutti, \*I. Rabbone, G. Bona

Clinica Pediatrica di Novara, Istituto di Puericoltura -  
\* Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università di Torino

La Sindrome di Leigh o encefalopatia necrotizzante subacuta è una anomalia ereditaria del metabolismo energetico da difetto della piruvato-deidrogenasi. Da un punto di vista biochimico il deficit di PDH è caratterizzato da aumento plasmatico di acido lattico e piruvico e dalla assenza di chetosi. La sintomatologia esordisce prevalentemente tra i 4 mesi e i 2 anni di vita. I primi sintomi comportano ipotonia, atassia, ritardo psicomotorio, anoressia e calo ponderale; sono frequentemente presenti disturbi respiratori quali apnee e polipnee. La malattia evolve in modo sub acuto e a poussés. La prognosi è infausta con decorso variabile.

Riportiamo il caso di D. L., bambina di 18 mesi, che giunge alla nostra osservazione per sospetta malattia celiaca (diarrea cronica con scarso accrescimento ponderale dopo introduzione del glutine). L'esame obiettivo al momento del ricovero evidenziava iposomia armonica ( $P < 3^{\circ}$  centile) con microcefalia ( $cc = 3^{\circ}$  centile), ritardo psicomotorio grave con minor coinvolgimento dell'aspetto relazionale. L'orientamento diagnostico in relazione agli accertamenti all'ingresso permetteva l'esclusione di una patologia gastroenterica (indici di assorbimento adeguati, AGA e AEA assenti), e ci orientava verso una grave patologia neurologica o muscolare per l'importanza dell'ipotonia. L'osservazione della paziente evidenziava inoltre nel corso del ricovero crisi oculogire con assenze fugaci, fini tremori intenzionali alle mani ed esauribilità ed affaticamento nell'assunzione dei pasti. L'elettromiografia nella norma, orientava l'interesse verso un approfondimento neurologico, e le indagini TC ed RM cerebrale evidenziavano netta atrofia soprattutto a livello della sostanza grigia corticale e dei nuclei della base. EEG e visita oculistica risultavano normali. Lo screening dell'amioaciduria e dell'aminoacidemia evidenziavano diminuzione delle concentrazioni di treonina e di istidina. Il cariotipo era 46,XX, inv(9), senza materiale genetico difettivo. L'evoluzione clinica della bambina ha evidenziato scadimento neurologico ulteriore, successivo ad episodi infettivi ed in particolare crisi di apnea e crescente difficoltà ad alimentarsi con esauribilità del riflesso della suzione. Abbiamo valutato i valori dell'acido piruvico e lattico nel siero e nel liquor, risultati elevati (ac.lattico = 4,9 mM/l, ac.piruvico = 162 microM/l, rapporto lattato/piruvato = 30,2). È stato quindi posto il sospetto di Sindrome di Leigh. Il dosaggio della piruvato deidrogenasi su linfociti è risultato nettamente inferiore rispetto ai valori normali per l'età. È stata iniziata terapia con tiamina, biotina, carnitina, acido ascorbico e bicarbonato e prescritta dieta chetogena con scarsa compliance per la crescente difficoltà ad alimentarsi. Per ciò che riguarda la diagnosi sono stati di recente messi a punto alcune tecniche di valutazione dell'attività enzimatica della PDH su fibroblasti (dosaggio diretto, studio genetico-biomolecolare tramite sonde per l'analisi diretta di mutazione del gene codificante, attivazione con GH) e su linfociti. L'approccio terapeutico classico si avvale di una dieta chetogena (65% lipidi, 20% glucidi, 15% protidi) e dell'impiego del dicloroacetato. La segnalazione di un incremento dell'attività del complesso piruvato-deidrogenasi su monociti in cultura con GH (J. Clin. Endocr. Metab. 174, 6: 1258, 1992), ci ha spinto ad intraprendere una terapia con ormone della crescita ricombinante. Attualmente (forse anche per il troppo breve periodo di terapia, alcuni giorni) non si sono osservati miglioramenti dal punto di vista clinico né di laboratorio. Solo un prolungato follow-up potrà fornirci indicazioni su un eventuale effetto positivo di questa terapia nella Sindrome di Leigh.

## IL DIPARTIMENTO MATERNO-INFANTILE

A. Caucci, F.Franceschini\*, G.D'Angelo\*

Ospedale M. Montessori - Chiaravalle

\*Div.Pediatria-Neonatologia Ospedale "G.Salesi" -Ancona

Il Dipartimento è una forma di organizzazione che collega organicamente fra loro unità operative preesistenti od organizzantisi al suo interno, in modo da assicurare il loro razionale e integrato sviluppo ed attività; questi vengono programmati democraticamente con la partecipazione di tutti i lavoratori del dipartimento stesso, secondo le direttive generali delle autorità politiche competenti. Il settore materno-infantile ha come obiettivo essenziale la procreazione responsabile, senza rischi per la madre, di individui che vengono poi assistiti dallo stesso contesto organizzativo fino alla soglia dell'età adulta, in modo che sotto il profilo sanitario si possano inserire nella società in condizioni ottimali. Nel Dipartimento materno-infantile devono quindi confluire la specialità ostetrico-ginecologica e quella pediatrica nella loro globalità: la prima perché non è possibile razionalmente scindere dalla finalità della riproduzione senza rischio il mantenimento della salute dell'apparato riproduttivo, la seconda perché i vari aspetti del regolare svolgimento della fase evolutiva sono così strettamente interdipendenti da non permettere in alcun modo l'avulsione di alcuni fra essi, scollegandoli dal contesto generale. Il dipartimento materno-infantile deve comprendere unitariamente, e con pari livello e dignità, il settore ospedaliero e quello territoriale, che in massima parte si identificano con la struttura istituzionale deputata al settore materno-infantile, il consultorio. Il dipartimento materno-infantile deve quindi essere un organismo ospedaliero-territoriale.

La situazione legislativa italiana prevede la costituzione di dipartimenti nel settore ospedaliero (art.10 del DPR 128 del 17 marzo 1969, art. 17 della legge 833 del 23 dicembre 1978, art. 55 della legge 148 del 18 aprile 1975 e DM 8 novembre 1976) quanto in quello universitario (art.83 della legge 382 dell'11 luglio 1980) quanto congiuntamente (art.2 del DM 8 novembre 1976). Il dipartimento materno-infantile risulta costituito da strutture interne all'Ospedale (divisioni e servizi dei gruppi di discipline ostetrico-ginecologico e pediatrico) e da strutture territoriali (consultori) ed opera il collegamento con la medicina e la pediatria di base. Inoltre, nel suo ambito, si collocano unità aggregate interdipartimentali e, in assenza, collegate con altri settori sanitari. Le strutture ospedaliere e consultoriali operative funzionano come un complesso unitario, articolato in unità operative grosso modo coincidenti con le preesistenti divisioni, servizi che gestiscono tanto nell'ospedale che nel consultorio la quota di assistenza e prevenzione di loro competenza. Unità operative sono stabilite dalle U.S.S.L. su proposta del Comitato di Dipartimento. Con la costituzione del dipartimento il personale medico e non medico precedentemente operante nelle divisioni e servizi afferenti nel dipartimento stesso viene iscritto in una pianta organica unica.

Su proposta del Comitato di dipartimento viene disposta dall'U.S.S.L. la destinazione dello stesso personale allo svolgimento delle attività nelle singole branche dipartimentali, nel rispetto delle funzioni proprie di ciascuna qualifica. con lo stesso meccanismo il Comitato può proporre l'avvicendamento del personale nelle diverse unità operative. Il settore pediatrico di base potrà essere coperto sia dall'equipe del dipartimento sia da pediatri e medici di base in regime di convenzione. Nell'ospedale dovranno avere sede anche ambulatori specialistici che integrano, come centri di secondo livello, l'attività consultoriale. Nel dipartimento possono costituirsi gruppi di lavoro, con finalità assistenziali e/o scientifiche. I gruppi di lavoro debbono essere

promossi o quantomeno approvati dal Comitato; ad essi possono partecipare persone estranee al dipartimento con l'approvazione del Comitato. Una parte degli operatori del dipartimento entrano nella équipe educativa, che sulla base delle decisioni del Comitato cura la gestione delle scuole sanitarie e svolge compiti di educazione sanitaria alla popolazione, nelle scuole, nelle istituzioni del territorio. E' ammessa al Dipartimento una Unità epidemiologica che provvede alla raccolta sistematica e alla elaborazione dei dati risultanti da tutte le attività sanitarie dipartimentali, alla loro trasmissione ai competenti servizi regionali e, se del caso, ad altri centri di ricerca. Al termine di ogni anno solare l'Unità epidemiologica trasmette i risultati delle proprie elaborazioni alla USL che li approva o può chiedere, motivandole, eventuali modifiche o elaborazioni. Ottenuta l'approvazione, tali risultati sono trasmessi alla USL e resi pubblici. Organi del dipartimento materno-infantile sono: l'assemblea, il Comitato di dipartimento, il Coordinatore. L'Assemblea è lo strumento che realizza la partecipazione responsabile degli operatori sanitari alla vita del dipartimento. Essa è composta da tutto il personale medico e non medico del dipartimento, con la partecipazione anche di tutti gli operatori delle unità allegate. Il Comitato del Dipartimento è costituito a norma dell'art. 10 del D.P.R. n. 128 del 27 marzo 1969 ed è integrato, con voto consultivo, da un rappresentante ciascuno dei medici e dei pediatri di base. Il solo Direttore sanitario può essere sostituito da un suo delegato. Il comitato dura circa 5 anni: i membri di diritto ne fanno automaticamente parte contestualmente all'entrata in servizio nel ruolo che conferisce il diritto, mentre allo scadere di ogni anno devono essere indette elezioni suppletive per la sostituzione dei membri elettivi divenuti membri di diritto o che avessero lasciato il Dipartimento o dimissionari. I compiti del comitato sono:

- promuovere l'attività assistenziale, didattica e di ricerca nell'ambito del Dipartimento
- studiare ed attuare gli indirizzi e i programmi dell'U.S.S.L.
- proporre il rinnovo e l'acquisto delle attrezzature, l'utilizzazione delle stesse e dei posti-letto, l'organizzazione del lavoro, gli orari dei servizi, i comandi ed i congedi del personale per motivi di studio e di aggiornamento professionale
- studiare e promuovere forme di coordinamento dell'attività del personale mediante la costituzione di gruppi di studio, la convergenza di competenze polispecialistiche organizzate in lavoro di gruppo e l'intercambiabilità entro i limiti delle diverse competenze, funzioni e qualifiche
- promuovere iniziative di educazione sanitaria ed organizzare le attività dell'équipe educativa
- Il Coordinatore è eletto dal Comitato tra i membri di diritto, a maggioranza semplice dei voti ed a scrutinio segreto; dura in carica un anno ed è rieleggibile; ha i seguenti compiti:
  - curare la corretta realizzazione delle decisioni del Comitato in modo da coordinare tutta l'organizzazione del Dipartimento, specie per quanto riguarda i rapporti e le collaborazioni inter-unità
  - convocare e presiedere le riunioni del Comitato; preparare l'ordine del giorno delle stesse, comunicandolo ai componenti con almeno due giorni lavorativi di anticipo, la tenuta del registro dei verbali
  - rappresentare il Dipartimento nei rapporti con gli altri organi dell'U.S.S.L. e, su incarico di quest'ultima, anche nei riguardi di altri enti esistenti nel Comprensorio ed interessanti l'attività del Dipartimento
  - convocare a presiedere l'Assemblea di Dipartimento
  - indire, alle scadenze indicative, le elezioni per il rinnovo dei componenti elettivi del Comitato, dandone avviso con almeno dieci giorni di anticipo.

Il Dipartimento non ha alcun potere nei riguardi dei servizi di medicina di base (salvo le proprie équipes pediatriche consultoriali di base) ma opera in stretto collegamento con i medici e pediatri di base attraverso i loro rappresentanti del Comitato e formula proposte alla U.S.S.L. che potrà farle proprie emanando disposizioni conformi.

L'unitarietà funzionale dei settori ospedaliero e consultoriale dovrà essere sottoposta a verifica continua da parte degli organi del Dipartimento. Da quanto già esposto si evince che le funzioni del Dipartimento Materno-Infantile sono precipuamente:

- impostare e coordinare le funzioni congiunte di medicina preventiva e di assistenza assegnate ad ogni unità operativa nell'ospedale e sul territorio
- esercitare attività didattica per il settore materno-infantile nelle scuole sanitarie proprie, della U.S.S.L. da cui dipende, o convenzionate
- curare l'educazione sanitaria e sessuale della popolazione nei settori di propria competenza
- impostare e condurre l'attività di ricerca approvata dall'U.S.S.L. in base alle direttive regionali, alle proposte del Dipartimento stesso o per iniziativa autonoma della U.S.S.L.
- contribuire alle attività di medicina preventiva esterne al Dipartimento (ex medicina scolastica, medicina del lavoro, patologia ambientale ecc.)
- attivare, attraverso le Unità aggregate, centri interdipartimentali che affrontino campi della patologia a carattere interdisciplinare.

SEGNALAZIONE DI UN CASO DI MIOPATIA ED EPATOPATIA TRANSITORIE IN CORSO DI INFLUENZA DA VIRUS A.

Gaetti M.T., Taddei G., Carotti G., Vianelli P., Pellegrini L.

Divisione di Pediatria - USL 10 -

CASO CLINICO: E.D., anni 10 e 5/12, peso Kg 32 (50°P), altezza cm 139 (50°P), nata da genitori non consanguinei ed in apparente buona salute, veniva alla nostra osservazione per la comparsa di una sintomatologia dolorosa addominale e mialgie diffuse. Nei giorni precedenti il ricovero aveva presentato febbre elevata (38°-39,8°) e vomito; a domicilio era stata iniziata terapia con ceftriaxone i.m.. All'ingresso le condizioni generali erano discrete; l'E.O. evidenziava ronchi e rantoli a grosse bolle alle basi polmonari bilateralmente; l'addome era trattabile, diffusamente dolente sia spontaneamente che alla palpazione superficiale e profonda, Blumberg positivo, peristalsi presente, modesta epatomegalia, alvo aperto ai gas; P.A. 115/85.

Gli esami ematochimici eseguiti al momento del ricovero dimostravano notevole aumento delle transaminasi (AST=1640 IU/L; ALT=530 IU/L), CPK (=40590 IU/L), CK-MB (=740 IU/L), LDH (=3130 U/L) e aldolasi (16,2 U/L); la glicemia era ai limiti superiori di norma (=134 mg%) e l'esame urine evidenziava microematuria con emazie nel sedimento. Normali risultavano gli indici di flogosi, gli elettroliti, i markers dell'epatite A,B,C, il complesso TORCH, gli anticorpi anti-EBV e le colture (urine, feci, sangue e faringe). Il giorno seguente il ricovero la bambina emetteva urine ipercromiche e la sintomatologia dolorosa addominale si attenuava (obiettività addominale negativa, tranne una modesta epatomegalia), mentre persistevano le mialgie diffuse.

In 3° giornata di degenza, durante l'esecuzione di un prelievo ematico, si assisteva alla comparsa di una crisi di ipertono generalizzato, clonie agli arti superiori, rotazione dei bulbi oculari e spasmo dei muscoli del collo che si risolveva in pochi secondi e senza ripetersi nei giorni successivi. L'EEG eseguito più volte risultava sempre nella norma e l'ECG dimostrava lieve ritardo della conduzione intraventricolare destra, peraltro non più evidenziato ai controlli.

Nei giorni seguenti si assisteva alla scomparsa delle mialgie, alla notevole riduzione dell'epatomegalia ed al ritorno alla normocromia delle urine, mentre la sintomatologia dolorosa addominale, dapprima attenuatasi, ricompariva piuttosto evidente in 13° giornata senza peraltro raggiungere l'indicazione chirurgica. La sua completa scomparsa avveniva solo in 18° giornata.

Gli esami ematochimici, controllati quotidianamente nei primi giorni di degenza, dimostravano valori ancora elevati di AST, ALT, CPK, LDH ed aldolasi che subivano una lieve deflessione solo in 6° giornata per ritornare ai valori normali solo in 15°.

Dalle indagini sierologiche eseguite in 6° e 19° giornata emergevano, come unici dati



di rilievo, l'incremento abbastanza evidente del titolo anticorpale per il virus influenzale tipo A (da 1:8 a 1:64), più modesto per il virus parainfluenzale tipo 2 (da 1:16 a 1:32).

In 9° giornata si eseguiva EMG che, esaminando con agolettrodo il deltoide destro ed i quadricipiti femorali destro e sinistro, dava un reperto nei limiti della norma.

Non abbiamo ritenuto necessario procedere all'esecuzione della biopsia muscolare data l'evoluzione benigna della sintomatologia ed il ritorno alla normalità in breve tempo degli enzimi alterati.

La bambina è stata rivista più volte dopo la dimissione e le sue condizioni generali sono rimaste sempre buone con assenza di mialgie e/o dolori addominali; gli esami ematochimici, ripetutamente controllati, hanno dimostrato la persistente normalità degli enzimi precedentemente alterati.

#### CONCLUSIONI

Da quanto esposto possiamo affermare che nella nostra paziente c'è stato un reale interessamento epatico e muscolare in corso di sindrome influenzale, dimostrato sia dalla sintomatologia clinica che dalla alterazione degli enzimi specifici e confermato dall'evidente sierconversione. Riteniamo inoltre che anche la fugace sintomatologia di ipertono, clonie e spasmi muscolari sia ascrivibile allo stesso quadro di sofferenza muscolare diffusa.

Pertanto crediamo importante sottolineare l'eventualità che in corso di influenza, oltre alle complicanze più frequentemente descritte, si possano anche verificare epato e/o miopatie generalmente a decorso benigno, a risoluzione spontanea e con assenza di reliquati.

RIFLESSIONI PER UNA RAZIONALIZZAZIONE DELL'INTERVENTO TERAPEUTICO  
IN UN SERVIZIO DI RIABILITAZIONE PER L'ETA' EVOLUTIVA.

G. Pastorelli,\* L. Bondi, E. Baiocchi,\* G. Stangoni, M.E. Ceppi

U.O. Pediatria\* Ospedale di Assisi, Servizio di Riabilitazione  
Infantile ULSS Valle Umbra Nord, Assisi.

L'attività del Servizio di Riabilitazione per l'Eta' Evolutiva della ULSS Valle Umbra Nord di Assisi e' stata seguita nel corso di sei anni, dal Gennaio 1987 al Dicembre 1992. L'utenza afferente al Servizio e' rappresentativa della popolazione pediatrica (da 0 a 14 anni) esistente nel Comprensorio che risulta di circa 50.000 abitanti.

Dai dati rilevati negli anni 1987-1988 risulta una prevalenza di patologia necessitante di trattamento fisiokinesiterapico (paralisi infantili, idrocefalo, gravi ritardi dello sviluppo psicomotorio) e un minor numero di ritardi specifici del linguaggio e dell'apprendimento che richiedono un approccio prevalentemente logopedico. Negli anni successivi fino ad oggi, si e' osservato un netto decremento del numero di pazienti affetti da patologie cerebrali lesionali ed un aumento delle richieste di trattamento per bambini che presentano problemi di apprendimento (soprattutto in rapporto all'inserimento scolastico) e per bambini con deficit di sviluppo psicomotorio secondario a quadri congeniti di sindromi note. Questo comporta la necessita' di programmare interventi logopedici e psicologici sempre piu' mirati ed estesi ad un numero crescente di pazienti afferenti al servizio.

Diagnosi precoce ed evoluzione nel tempo dell'iperlipemia: risultati di uno studio epidemiologico.

G. Pastorelli, E. Baiocchi, L. Bondi

Ospedale di Assisi - U.O. di Pediatria e Neonatologia

L'importanza del rilievo precoce delle condizioni di iperlipemia è tuttora fonte di notevoli discussioni e di diverse interpretazioni. Si assiste ad una continua contrapposizione tra chi propone screening di massa e chi invece ricerca mirate sui soggetti a rischio per iperlipemia, con familiarità positiva. Si discute quale sia il momento migliore per attuare le indagini, quali parametri biochimici esaminare nell'ambito dell'assetto lipidico, e quale sia il "range" di normalità. Infine si dibatte sul valore predittivo dei rilievi eseguiti in età neonatale, e sulle misure da attuare ai fini della prevenzione secondaria della patologia aterosclerotica.

Sono stati esaminati tutti i neonati di un intero anno solare presso l'Ospedale di Assisi. Considerando il gruppo dei nati a termine, di peso adeguato per l'età gestazionale (401 soggetti), e assumendo come limiti di normalità il 95°C per la colesterolemia (totale - LDL) e la trigliceridemia, sono stati identificati 30 neonati con valori "patologici" (pari a circa l'8% dell'intera popolazione). La familiarità per iperlipemia è risultata assai elevata (intorno al 70% dei casi).

A cinque anni di distanza dallo screening, sono stati controllati i bambini con valori patologici, eseguendo anche il dosaggio delle apolipoproteine A e B. I dati ottenuti non sempre confermano l'alterazione dell'assetto lipidico riscontrata alla nascita, ma a volte dimostrano modificazioni (in particolare di Apo B -lipoproteina) di significato prognostico ugualmente meritevole di attenzione.

Ai genitori dei bambini con livelli superiori alla norma per la colesterolemia, si forniscono consigli dietetici, secondo le indicazioni del National Cholesterol Education Program ("Step I diet"), programmando controlli annuali della colesterolemia.

INDAGINE MULTICENTRICA SALENTINA SULL'EFFICACIA DELLA MUTANDINA GIO°  
PER LA PREVENZIONE DELLA DISPLASIA CONGENITA DELL'ANCA(DCA).

Corvaglia E., Pepe G., Caggiula F., et al.(Casarano); Ciancio S., Perro  
ne C., Indirli G.(Copertino);Cacciatore S., Caracciolo (Gagliano);Lez-  
zi G.; Falli P.(Galatina);Tamborrino G., et al.(Gallipoli); Del Cuore  
F., Bove A., Longo R.(Lecce); Antonazzo M.(Maglie); Serrati A.M. et al.  
(Nardò), De Franciscis M.G., et al. (Poggiardo); Tarricone P.,et al.  
(San Cesario); Colazzo A.(Scorrano);Ruggeri L., Renisi A., Esposito S.  
(Tricase); Perrone M. e Cataldi L. (Roma).

Nel mese di gennaio 1993 è iniziato uno studio multicentrico collabora-  
tivo tra le divisioni di pediatria della provincia di Lecce, per valu-  
tare l'efficacia di una mutandina semirigida nella prevenzione della  
displasia dell'anca nel neonato.

Sono entrati nello studio tutti i neonati a termine figli di genitori  
originari del Salento(province di Brindisi,Lecce e Taranto), nati nel  
periodo compreso tra il 15 gennaio e il 15 giugno 1993, negli Ospedali  
della provincia di Lecce. I genitori dei neonati sono stati informati,  
da medici e infermieri dei centri nascita, circa le caratteristiche e  
gli scopi dello studio e hanno acconsentito ad applicare al loro bambi-  
no , continuativamente dalla dimissione dal centro neonatale, sopra il  
pannolino a predere, la mutandina Gio°. Questa è stata fornita gratui-  
tamente dalla ditta produttrice per la durata dello Studio.

I dati della storia familiare e personale sono stati accuratamente rac-  
colti in particolare circa l'esistenza di displasia o lussazione conge-  
nita dell'anca, le modalità del parto, i primi atti fisiologici, e i  
risultati dell'esame clinico(m. di Ortolani, m. di Barlow) ed ecografi-  
co dell'anca, e sono stati riportati su scheda cartacea autocalcante  
predisposta per l'utilizzazione informatica.

I bambini venivano sottoposti tra le otto e le dodici settimane di vi-  
ta a un controllo clinico, comprendente la manovra di Ortolani e/o di  
Barlow, in uno degli Ospedali della provincia di Lecce, da un esperto  
pediatra. Generalmente lo stesso pediatra effettuava anche esame eco-  
grafico dell'anca, mentre nell'Ospedale di Casarano questo era effet-  
tuato dallo specialista radiologo.

Nel caso di immaturità fisiologica dell'anca era consigliato l'uso del-  
la mutandina Gio° per un ulteriore periodo di otto settimane, e un suc-  
cessivo controllo ecografico.

Per la valutazione della maturità e di eventuali anomalie dell'anca, è  
stata seguita la classificazione di Graf; il riscontro di una anca di

grado II B o di grado superiore comportava un ovvio trattamento ortopedico del piccolo paziente. Sono entrati nello studio, fino al nove maggio 1993, 1487 neonati, ma è stato fino ad oggi sottoposto al controllo clinico ed ecografico previsto solo un limitato numero di essi, 361, per un totale di n. 722 anche. In 196 neonati non è stata riscontrata alcuna anomalia o immaturità dell'anca; gli altri 155 sono stati invitati a un ulteriore controllo a 8 settimane per immaturità di una o di entrambe le anche.

L'indagine è tuttora in corso, ma, i dati finora raccolti, pur non permettendo conclusioni statisticamente significative, sono indicativi della utilità della mutandina Gio° per la prevenzione della DCA.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Graf R.; Sonographic Diagnosis of the hip Dysplasia and hip Dislocation. In: Congenital Hip Dislocation: Today. Roma, CIC Ed. Internazionali, 1988.
- 2) Lussazione congenita dell'anca: screening o no? Medico e bambino XI (5):39, 1992

...FLIRTANDO CON LA MORTE...

A.M. Briganti, E. Bianchini

Ospedale Civile di Grosseto

Io sono nata a Grosseto il 23/2/1991 a 36 settimane EG., 2300 gr, Apgar al 1'= 8, al 5'= 8: posso dire che subito dopo la mia nascita ho cominciato a flirtare con la morte.

Durante il giorno mi accadeva di respirare regolarmente, ma di notte, nel sonno, il mio respiro andava incontro ad una marcata e progressiva depressione, fino all'apnea. Quante volte mi hanno detto che non dovevo dimenticarmi di respirare, ma il mio respiro diveniva sempre più raro e superficiale, e con l'accentuarsi dell'ipossia e dell'ipercapnia diventavo pallida, cianotica, talora torpida fino a perdere la coscienza; non mi è mai accaduto di avere convulsioni.

Io non volevo essere come la ninfa Ondine; io volevo vivere la mia vita il più a lungo possibile, anche per alleviare il senso di colpa che si era impadronito dei miei genitori, convinti di non avermi fatto nascere bene: per questo, a volte, c'erano delle incomprensioni fra loro; avevano bisogno di ristabilire il loro narcisismo genitoriale; per me questo era molto importante perchè mi ridava i buoni genitori in grado di proteggermi. Reciprocamente vivevamo su un credito d'amore che io avevo fatto loro, io che vivevo in assoluta dipendenza da loro.

Sono stata una sorvegliata speciale nelle mie notti, qualche volta lo sono ancora adesso, se ho qualche problema broncopolmonare. Vi stavo dicendo che sono nata a Grosseto, poi sono stata trasferita alla Neonatologia di Siena. Poi, vista la mia ostinazione a vivere, il prof. Bracci ha programmato ed organizzato perchè mi applicassero gli elettrodi stimolatori, così da respirare regolarmente anche di notte e poter dormire tranquilla. Ho sempre il mio "buchino" tracheale, che serve per attaccarmi ad un respiratore, se necessario, per sfidare ulteriormente la morte. Io ce la sto mettendo tutta per creare dei solidi legami con la vita, per continuare ad essere fiera dei miei genitori, che mi hanno fatto sempre sentire ben attaccata alla vita.

"...il peggio non è la morte, ma la cecità al fatto che tutto nella vita ha la natura del miracolo..." (Henry Miller - Come il colibrì)

A.M. Briganti, E. Bianchini

Ospedali Civile di Grosseto

"Ho già affrontato molte sfide. C'è stato un tempo quando non imparavo niente e tutti pensavano che fossi cretino, mongoloide: non te lo ricordi?"

Assistiamo ad un crescere di interessi per bambini nati malformati o malati cronici che devono convivere per tutto il tempo della loro vita con un corpo che li fa sentire diversi. In questi casi si assiste ad una regressione di tipo simbiotico che ha un carattere intrappolante e senza scampo vuoi per le necessità continue di cure, vuoi perchè quando non c'è la speranza della guarigione, tutto è associato al rischio della morte. Questi bambini subiscono una dipendenza fisica-reale, che rischia di diventare, poi, un modello parassitico, per cui è necessario sviluppare la maggiore autonomia possibile sia sul piano fisico che mentale.

J. piano piano comincia ad interrogarsi su cosa sia accaduto alla sua testa: "Se la mia testa ha una tara od esplose per la rabbia, perchè non mi dici la verità? Se vedi in me qualcosa che non va, qualcosa di strano, sarebbe bene che me lo dicessi."

Doveva essere tremendo provare un tale senso di minaccia: J. aveva bisogno di condividere queste paure per assicurarsi di come stavano veramente le cose. Le sue paure esistevano da tanto tempo, ma non le aveva mai comunicate ad alcuno. Lui è vivamente in contatto con le angosce di morte che riferisce alla sua malformazione. A contatto con le tante circostanze dolorose, J. ha sempre dimostrato una notevole determinazione verso tutto ciò che minaccia il suo organismo, conquistandosi una straordinaria percezione della vita: doveva lottare per conquistarsi la sua autonomia e normalità.

In un sogno J. pensa di andare sui go-kart: "Mamma dice che per me è pericoloso, forse teme che possa scontrarmi e farmi male alla testa, ma io, nel sogno, ci andavo lo stesso."

Comincia a sentirsi pronto a nascere alla vita, comincia a prevedere contrasti con la madre, attua le sue scelte autonomamente, non considerando troppo rischioso per la sua testa guidare il go-kart. Vuole iniziare a pensare a modo suo e sente di potercela fare.

#### Bibliografia

- 1-Bick E. Child analysis today Int.J.Psycho Anal.43 328-332
- 2-Gaddini E.Note sul problema mente corpo.RivPsicoanal 273-29 1981
- 3- Dolto F. Adolescenza Mondadori Milano 1990

## FIGLI BEN PROGETTATI.....E.....MAL NATI

A.M. BRIGANTI

OSPEDALE CIVILE di GROSSETO

" Non siamo stati capaci di fare un figlio sano." Nella quotidianità dell'attività medica ci è accaduto e ci accade di dover contenere situazioni drammatiche quando un figlio desiderato, atteso delude le aspettative genitoriali perchè MAL NATO.

In presenza di questo bebè reale i genitori hanno un processo di regressione, con un ritorno al processo di pensiero primario, dominato dalla scissione, proiezione, ambivalenza ed idealizzazione. Un momento particolarmente importante nella storia naturale della "mammella" è l'incontro fra bebè, genitori e pediatra in esso c'è il tentativo di contatto umano fra realtà medica ed affettivo-familiare.

Un altro momento estremamente importante è quello della diagnosi; quasi sempre la comunicazione iniziale dirompente e carica di angosce rimane incompleta. La grande difficoltà a recepire l'accaduto impedisce anche d'interpretare correttamente i messaggi a contenuto clinico. L'incredulità, la ribellione si confondono con la negazione; poi piano piano comincia il confronto realistico con l'inevitabile realtà.

I vissuti per questi bambini ben progettati e poi mal nati sono così intensi da riflettersi su tutta la famiglia; il trascorrere dei giorni ed il constatare che il bambino cresce e si sviluppa come tutti gli altri attenua le ansie iniziali e alla paura della malformazione, delle sequele neurologiche, subentra il problema della terapia e dei controlli periodici. Occuparsi della malformazione è un modo per alleviare il senso di colpa, per ricucire la ferita narcisistica per aver dato vita ad un figlio non ben nato.

La malformazione è comunque vissuta ambivalentemente perchè limitante, emarginante, e quando si ristabilisce il narcisismo parentale e ricostituisce i buoni genitori che proteggono il loro bambino. L'ingresso alla scuola materna e poi all'elementare riacutizza il problema della "diversità", fa riemergere i dubbi.

La presenza di una figura contenitrice, non giudicante nè critica, restituisce ai genitori la fiducia nelle loro qualità di papà e di mamma, li aiuta a riconoscere i reali bisogni del figlio assolvendo al tempo stesso un'azione di prevenzione della distorsione relazionale sempre presente. Ci sembra importante rispondere ai bisogni reali di questi genitori e dei loro figli per poter migliorare la qualità della vita.

Spetta al pediatra il difficile compito di CONTENITORE, secondo il concetto di BION, quando vive assieme a papà, mamma ed il loro bambino una patologia malformativa.

Bibliografia:

1-Di Cagno L, Ravetto F, 1981: Le malattie croniche e mortali dell'infanzia. L'angoscia di morte. Il Pensiero Scientifico .Roma



## SINDROME DI TURNER: IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI NEONATALE

F. Fracassini, A. D'Errico, L. Caruso, M. Solforati, C.M. Bertoni.

Divisione di Pediatria, Ospedale "S. Salvatore", Pesaro

La diagnosi di Sindrome di Turner (S.T.) viene fatta per lo più in età scolare, quando si rendono evidenti sintomi tipici (pterygium, bassa statura) o in età adolescenziale per la mancata comparsa dei caratteri sessuali secondari o del menarca. Alla nascita possono essere presenti varie ma sfumate alterazioni il cui rilievo dopo attento esame e la cui valutazione d'insieme consente di sospettare la sindrome. Caso clinico: C.D.C. nasce a 38,3 settimane di normale gestazione da T.C. effettuato per inerzia uterina. Peso 2350 gr. (10° p.), lunghezza 45,5 cm. (10°p) L'esame obiettivo mette in evidenza: padiglioni auricolari malformati, cute del collo abbondante, basso impianto posteriore dei capelli, areole mammarie puntiformi e distanti, 4° metatarso del piede dx corto. Nel sospetto di S.T. si procede al prelievo per la mappa cromosomica e si esplorano gli organi interni che possono essere coinvolti nel processo malformativo; in particolare l'Eco-renale permette di evidenziare un grosso rene idronefrotico a destra e l'Eco-cardiaca la presenza di D.I.V. Nei giorni seguenti il quadro clinico si arricchisce: compare soffio cardiaco ed edema del dorso delle mani e dei piedi, mentre la urinocoltura si positivizza per l'E.Coli. Il cariotipo conferma il sospetto diagnostico (45,X0). Controllata l'infezione urinaria con antibiotici, la piccola ha un buon decorso e viene dimessa. All'età di due mesi è sottoposta a intervento di pielo-uretero-plastica dx con successivo buon recupero della funzionalità del rene colpito. A 10 mesi viene corretto il difetto cardiaco. Si sottolinea l'importanza della diagnosi precoce della S.T. per la opportunità di ricercare malformazioni associate ed instaurare la adeguata terapia medica e/o chirurgica prima che intervengano complicazioni aggravanti la funzionalità degli organi interessati

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:

- Turner A.A.: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 23 : 566, 1938.
- Jones K.L.: in *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Sanders C., pag: 74 - 75, 1988.
- Williams D.I., Johnston J.H.: *Paediatric urology*, 2nd Ed, Butterworths, London, 1982.

## DESCRIZIONE DI UN CASO DI TRISOMIA 18

C.M. Bertoni, A. D'Errico, L. Caruso, M. Solforati, F. Fracassini

Divisione di Pediatria, Ospedale "S. Salvatore", Pesaro

La Trisomia 18 (S. di Edwards) è una entità polimorfica diagnosticabile in epoca neonatale, con frequenza di un caso ogni 7000 nascite e prevalenza per il sesso femminile di 4:1. Genotipicamente è una iperplodia a 47 cromosomi per guadagno di un elemento a livello della 18<sup>a</sup> coppia di autosomi. Caso clinico: P.S., femmina, nasce alla 41<sup>a</sup> settimana di gestazione da genitori giovani e sani, mediante T.C. per sofferenza fetale; il peso è di gr. 1980, APGAR 7/8, ed all'esame obiettivo si rilevano i seguenti tratti: microcefalia con dolicocefalia - rime palpebrali orientate con microftalmia - orecchie di aspetto faucesco per padiglioni auricolari ad impianto basso, ruotati all'indietro e con contorno superiore appuntito - microstomia e notevole micrognazia - collo corto con cute lassa - palato ogivale - torace stretto con capezzoli ipoplasici - alle mani 1° metacarpo corto e camptodattilia con accavallamento del 2° dito sul 3° e del 5° sul 4° - piedi "a piccozza" - sindattilia tra 2° e 3° dito - unghie distrofiche - peluria. E' presente soffio sistolico 3/6, ipertono e scarsa reattività agli stimoli. L' E.C.G. mostra marcata deviazione assiale dx per sovraccarico emodinamico del ventricolo dx; l'Ecocardiogramma bidimensionale + Doppler evidenzia modesto ingrandimento del ventricolo dx con ampio difetto perimembranaceo posteriore ad estensione sub-aortica; setto interatriale con sbandieramento a livello della Fossa Ovale e possibile, minima, pervietà del Dotto di Bottallo. Il radiogramma toracico testimonia la presenza di note di iperafflusso, una immagine riferibile ad area di addensamento alla base polmonare dx ed ombra cardiaca di volume medio con punta arrotondata e sollevata. Il cariotipo, effettuato presso il Laboratorio di Citogenetica (Dott.ssa Migliori), Osp. di Ancona, conferma il sospetto diagnostico (47,XX,18+). Decorso clinico: dopo il calo ponderale la bimba ha un lento recupero, le condizioni generali si mantengono soddisfacenti e alla dimissione in 42<sup>a</sup> giornata il peso è di 2000 gr. La bimba, per volere dei genitori, viene trasferita in un centro di Terapia Intensiva dove decederà in 65<sup>a</sup> giornata.

Bibliografia essenziale:

D.W.Smith: "Quadri malformativi riconoscibili nell'uomo"; pag. 18,21; Ed. Piccin, 1989.

**LA SINDROME FETO ALCOOLICA:  
ASPETTI TERATOGENICI E CONTRIBUTO CASISTICO**  
**M Zaffaroni, D. Campra, P. Paniccia, A.C. Cigolotti, G Bona.**

**Università di Torino - Istituto di Puericoltura - Clinica Pediatrica di Novara**

L'etanolo durante lo sviluppo embrio-fetale può determinare una serie di dismorfismi ed anomalie congenite che rappresentano la Sindrome Feto Alcoolica (SFA). Nelle forme complete la SFA caratterizzata tipicamente da: ritardo di crescita, ritardo mentale, dismorfismi peculiari associati (rima palpebrale ridotta, ipertelorismo, epicanto naso piccolo a sella, labbro superiore sottile e filtro ipoplasico, microretrognazia), deficit dell'immunità cellulo-mediata. La SFA può anche presentarsi in forma incompleta, meno grave, in cui tuttavia la microcefalia e ritardo mentale rappresentano i principali segni conseguenti al danno dell'alcool sullo sviluppo del SNC in età embrio-fetale. La grande variabilità fenotipica di SFA dipende da: dose di alcool assunta, epoca della gestazione in cui ha agito la sostanza, durata dell'esposizione, presenza o meno di deficit congenito di alcool deidrogenasi. Altri fattori concausali importanti sono: fattori socio-economici, assunzione concomitante di altre sostanze (droghe, nicotina, caffeina, farmaci), deficit nutrizionali (calorico, proteico, zinco, folati). L'incidenza di SFA completa varia da 0,10% a 0,37% di tutte le gravidanze; per le donne "forti bevitrice" il rischio è del 43%, tuttavia anche il consumo di piccole quantità di alcool durante il primo periodo di gravidanza può provocare danni al nascituro, non è possibile quindi stabilire con certezza la dose che si può assumere senza rischi per il feto. L'etanolo induce profonde modifiche sulla struttura molecolare dell'encefalo a livello delle membrane neuronali e sui sistemi di regolazione dei neurotrasmettitori monoaminergici. L'azione teratogena dell'alcool inibisce il potenziale di crescita cellulare, con numero totale di cellule ridotto rispetto alla norma e danno a livello di tutti gli organi. A livello del SNC l'alcool interferisce inoltre con la moltiplicazione neuronale, la differenziazione, la migrazione dei neuroni e la formazione dei dendriti e delle sinapsi.

La nostra casistica comprende 10 bambini (6 maschi e 4 femmine) nati da madri "forti bevitrice" (2 madri erano tossico-dipendenti di cui una luetica); 7 nati a termine di gestazione e 3 pretermine, tutti piccoli per l'età gestazionale peso < 3°centile (SGA); la circonferenza cranica era ridotta in 8 casi (< 3°centile); una facies caratteristica era presente in 6 casi (radice del naso a sella, labbro superiore corto sottile, filtro lungo ed appiattito, micrognazia, epicanto). Fra le anomalie congenite associate alla SFA sono stati osservati: 2 soggetti con anomalie cardiache; 3 casi con sindattilia e/o clinodattilia e ipoplasia dito e/o unghia mignolo, un bambino è portatore di sinostosi radio-ulnare, in un caso era presente megaurtere congenito bilaterale, un altro presentava criptorchidismo; una bambina presentava microftalmia ed ipoplasia orbitaria monolaterale, altri 2 bambini strabismo convergente. Un ritardo psicomotorio da grave a moderato è stato riscontrato in tutti i casi seguiti a distanza. Per quanto riguarda le condizioni socio-familiari tutti i bambini della presente casistica hanno richiesto intervento dei servizi socio-assistenziali o del Tribunale per i Minorenni: in 7 casi l'alcoolismo materno era associato a problemi di droga o turbe psichiatriche con situazioni di grave carenza affettiva e di abbandono morale e materiale per il bambino per cui fu dichiarato lo stato di adottabilità, in 2 casi i minori sono stati affidati ad un'istituto e mantengono rapporti con la madre, un bambino è in affidamento etero-familiare consensuale.

La sindrome feto alcoolica è una patologia congenita che deve essere sospettata precocemente già in epoca neonatale al fine di programmare un attento follow-up clinico dei bambini affetti per diagnosticare precocemente eventuali anomalie congenite associate e per controllare nel tempo l'evolversi dell' sviluppo neuropsichico. Il riconoscimento precoce dei bambini esposti a situazioni di particolare rischio per carenze familiari permette inoltre di porre in essere misure sociali idonee alla tutela del minore in famiglia o, in caso di impossibile recupero dei genitori, a necessari provvedimenti dell'autorità giudiziaria minorile (affidamento o adozione).

## ANEURISMA GIGANTE DELL'ARTERIA CEREBRALE MEDIA DESTRA IN UN LATTANTE

F. Pauri, U. Pasquini\*, L. Piattella\*\*, I. Papo

Divisione di Neurochirurgia, \*Servizio di Neuroradiologia Ospedale Regionale, \*\* Divisione di Neuropsichiatria Infantile Ospedale Salesi - Ancona

Il 2,5% degli aneurismi intracranici sono diagnosticati in età pediatrica; di questi il 20% sono aneurismi giganti (più di 2.5 cm di diametro). Tale patologia risulta estremamente rara sotto il primo anno di vita.

Gli Autori riportano il caso di un lattante di 6 mesi affetto da aneurisma gigante dell'arteria cerebrale media destra sottoposto ad intervento chirurgico.

Il bambino nasce da parto cesareo per rottura intempestiva delle membrane alla 36esima settimana (peso Kg 2.960) con cianosi per giro lasso di cordone. Subentra grave distress respiratorio che richiede ricovero in Rianimazione e successivamente in Patologia Neonatale.

A 4 mesi comparsa di crisi a tipo spasmo in estensione, non a salve, caratterizzate da brusca abduzione degli arti superiori, estensione degli arti inferiori, fissità dello sguardo, a frequenza pluriquotidiana. Al momento del ricovero presso la Divisione di Neuropsichiatria Infantile sono presenti ipotonia diffusa con sfumato deficit motorio all'arto superiore sinistro e ritardo globale delle tappe maturative. L'EEG evidenzia anomalie lente cuspidali nelle regioni centrali di destra.

La TAC mostra reperto compatibile con aneurisma sacculare gigante della arteria cerebrale media (triforcazione) di destra (Fig. 1).

L'angiografia digitale conferma la presenza dell'aneurisma sacciforme plurilobato in parte trombizzato (Fig 2a, 2b).

A 6 mesi di età viene sottoposto ad intervento neurochirurgico con clip-paggio della sacca aneurismatica e sua resezione. Il decorso post-operatorio è senza complicanze salvo l'accentuazione transitoria della sintomatologia critica attualmente ben controllata con terapia anticongiungente (PB + DPA).

Alla dimissione il bambino presenta discreto miglioramento del quadro psicomotorio.

Viene riportata di seguito l'iconografia del caso clinico.



Fig. 1



Fig. 2a, 2b



Fig. 3

ANDREA V. mesi 6

Fig.1: TAC pre-operatoria

Fig.2a, 2b: Angiografia digitale pre-operatoria: aneurisma gigante saccoforme polilobato della triforcazione silviana destra

Fig. 3: TAC post-operatoria

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1) AMACHER A., DRAKE G.G. (1979) The results of operating upon cerebral aneurysms and angiomas in children and adolescents. I. Cerebral aneurysms. *Child's Brain*: 5: 151-165.

2) LENA G., CHOUX M. (1985) Giant intracranial aneurysms in children 15 years old or under. Case report and literature review. *J. Pediatr. Neurosci.* 1: 84-93.

3) RAIMONDI AJ. (1988) *Pediatric neurosurgery*. Springer, Berlin Heidelberg New York.

4) YASARGIL M.G. (1984) *Microneurosurgery*, vol. 2. Thieme, Stuttgart New York.

SCREENING ECOGRAFICO PRENATALE E NEONATALE DELLE UROPATIE MALFORMATIVE: DATI PRELIMINARI DELL'INDAGINE DEL GRUPPO DI STUDIO DI NEFROLOGIA NEONATALE DEL G.L.N. DELLA S.I.P.

Cataldi L., Perrone M., Ferro-Luzzi M., Rosella V., Salvaggio E.

Ist. Clinica Pediatrica Università Cattolica S. Cuore - Roma -

Riferiamo alcuni dati relativi a tale Indagine, tuttora in corso, da noi proposta fin dal giugno 1992 ai pediatri neonatologi del GLN-S.I.P. Non poche sono le difficoltà riscontrate nella prima fase dell'Indagine. Alcuni quesiti sono relativi a livello assistenziale, al numero delle nascite annue, al numero dei neonati ricoverati in Patologia Neonatale - TIN, agli esami ecografici prenatali e neonatali. Altri riguardano l'eventuale screening per le U.M., il numero e il tipo di malformazioni urinarie diagnosticate, le apparecchiature ecografiche in uso nella struttura sanitaria. Altri riguardano i medici che effettuano gli esami ecografici, i tempi medi di espletamento dell'esame ecografico, e infine dati sugli specialisti che espletano l'assistenza al piccolo paziente dopo l'accertamento della diagnosi di U.M. e sulle strutture mediche e chirurgiche di afferenza, una volta effettuata la diagnosi.

I risultati che riferiamo sono del tutto preliminari, sono stati rilevati ed elaborati dal limitato campione di schede, pervenute tra i circa 1000 questionari anonimi, distribuiti a "random", in occasione di importanti incontri neonatologici e pediatrici nazionali.

Con l'occasione ringraziamo i Colleghi che hanno collaborato all'indagine e confidiamo nella partecipazione di coloro che finora non hanno avuto la possibilità di inviarci i lor dati, dei quali sollecitiamo la cortese collaborazione e riportiamo alcuni dati preliminari meritevoli, a nostro parere di pubblicazione:

- i Centri con maggior numero di nascite hanno inviato dati meno completi rispetto a quelli con minor numero di nati ( $p=0,0064$ ), forse a causa del maggior numero di casi diagnosticati;
- il numero delle diagnosi di U.M. è correlato a livello (I,II,III) del Centro di assistenza, ed è maggiore nei Centri di più elevato livello, anche se il dato non è statisticamente significativo ( $p=0,074$ ).
- Esiste inoltre una correlazione tra il numero delle diagnosi di U.M. effettuate e il numero dei nati per cui un Centro nascita con molte nascite ha più probabilità di avere un maggior numero di diagnosi di U.M. : il dato non risulta statisticamente significativo per l'anno

1990 (  $p= 0,067$ ), ma lo è per l'anno 1991 ( $p=0,04$ ).

Le molte difficoltà ancora oggi esistenti nell'attuazione di una corretta diagnosi ecografica delle U.M. sono spesso motivate da situazioni sanitarie locali che non è facile superare. Un miglioramento assistenziale nelle nostre strutture sanitarie sarà possibile solo grazie alla collaborazione interpersonale al recupero dei valori sociali della solidarietà e dell'umanizzazione nell'assistenza sanitaria.

L'impegno di noi tutti neonatologi deve impedire che un neonato sia dimesso dal reparto maternità con una falsamente rassicurante, ma errata diagnosi di "pielectasia stabilizzata", e che torni di lì a qualche settimana con un rene irrimediabilmente danneggiato, o ormai perduto.

#### Bibliografia essenziale:

Elder JS, Duckett JW: Perinatal urology, in Gillenwater JY et al(eds): Adult and Pediatric Urology, 2nd ed. Mosby St Louis, 1991



# INDICE



- Pag. 5    **PREFAZIONE**
- «    7    Elenco dei presidenti e relatori che hanno partecipato ai congressi:  
"Bambino: Progetto salute"

**LETTURA MAGISTRALE**

- «    13    Developmental aspects on human psycho-biology  
A. RUBINO - G. MAGGIONI

**1ª Sessione**

- «    25    Progetto pertosse (National Institutes of Health-Istituto Superiore di  
Sanità)  
GIANNI BONA
- «    28    Farmacologia clinica: ricerca e implicazioni nella pratica pediatrica  
S. GARATTINI
- «    29    Il pediatra di fronte al neonato con patologia malformativa: aspetti  
diagnostici e assistenziali
- «    32    Over Growth syndromes in neonates and infants  
H.R. WIEDEMANN (KIEL)

**Conferenze**

- «    38    Viral vaccines from polio to AIDS: a brief overview  
DRIK E. TEUWEN, MD and MARC P. DENAYER, MD
- «    44    Early diet and later outcome in premature babies  
ALAN LUCAS

**2ª Sessione**

**TAVOLA ROTONDA**

**Il neonato con insufficienza respiratoria, anossia cerebrale e danno neurologico.**

**Attualità diagnostiche, terapeutiche, prognostiche e assistenza domiciliare**

- «    55    Attualità diagnostiche nel neonato con sofferenza anossico-ischemico-emorragica
- «    58    Insufficienza respiratoria neonatale: nuovi approcci terapeutici  
G. RINALDI
- «    74    La gestione a domicilio delle patologie neonatali in fase cronica  
U. DIMITA - O. DANHAIVE
- «    80    Integration scolaire des nouveaux-nés de poids de naissance  $\leq 1000$  g  
O. de BETHMANN - J.P. RELIER

## Conferenze

- « 82 Sensorialité foetale et relation mere-foetus  
J.P. RELIER
- « 91 Gli anticorpi mono e policlonali umani nella terapia pediatrica  
G. CARAMIA - M. JORINI - P. OSIMANI

## 3ª Sessione

### TAVOLA ROTONDA Evoluzione in Pediatria

- « 103 Le Dislipidemie: quando la prevenzione inizia in età pediatrica. Aspetti diagnostici e terapeutici  
MARIO CALVANI
- « 120 La morte in culla: prospettive per una sorveglianza regionale  
GIULIO BEVILACQUA
- « 125 La medicina (e la vita) nell'ottica immunologica  
G.R. BURGIO
- « 144 Il trasferimento genico come terapia  
LUIGI D. NOTARANGELO - FULVIO PORTA - ALBERGO G. UGAZIO

## COMUNICAZIONI

### 1ª Sessione

#### Bronco-Pneumo-Allergologia

- « 157 Valutazione della durata dell'effetto mucolitico della S-carbossimetilcisteina-lisina in pazienti con fibrosi cistica: studio viscosimetrico  
G. CARAMIA - E. RUFFINI - A. NOBILINI - R. GAGLIARDINI
- « 160 Uso di un idrolisato di caseina e sieroproteine in neonati a rischio atopico  
G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - R. GAGLIARDINI - A. NOBILINI - R. FREDDARA - G. CARAMIA
- « 162 Intolleranza alle proteine del latte: descrizione di un caso clinico con manifestazioni respiratorie  
V.A. CAIULO - G. LACAITA - A. COSMA - G. DI TULLIO - G. TURCO
- « 163 **Diagnostica**  
L'ecografia diuretica in pediatria: tecnica ed indicazioni  
V. BOLLI - M. MISERICORDIA - G. PIERONI - M. PUPILLO - A. RIZZO - G. FABRIZZI
- « 165 Proposta di protocollo diagnostico in anomalie renali complesse  
G. FABRIZZI - V. BOLLI - M. MISERICORDIA - G. PIERONI - M. PUPILLO - A. RIZZO - \*A. MARTINO - \*A. LOMIENTO

- « 167 Diagnostica per immagini e follow up del rene multicistico  
A. RIZZO - V. BOLLI - M. MISERICORDIA - G. PIERONI - M. PUPILLO - G. FABRIZZI
- « 170 Reperti para-fisiologici in ecografia cerebrale  
M. PUPILLO - V. BOLLI - M. MISERICORDIA - G. PIERONI - A. RIZZO - G. FABRIZZI
- « 173 Ematoma epatico ed emoperitoneo nel neonato  
G. PIERONI - V. BOLLI - M. MISERICORDIA - M. PUPILLO - A. RIZZO - G. FABRIZZI
- « 175 Quadri polimorfi di emorragia surrenalica neonatale  
M. MISERICORDIA - V. BOLLI - G. PIERONI - M. PUPILLO - A. RIZZO - G. FABRIZZI
- « 177 Pancreatite acuta e sub-stenosi della vena renale sinistra come causa di dolori addominali: reperti ecografici  
V.A. CAIULO - G. LACAITA - A. COSMA \*C. CRISTOFANO
- « 178 Possibilità diagnostiche offerte dall'ecografia nella diagnosi differenziale delle tumefazioni della regione inguinale  
V.A. CAIULO - G. LACAITA - A. COSMA - G. TURCO - G. DI TULLIO
- Farmacologia**
- « 179 Specialità medicinali e glutine  
M. PUGNALONI - A. POMPILIO
- Infettivologia**
- « 185 Interferone alfa naturale nella terapia della epatite cronica di tipo B nel bambino  
G. CARAMIA - M. VIGNINI - P. OSIMANI - E. RUFFINI - G. D'ANGELO
- « 187 Complicanze della varicella in età pediatrica. Casistica personale  
M. VIGNINI - P. OSIMANI - G. CARAMIA
- « 189 Infezione da CMV nel bambino HIV positivo  
P. OSIMANI - M. VIGNINI - G. CARAMIA
- « 192 Attività in vitro del ceftibuten verso streptococchi beta-emolitici  
P. FRONTINI\* - G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - M. VIGNINI - G. CARAMIA - S. PAOLUCCI\*
- « 193 Io ho contratto l'HIV per trasmissione verticale  
A.M. BRIGANTI - E. BIANCHINI - A.M. CALELLA - B. CAPOCCI
- « 195 Variabilità clinica ed evolutiva delle encefaliti erpetiche in età pediatrica  
L. PIATTELLA - C. CARDINALI - N. ZAMPONI - M.A. TAVONI - L. PORFIRI

- « 197 Malattia di Kawasaki: protocollo nazionale terapeutico e follow up di 155 bambini  
E. PEDRONI - G. CARAMIA - M. CECCARELLI - A. MARTINI - S. MUSUMECI - F. SELLITO - U. SQUARCIA - G. VERTUA - G.R. BURGIO
- « 199 Malattia di Kawasaki: descrizione di un caso clinico  
G. LACAITA - V.A. CAIUOLO - A. COSMA - G. TURCO - G. DI TULLIO
- Nefro-urologia**
- « 200 Doppio distretto pielo ureterale: a proposito di un caso clinico  
V.A. CAIUOLO - \*V. MASSAFRA - A. COSMA - G. LACAITA
- « 201 Il biofeedback minzionale nel trattamento della pseudodissinergia vescico-sfinterica in età pediatrica. Risultati preliminari  
L. PIERMATTEI - M. CECCONI - A. MARTINO\*
- Neonatologia**
- « 203 Insidie diagnostiche in neonatologia: distress respiratorio ed edemi da ipoproteinemia neonatale  
L. LEONE - P.F. IPPOLITI
- « 207 Studio del metabolismo lipidico nei nati sotto peso (LBWI). Ruolo degli acidi grassi essenziali nella dieta. Nota I.  
G. CARAMIA - E. RUFFINI - G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - \*F. FRACASSINI - \*\*M.T. GAETTI
- « 209 Studio del metabolismo lipidico nei nati sotto peso (LBWI). Variazione nella composizione di acidi grassi essenziali e polinsaturi nel latte materno e nelle formule. Nota II.  
G. CARAMIA - E. RUFFINI - G. BRUNELLI - R. FREDDARA - \*G. PERISSI - \*\*L. BONAZZA.
- « 212 Studio del metabolismo lipidico nei nati sotto peso (LBWI). Membrana eritrocitaria: modello di studio delle modificazioni composizionali-strutturali indotte dalla dieta. Nota III.  
\*G. FERRETTI - \*E. NICOLAI - \*E. BERTOLI - E. RUFFINI - M.P. CATALANI - G. CARAMIA
- « 214 Studio del metabolismo lipidico nei nati sotto peso (LBWI). Composizione e fluidità della membrana eritrocitaria: relazione tra allattamento materno o formule. Nota IV.  
G. CARAMIA - \*G. FERRETTI - \*WUYIYONG - \*M. TAUS \*E. BERTOLI - \*E. RUFFINI - \*\*R. VALASINA
- « 218 Studio del metabolismo lipidico nei nati sotto peso (LBWI). Le lipoproteine plasmatiche: relazione tra allattamento materno e formula arricchita. Nota V.  
G. CARAMIA - \*G. FERRETTI - \*A. REFE - \*E. BERTOLI - E. RUFFINI - R. FREDDARA
- « 220 Pretermine di peso molto basso: casistica del "Reparto Immaturi" di Ancona  
G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - R. FREDDARA - L. COMPAGNONI - S. GREGORINI - G. CARAMIA

- « 224 Sindrome di Aicardi: descrizione di un caso diagnosticato alla nascita  
M.P. CATALANI - R. FREDDARA - S. GREGORINI - L. COMPAGNONI - G. BRUNELLI - G. CARAMIA
- « 226 Un raro caso di ipotonia neonatale: la sindrome di Zellweger  
R. FREDDARA - M.P. CATALANI - L. COMPAGNONI - S. GREGORINI - G. BRUNELLI - G. CARAMIA
- « 230 Cardiopatie congenite e disturbi del ritmo nel neonato: esperienza in una divisione pediatrica di 2° livello. Comunicazione.  
P.G. FLORA - G. TEMPORIN
- « 231 "Follow up" nei primi 12 mesi di vita dopo valutazione fetale comportamentale e flussimetrica doppler  
G. PITTALUGA - M. NIGRO - D. TOSONI - F. SCOPESE - D. GAZZOLO - R. CAMORIANO\*
- « 232 Gravidanze plurifetali: prematurità ed assistenza neonatale  
S. TOFANI - M.S. PIGNOTTI - G. CHESSA RICOTTI - P.L. DUVINA
- « 234 Caratteristiche comportamentali e velocimetriche doppler del feto di madre ipertesa  
B. RAVERA - F. SCOPESE - D. GAZZOLO - P.L. BRUSCHETTINI - F. CHIARCOSSI - M. LITUANIA\* - F. SANTI\*
- « 235 "Outcome" perinatale nelle gravidanze complicate da ritardato accrescimento intrauterino  
M. NIGRO - C. PITTALUGA - B. RAVERA - P. VALARAUDI - R. CORTEZ - F. CHIARCOSSI - P.L. BRUSCHETTINI - V. ESPOSITO\*
- « 236 Evoluzione dell'emorragia peri-intraventricolare nei neonati di peso molto basso: nostra esperienza  
G. GALLO - G. MARCIELLO - P. ARENA - R. RITTA - M. RINALDI
- « 238 Alimentazione precoce con formula H.A. in figli di madre con diabete gestazionale  
R. CASTELLINI - D. GUERRINI
- « 241 Intervento riabilitativo e paralisi cerebrali infantili (P.C.I.)  
S. DOMIZIO - P. FONTEBASSO - L. SABATINI - L.A. RAMENGGHI - \*C. ARPINO - \*P. CURATOLO - G. SABATINO
- « 242 Crisi convulsive seriate in età neonatale  
S. DOMIZIO - P. FONTEBASSO - L. SABATINI - L.A. RAMENGGHI - \*A. VERROTTI - G. SABATINO
- « 243 **Neurologia**  
Ohtahara - Encefalopatia epilettica precoce  
A.M. BRIGANTI - E. BIANCHINI - B. CAPOCCI - A.M. CALELLA - S. PIERACCINI

- « 244 La psicopatologia del disturbo ticcoso: contributo clinico  
L. PIATTELLA - L. CENCI - O. PAPA - A. PANZINI
- « 246 Approccio al trauma cranico minore in età pediatrica
- « 246 L. PIATTELLA - C. CARDINALI - N. ZAMPONI, M.A. TAVONI - L. PORFIRI
- « 249 Il trauma cranico grave in età pediatrica: indicatori prognostici della evoluzione a distanza  
L. PIATTELLA - N. ZAMPONI - L. PORFIRI - M.A. TAVONI - C. CARDINALI
- « 253 Sindrome di Down e sindrome di West: frequenza di un'associazione  
A. CARLUCCI - F. SPERA
- Pediatria generale**
- « 254 Ginecomastia monolaterale persistente in epoca prepuberale  
M. CERRUTTI - O.N. HAITINK - V. STANGALINI - C. COTRONEI - \*V. MASTROMAURO - G. BONA
- « 255 Alterazioni immunitarie in bambini con sindrome delle infezioni respiratorie ricorrenti  
P.F. PERRI - A. MERCURI - A. CORNELI
- « 257 Complicanze coronariche tardive dopo intervento di correzione anatomica (Switch) in trasposizione dei grossi vasi  
E. PEDRONI - D. SIDI - L. AURIACOMBE - J.F. PIECHAUD - E. VILLAIN - C. BALDIOLI - S. PERRONE - J. KACHANER.
- « 258 Uso dell'ipnosi in cinesiterapia pediatrica  
O. MERCANTE
- « 260 Necrolisi epidermica tossica (NET): descrizione di un caso clinico  
F. FRANCESCHINI - G. D'ANGELO - M. VIGNINI - P. OSIMANI - M. JORINI - G. CARAMIA
- « 261 MALATTIA CELICA E SINDROME DI DOWN  
G. CARAMIA - A. ROSINI - R. GAGLIARDINI - G. D'ANGELO - M. JORINI
- « 262 Sindrome di Alagille o displasia arterioepatica. Descrizione di un caso  
G. CARAMIA - R. GAGLIARDINI - E. RUFFINI - A. ROSINI - F. FRANCESCHINI
- « 266 A proposito di un caso di sindrome di Leigh: nuovi approcci diagnostici e terapeutici  
C. COTRONEI - F. CADARIO - O.N. HAITINK, P. QUAGLIA - M. CERUTTI - \*I. RABBONE - G. BONA
- « 267 Il dipartimento materno-infantile  
A. CAUCCI - \*F. FRANCESCHINI - \*G. D'ANGELO



- « 270 Segnalazione di un caso di miopatia ed epatopatia transitorie in corso di influenza da virus A.  
M.T. GAETTI - G. TADDEI - G. CAROTTI - P. VIANELLI - L. PELLEGRINI
- « 272 Riflessioni per una razionalizzazione dell'intervento terapeutico in un servizio di riabilitazione per l'età evolutiva  
G. PASTORELLI\* - L. BONDI - E. BAIOCCHI\* - G. STANGONI - M.E. CEPPI
- « 273 Diagnosi precoce ed evoluzione nel tempo dell'iperlipemia: risultati di uno studio epidemiologico  
G. PASTORELLI - E. BAIOCCHI - L. BONDI
- « 274 Indagine multicentrica salentina sull'efficacia della mutandina GIO per la prevenzione della displasia congenita dell'anca (DCA).  
E. CORVAGLIA - G. PEPE - F. CAGGIULA ET AL.

### **Psicologia**

- « 276 ...Flirtando con la morte...  
A.M. BRIGANTI - E. BIANCHINI
- « 277 Continuo a crescere in un corpo disarmonico  
A.M. BRIGANTI - E. BIANCHINI
- « 278 Figli ben progettati... e... mal nati  
A.M. BRIGANTI

### **Sindromi cromosomiche**

- « 279 Sindrome di Turner: importanza della diagnosi neonatale  
F. FRACASSINI - A. D'ERRICO - L. CARUSO - M. SOLFORATI - C.M. BERTONI
- « 280 Descrizione di un caso di trisomia 18  
C.M. BERTONI - A. D'ERRICO - L. CARUSO - M. SOLFORATI - F. FRACASSINI

### **Sindromi malformative**

- « 281 La sindrome feto alcoolica: aspetti teratogenici e contributo casistico  
M. ZAFFARONI - D. CAMPRA - P. PANICCIA - A.C. CIGIOTTI - G. BONA
- « 282 Aneurisma gigante dell'arteria cerebrale media destra in un lattante  
F. PAURI - U. PASQUINI\* - L. PIATTELLA\*\* - I. PAPO
- « 285 Screening ecografico prenatale e neonatale delle uropatie malformative: dati preliminari dell'indagine del gruppo di studio nefrologia neonatale del G.L.N. della S.I.P.  
L. CATALDI - M. PERRONE - M. FERRO-LUZZI - V. ROSELLA - E. SALVAGGIO

Finito di stampare  
nel mese di giugno 1993  
presso la tipografia Emmepiese  
via Isonzo, 200 - Ancona