

ATTI / PROCEEDINGS

Con l'alto patronato del Presidente della Repubblica Italiana

INCONTRI INTERNAZIONALI MULTIDISCIPLINARI SULLO SVILUPPO '95



AZIENDA OSPEDALIERA
«G. SALESI»
OSPEDALE SPECIALIZZATO
MATERNO-INFANTILE
DIVISIONE PEDIATRIA
E NEONATOLOGIA - ANCONA

INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY
MEETINGS ON DEVELOPMENT '95

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA PERINATALE
S.I.P. - GRUPPO DI LAVORO PEDIATRIA OSPEDALIERA
Riunione congiunta

BAMBINO: PROGETTO SALUTE PERINATOLOGIA E PEDIATRIA DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

CHILD: HEALTH PLAN
PERINATOLOGY AND PEDIATRICS FROM RESEARCH TO CLINICAL PRACTICE



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

Ancona (Italy) 16-17 Giugno 1995 - Hotel La Fonte - Portonovo Ancona
a cura di: G.M. CARAMIA

ATTI / PROCEEDINGS

Con l'alto patronato del Presidente della Repubblica Italiana

INCONTRI INTERNAZIONALI MULTIDISCIPLINARI SULLO SVILUPPO '95



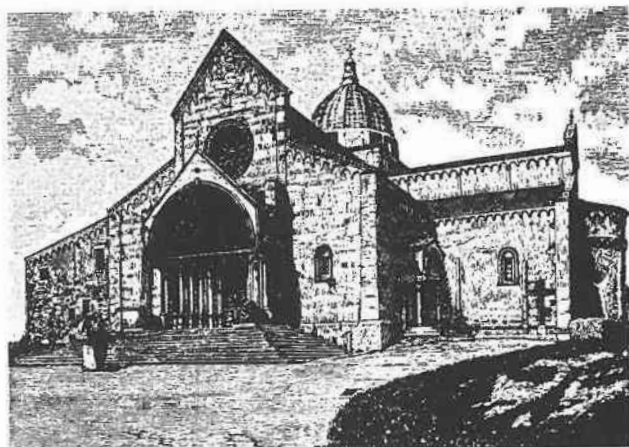
AZIENDA OSPEDALIERA
«G. SALESÌ»
OSPEDALE SPECIALIZZATO
MATERNO-INFANTILE
DIVISIONE PEDIATRIA
E NEONATOLOGIA - ANCONA

INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY
MEETINGS ON DEVELOPMENT '95

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA PERINATALE
S.I.P. - GRUPPO DI LAVORO PEDIATRIA OSPEDALIERA
Riunione congiunta

BAMBINO: PROGETTO SALUTE PERINATOLOGIA E PEDIATRIA DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

CHILD: HEALTH PLAN
PERINATOLOGY AND PEDIATRICS FROM RESEARCH TO CLINICAL PRACTICE



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

Ancona (Italy) 16-17 Giugno 1995 - Hotel La Fonte - Portonovo Ancona

a cura di: G.M. CARAMIA

PATROCINI

Presidente della Repubblica Italiana
Ministero della Sanità
Regione Marche
Provincia di Ancona
Città di Ancona
Società Italiana Pediatria
Soc. Italiana di Pediatria Prevent. e Sociale - Ni-
piologia
Società Italiana di Neonatologia
Società Italiana di Medicina Perinatale
Federazione Italiana Medici Pediatri
Federazione Naz.le e Regionale degli Ordini dei
Medici
Azienda Ospedaliera «G. Salesi» Ancona
Associazione Patronesse «G. Salesi» per l'Assistenza
del Bambino Spedalizzato

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

Ettore Rossi (Berna)

COMITATO ORGANIZZATORE

Presidente

Giuseppe Caramia

Segreteria

Tiziana Brasili

Rita Luciani

Luigi Pietroni

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Giuseppe Caramia

M. Paola Catalani

Gianfranco D'Angelo

Fabrizio Franceschini

Roberta Freddara

Rolando Gagliardini

Stefania Gregorini

Patrizia Osimani

Ermanno Ruffini

Massimo Vignini

Azienda Ospedaliera «G. Salesi»

Ospedale Specializzato Materno-Infantile

Divisione Pediatria Neonatologia

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

La ricerca e il progresso che ne deriva condizionano e governano, con le loro leggi, i nostri comportamenti, la società in cui viviamo e le nostre stesse esistenze.

L'ingegno, il comportamento più corretto e l'impegno determinano così cambiamenti continui.

Linneo affermava che "Natura non facit saltus" intendendo che, gradualmente, tutto è destinato ad evolvere come, nella vita di ciascun individuo, il progredire delle acquisizioni e l'uso dell'intelletto aiutano a crescere e a scoprire il mondo.

Una tale evoluzione si può riscontrare anche nell'atavico desiderio di conservare la salute, di resistere al fato e nella volontà di apprendere i meccanismi che presiedono al funzionamento della macchina biologica umana elementi tutti che hanno da sempre costituito i cardini della ricerca e della scienza medica.

Le conquiste della medicina hanno segnato così l'evoluzione del benessere umano.

Inizialmente i primi cultori della medicina grazie alla attenta osservazione empirica constatarono gli effetti naturalmente positivi esercitati da alcuni tipi di erbe tanto che Galeno nel "De Semplicium Medicamentorum Temperantibus et Facultatibus" elencava 473 "medicamenti" diversi.

Dopo la parentesi rappresentata dalla Scuola Araba che con il termine "Khemeia" e con l'articolo determinativo arabo preposto hanno verosimilmente dato origine ai termini "chimica" e "Alchimia", solo nel 1448 con il Ricettario Fiorentino edito dall'Università degli Speciali inizia la medicina scientifica progredita poi grazie a Morgagni, Spallanzani, Lavoisier quindi a Jenner e successivamente a Pasteur che, estendendo l'intuizione vaccinale Jenneriana ad altre condizioni morbose infettive, entrò nella storia.

Oggi la medicina, avendo assorbito conoscenza, saggezza e riflessioni precedenti, si lancia, grazie alla ricerca e al progresso scientifico-tecnologico, verso un futuro costellato da uomini sani, effi-

cienti, longevi ,sostituibili in ogni loro parte ma anche a costi economici tali da correre il rischio, non proprio remoto, di essere abbandonati o soppressi o, se si preferisce, immolati sull'altare del profitto perché dannosi ad interessi economici e di bilancio.

In tal modo gli aspetti mercantili sembrano proiettati a prevalere sulla finalità primaria della Sanità che è quella di dispensare il Bene Salute, nella sua integrità psico-fisica e sociale, anche a chi non può comprarlo e pagarlo.

Alla doverosa e oculata gestione non vorremmo , anche da noi, introdurre il concetto del puro profitto, del risparmio a tutti i costi.

Il medico ed in particolare il Pediatra, che si prende cura dell' Uomo del domani, dovranno pertanto non solo saper trasferire nella pratica quotidiana quanto di più progredito la ricerca, etica ed intelligente, mette a disposizione, ma anche saper dosare le risorse in modo da non essere mai costretti a scelte contrarie a quella bioetica che ognuno di noi invoca in linea teorica e, tra l'altro, esige in proprio aiuto in caso di bisogno.

Questi Incontri Internazionali "Bambino Progetto Salute" giunti alla 12ª Edizione vogliono condurre, per una branca in rapido divenire quale è la nostra, oltre ad un progresso culturale strettamente collegato alla ricerca, a riflessioni sul modo di essere e di vivere la nostra attività quotidiana.

G.M.Caramia

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

D. ALAGILLE	(Parigi)	E. COHEN	(Milano)
M.A. ALFERIEVA	(Odessa)	D. COLLINA	(Roma)
C. ALU'	(Roma)	V. CONSOLE	(Milano)
G. AMBROSIONI	Bologna)	P. CORNAGLIA	(Genova)
F. ANDRÈ	(Bruxelles)	F. CORONA	(Milano)
M. ASSUMMA	(Roma)	E.V. COSMI	(Perugia)
Y. AUJARD	(Parigi)	I. DAB	(Bruxelles)
S. AURICCHIO	(Napoli)	P. DALLA CASA	(Bologna)
A. BALLABRIGA	(Barcellona)	O. DE BETMAN	(Parigi)
F. BALLI	(Modena)	R. DESNICK	(New York)
E. BARTOLOTTA	(Recanati)	E. DE TONI	(Genova)
D. BASSETTI	(Verona)	C. DI BATTISTA	(Giulianova)
J.A. BELLANTI	(Washington)	A. DI COMITE	(Taranto)
M.A. BELSEY	(Ginevra)	A. DIMITA	(Palermo)
G. BEVILACQUA	(Parma)	G.C. DI RENZO	(Perugia)
G. BIASINI	(Cesena)	P. DURAND	(Genova)
G. BISSON	((Cles)	H. EGBERTS	(Leiden)
C. BO	(Urbino)	F. EKERT	(Bobingen)
A. BOCCAZZI	(Milano)	C. FABRIS	(Torino)
G. BOEHM	(Friedrichsdorf)	G. FABRIZZI	(Ancona)
G. BONA	(Novara)	A. FAZZOLARI NESCI	(Palermo)
R. BRACCI	(Siena)	R. FIOR	(Trieste)
J.BROSTOFF	(Londra)	F. FRACASSINI	(Pesaro)
B. BRUNELLI	(Perugia)	L. FRANCINI	(Fossombrone)
R.G. BURGIO	(Pavia)	D. GABURRO	(Verona)
L. BUSINCO	(Roma)	M.T. GAETTI	(Jesi)
M. CALVANI	(Roma)	R. GALLO	(Bethesda)
A. CAMPELLI	(Genova)	S. GARATTINI	(Milano)
G. CARAMIA	(Ancona)	M.P. GARAVAGLIA	(Novara)
E. CARAPPELLA	(Roma)	G. GARZETTI	(Ancona)
P. CAREDDU	(Milano)	S. GELSOMINI	(Macerata)
D. CASTELLO	(Torino)	C. GIAQUINTO	(Padova)
L. CATALDI	(Roma)	P.L. GIORGI	(Ancona)
A. CAUCCI	(Fermo)	G. GIOVANNELLI	(Parma)
G.B. CAVAZZUTI	(Modena)	M. GIOVANNINI	(Milano)
T. CHAMBERS	(Bristol)	L. GIUFFRÈ	(Palermo)
E. CHELI	(Modena)	A.M. GIUNTA	(Milano)
J. CHERRY	(Los Angeles)	A. GUIDI	(Urbino)
I. CIPOLLONE	(Avezzano)	E. GUZZANTI	(Roma)
V. CIUFFOLOTTI	(Ancona)	H.L. HALLIDAY	(Belfast)
G. CLERICI	(Perugia)	M. HODSON	(Londra)

C. IMPERATO	(Roma)	T. RICCI	(Fano)
L. LASCOLEA	(New York)	G. RINALDI	(Foggia)
V. LAURO	(Perugia)	R. RIPANI	(S.Benedetto T.)
B. LEOCANI	(Ancona)	B. ROBERTSON	(Stoccolma)
M. LOMBARDI	(Fabriano)	F. ROGANTINI	(S. Elpidio M.)
D. LOMIENTO	(Ancona)	C. ROMANINI	(Ancona)
H. LOTTMANN	(Parigi)	G. RONDINI	(Pavia)
A. LUCAS	(Cambridge)	E. ROSSI	(Berna)
F. MACAGNO	(Udine)	A. ROSSOLINI	(Siena)
G. MAGGIONI	(Roma)	F. RUBALTELLI	(Padova)
L.M. McEWEN	(Londra)	A. RUBINO	(Napoli)
A. MARINI	(Milano)	G. SABATINO	(Chieti)
A. MARTINO	(Ancona)	A.B. SABIN	(Washington)
A. MASTRAGOSTINO	(Genova)	G. SALVATORE	(Atessa)
F. MASTRILLI	(Roma)	G.P. SALVIOLI	(Bologna)
E. MEMÈ	(Ancona)	M. SANDRUCCI	(Torino)
S. MENÈ	(Ortona)	C. SANTILLO	(Roma)
G. MENGARDA	(Bolzano)	G. SCALISE	(Ancona)
U. MONTEMAGNO	(Napoli)	M. SEBASTIANI	(Ancona)
M. MORETTI	(Parma)	I. SERAFIN	(Roma)
M. NOIRCLERC	(Marsiglia)	R. SERINGE	(Parigi)
I.P. NORGAARD	(Copenaghen)	G. SERRA	(Genova)
M. ORZALESI	(Roma)	E. SGRECCIA	(Roma)
P. OSIMANI	(Ancona)	G. SPENNATI	(L'Aquila)
A. PACHI	(Roma)	F. TANCREDI	(Napoli)
G. PARISI	(Vasto)	G. TEMPORIN	(Rovigo)
D. PAVESIO	(Torino)	D.E. TEUWEN	(Rixensart)
E. PEDRONI	(Pavia)	G. TITTI	(Ostia)
D. PEDROTTI	(Trento)	P.A. TOVO	(Torino)
M.G. PEISINO	(Torino)	A.G. UGAZIO	(Brescia)
J. PENNOCK	(Londra)	L. VALDISERRI	(Bologna)
V. PENNONI	(Gualdo Tadino)	L. VALENZANO	(Roma)
G. PERISSI	(Senigallia)	C. VECCHI	(Firenze)
L. PERLETTI	(Melegnano)	M. VIETTI RAMUS	(Torino)
F. PERRI	(Tolentino)	M. VIGNALI	(Milano)
L. PIATTELLA	(Ancona)	J.J. VOLPE	(Boston)
P. PIERAGOSTINI	(Tivoli)	W. WHARTON	(Glasgow)
C. PIETROGRANDE	(Milano)	H.R. WIEDEMANN	(Kiel)
C. POTOTSCHINIG	(Busto Arsizio)	J. WILLIAMS	(Londra)
N. PRINCIPI	(Milano)	F. WONG-STAAAL	(San Diego)
G. PUTET	(Lyon)	F. ZACCHELLO	(Padova)
R. RAPPUOLI	(Siena)	D. ZAGURY	(Parigi)
J. RELIER	(Parigi)	R. ZETTERMSTROM	(Stoccolma)
B. REZNIK	(Odessa)	L. ZIINO	(Palermo)
G. REZZA	(Roma)	C. ZORZI	(Padova)

LETTURA MAGISTRALE

Presidenti: **E. Rossi** (Berna)
G. Rondini (Pavia)

Relatore: **J.A. Bellanti** (Washington)
New development in therapeutic use of Cytokines

1^a SESSIONE / 1st SESSION *Progressi in ambito nutrizionale*

Presidenti: **A. Di Comite** (Taranto)
G. Temporin (Rovigo)

Coordinatore: **F. Rubaltelli** (Modena)

M. Giovannini (Milano)
Evoluzione delle formule adattate

G. Putet (Lyon)
Relations entre apports protéique et énergétique et composition corporelle pendant le premier mois de vie chez le prématuré: aspects pratiques.

A. Fazzolari Nesci (Palermo)
Metabolismo degli aminoacidi e sviluppo del sistema nervoso del neonato e del lattante in rapporto alla nutrizione: aspetti pratici.

G. Boehm (Friedrichsdorf)
Influence of neonatal diseases on the capacity of fat and protein digestion.

Discussione

Break

LETTURA MAGISTRALE

Presidenti: **P. Durand** (Genova)
S. Gelsomini (Macerata)

Relatore: **M.A. Belsey** (Geneva)
Orientation of W.H.O. in the field of Pediatric - Perspectives on future activities for the health of children

CONFERENZE

Presidenti: **E. Memè** (Ancona)
G. Rinaldi (Foggia)

Coordinatore: **G. Ambrosioni** (Bologna)

R. Rappuoli (Siena)
Attualità vaccinali e prospettive future

E. Pedroni (Pavia)

Attualità diagnostiche e terapeutiche nella malattia di Kawasaki

Discussione

Comunicazioni

Presidenti: **A. Caucci** (Fermo)

G. Bisson (Cles)

Colazione di lavoro

2^a SESSIONE / 2nd SESSIONE

Comunicazioni

Presidenti: **F. Fracassini** (Pesaro)

P. Ripani (S. Benedetto T.)

Tavola rotonda

Pediatria specialistica e indirizzi pratici

Presidenti: **M. Sebastiani** (Ancona)

L. Perletti (Melegnano)

Coordinatore: **L. Cataldi** (Roma)

L. Valdiserri (Bologna)

Il Pediatra di fronte alla coxalgia

V. Ciuffoletti (Ancona)

Deformità del piede di interesse pediatrico: indirizzi terapeutici

R. Seringe (Parigi)

Le traitement conservateur du pied bot varus equin congenital

Discussione

Break

CONFERENZE

Presidenti: **G. Titti** (Ostia)

T. Ricci (Fano)

Coordinatore: **G. Mengarda** (Bolzano)

La farmacocinetica: utilità nella pratica terapeutica quotidiana

G. Caramia (Ancona)

Introduzione

D. Pavesio (Torino)

Gli Antibiotici

A. Boner (Verona)
I Beta-2 Stimolanti

G. Bona (Novara)
Gli ormoni

Discussione

Comunicazioni

Presidenti: **M.T. Gaetti** (Jesi)
C. Pototschinig (Busto A.)

Chiusura lavori

3ª SESSIONE / rd SESSION

Nuove patologie ed evoluzioni terapeutiche in gravidanza e nel neonato.

Tavola Rotonda

L'Infezione da HIV: Stato dell'arte in Perinatologia e Pediatria

Presidenti: **F. Tancredi** (Napoli)
G. Scalise (Ancona)

Coordinatore: **E. Guzzanti** (Roma)

G. Rezza (Roma)
Aspetti epidemiologici

M. Vignali (Milano)
HIV in gravidanza

N. Principi (Milano)
HIV nel neonato

La situazione in: Emilia Romagna: P. Dalla Casa, B. Guerra (Bologna); Umbria: **G. Clerici, G.C. Di Renzo, V. Lauro** (Perugia); Marche: **G. Caramia, P. Osimani** (Ancona); Lazio: **G. Scarabelli, L. Delle Ghaie, M. Veneto: C. Giaquinto** (Padova)

Discussione

Invited discussant **N. Principi, C. Romanini**

Break

LETTURA MAGISTRALE

Presidenti: **C. Romanini** (Roma)
A. Rossolini (Siena)

R. Gallo (Bethesda)
New approaches to inhibit HIV

INTERVENTI PREORDINATI

F. Wong - Staal (San Diego)

Recent Progress in Gene Therapy for HIV Infection

D. Zagury (Parigi)

Targetting of immune disorders in AIDS treatment

Tavola Rotonda

Patologie su basi immunitarie in medicina perinatale

Presidenti: **G. Garzetti** (Ancona)

B. Leocani (Ancona)

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

A. Pachi (Roma)

Malattie autoimmuni in gravidanza

S. Auricchio (Napoli)

Attualità immunologiche e genetiche della malattia celiaca

U. Montemagno (Napoli)

La malattia celiaca: prospettive diagnostico terapeutiche nella madre, nel feto e nel neonato

Discussione: Invited discussant E.V. Cosmi, F. Rubaltelli, M. Vignali

Pranzo

LETTURA MAGISTRALE

Presidente: E. Rossi
G. Rondini

NEW DEVELOPMENTS IN THERAPEUTIC USE OF CYTOKINES

J.A. BELLANTI
M.D.

The recent massive growth and development of clinical immunology has been enriched by the discovery of a new family of molecules, the cytokines, which consist of various groups of polypeptide mediators involved in the communication network of the cells of the immune system. The cytokines, which play a key role in coordinating and fine tuning immune response(s), have not only provided structures for basic research but also, thanks to the rapid advances in molecular biology and biotechnology, have become available for practical use with a rapidity unparalleled in any other era of science. The speed of discovery, however, has not kept pace with an understanding of their biologic role and has even contributed to confusion. The purpose of this presentation is to provide an overview of the immune system and the current status of the cytokines and their clinical application.

In the 1970s evidence accumulated that some of the active molecules produced by cells of the immune system other than immunoglobulins also were importantly involved in the communication network of intercellular communication. These substances are now generically referred to as cytokines. Cytokines produced by lymphocytes are now referred to as lymphokines, whereas products produced by monocytes or macrophages are referred to as monokines.

There are now recognized at least 15 major classes of interleukins, each affecting a variety of target cells; three major classes of growth factors affecting granulocytes and monocytes; and three major classes of interferons. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), which is involved in inflammation and cachexia, also has been described. Tumor necrosis factor-beta (TNF- β) is produced by T cells and it was formerly known as lymphotoxin due to its cytolytic activity. For

ease of discussion, the cytokines may be grouped according to biologic function(s) into four major categories which include: 1) the interferons, 2) the hematopoietic growth factors, 3) interleukins and immunostimulants, and 4) anti-inflammatory cytokines. It is becoming increasingly clear that a knowledge of these cytokines is assuming great importance in diagnosis and treatment of several immunologically mediated diseases.

From that has been described, it is now possible to illustrate some of the applications of this knowledge concerning cytokines to health and disease. The cytokines have three possible roles. These include their affects on diagnosis, treatment and prevention. The measurement of certain cytokines in body fluids or in serum is now assuming clinical relevance in terms of the diagnosis of certain diseases. For example, the detection of IL-6 in amniotic fluid has had relevance in the diagnosis of certain intrauterine infections. The detection of IL-1, TnF- α , IL-6 and IL-8 now can be measured in the serum in certain types of infectious diseases.

Similarly, the use of cytokines in treatment now are assuming considerable clinical importance. These applications of treatment can be seen in two types of clinical situations: 1) in which there is a deficiency of the production of cytokines as in the newborn or young infant where replacement therapy seems to be quite effective in the treatment of infectious diseases and 2) in certain disorders where overwhelming sepsis seems to lead to an imbalance with sequelae. A third application of the cytokines to the prevention involves the use of cytokines as immunoadjuvants with certain types of vaccines.

1ª SESSIONE - 1st SESSION

Presidenti: **A. Di Comite**
 G. Temporin
Coordinatore: **F. Rubaltelli**

EVOLUZIONE DELLE FORMULE ADATTATE

M. GIOVANNINI - C. AGOSTONI

*Clinica Pediatrica, Istituto di Scienza Biomediche Ospedale San Paolo
Università degli Studi di Milano*

In un momento di diffuso ritorno all'allattamento al seno esclusivo e protratto per almeno quattro mesi, la ulteriore modifica della formule adattate dovrebbe essenzialmente riguardare quei nutrienti che sono stati correlati ad effetti benefici a breve, medio o lungo termine. Come esempi, si possono citare un contenuto proteico minore e più bilanciato per l'effetto a breve termine sul bilancio metabolico, l'utilizzo delle proteine idrolisate per l'effetto a breve-medio termine sullo sviluppo di patologia allergica e l'aggiunta di acidi grassi polinsaturi a lunga catena per lo sviluppo e la maturazione funzionale cerebrale a medio-lungo termine.

Secondo un'altra tendenza, sarebbe invece da auspicare l'introduzione di tutti quegli elementi la cui aggiunta si dimostrasse economicamente ed industrialmente praticabile al solo scopo di avvicinare la composizione delle formule al "golden standard" di riferimento stesso, vale a dire il latte materno. In questo senso, una miriade di molecole complesse, minerali ed elementi-traccia potrebbero essere presi in considerazione.

Sulla base di questi rilievi, è auspicabile una collaborazione stretta fra ricercatori e settore tecnico-industriale per individuare "a priori" quei nutrienti che rispondano congiuntamente alle seguenti caratteristiche:

- presenza nel latte materno;
- effetti sperimentalmente provati su organi e/o funzioni;
- una esperienza clinico-investigativa tale da eliminare dubbi su possibili effetti collaterali nel recipiente e negativi sul valore nutrizionale per variazione delle caratteristiche organolettiche fondamentali;
- isolabilità tecnicamente possibile per poterne permettere l'aggiunta;
- vantaggi nel recipiente che controbilancino lo sforzo tecnico e l'aggravio economico imposto dalla loro eventuale aggiunta.

Le modifiche delle formule che negli ultimi anni sono state apportate relativamente ai macronutrienti (abbassamento della quota proteica in studi clinici, introduzione di formule a base di proteine idrolisate a scopo preventivo, modifica della quota lipidica con immissione di colesterolo e acidi grassi a lunga catena) sono sotto attiva investigazione relativamente ai possibili effetti sullo sviluppo sia antropometrico che funzionale, e sulla comparsa di sintomatologie specifiche. Altri cambiamenti (es. introduzione di selenio, nucleotidi, fattori

bifidogeni, modifiche quali-quantitative del rapporto calcio-fosforo) si preannunciano imminenti, ma senza spesso una disponibilità di dati ancora sufficiente a supportarne un razionale basato sull'osservazione causa-effetto. Peraltro, la ricerca relativa a tale razionale non poteva dirsi completa anche al momento dell'introduzione in alcune formule dei già citati cambiamenti relativi ai macronutrienti (proteine e lipidi).

In conclusione, la semplice ragione compositiva di avvicinare il più possibile la composizione delle formule al latte materno senza un adeguato supporto scientifico, non sembra oggi sempre percorribile in considerazione dei costi e dell'impegno tecnico spesso sottesi a tale tipo di intervento. D'altra parte, osservazioni sempre più frequenti indicano un outcome migliore per gli allattati esclusivamente al seno anche per periodi limitati di tempo. Sembrerebbe quindi utile concentrare gli sforzi verso una modifica ulteriore delle formule in particolare per le prime settimane di vita post-natale.

METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI E SVILUPPO DEL SISTEMA NERVOSO DEL NEONATO E DEL LATTANTE IN RAPPORTO ALLA NUTRIZIONE: ASPETTI PRATICI

A. FAZZOLARI NESCI

Cattedra di Neonatologia. Università degli Studi Di Palermo

Negli ultimi dieci anni numerosi autorevoli Ricercatori hanno posto il "focus" della loro attenzione sulla possibile influenza che una maggiore o minore concentrazione plasmatica di alcuni aminoacidi nella dieta, considerati neurotrasmettitori o precursori di amine fisiologiche possa esercitare sul sistema nervoso centrale e periferico del neonato e del lattante nel suo divenire. Una migliore conoscenza dell'organizzazione anatomica e strutturale del cervello e della fisiologia e neurofarmacologia dei gangli della base ha apportato un contributo notevole per poter capire i distinti circuiti che legano i nuclei della base (sostanza nigra, striato, globus pallidus, nucleo subtalamico) al talamo e al lobo frontale. I nuclei della base, è noto, contengono aree specifiche di neurotrasmettitori che portano input diversi sotto l'azione di diversi meccanismi neurochimici di controllo.

I classici neurotrasmettitori GABA, acido glutammico e acido aspartico, sono rispettivamente i probabili modulatori inibitori ed eccitatori responsabili della trasmissione sinaptica per la maggior parte dei neuroni nel Sistema Nervoso dell'Uomo.

È noto che gli aminoacidi che entrano nelle cellule nervose sono rapidamente utilizzati per la sintesi proteica. I principali siti di questa sintesi nel tessuto cerebrale sono i ribosomi citoplasmatici del corpo della cellula e i mitocondri. Tuttavia, è stato notato un continuo turnover delle proteine nei nervi periferici e la loro quantità dipende dalla velocità del trasporto nell'assone. È noto come la velocità della sintesi proteica è più alta in un organismo durante lo sviluppo e diminuisce quando raggiunge l'età dell'adulto.

Il movimento degli aminoacidi nella doppia direzione di entrata e uscita dalla cellula dipende non solo dalle diverse regioni cerebrali considerate, ma anche nella stessa regione dal tipo di cellula considerata: neurone, cellule della glia, nuclei del cervelletto etc. Queste variazioni di azione sono attribuite alla capacità da parte della barriera ematoencefalica di far passare o no determinate sostanze, utilizzando non solo le sue differenti membrane anatomiche (endotelio basale, membrana basale, processi gliali) ma anche meccanismi di trasporto attivo, sodio dipendenti.

Più del 75% degli AA liberi nel cervello è formato da aspartato, glutammato,

e dai suoi derivati: N-acetil-aspartato, glutammina, glutatione e GABA.

La taurina è presente in grande quantità nel cervello del neonato e del lattante rispetto a quello dell'adulto. Il bulbo olfattivo ed il nervo ottico, le regioni corticali ed il cervelletto ne contengono più del midollo spinale, ma in tutte le regioni comincia a diminuire dopo la nascita. La dieta materna durante la gravidanza e durante l'allattamento influenza sia la quantità che la qualità degli aminoacidi totali sia la concentrazione plasmatica della taurina nel feto e nel lattante.

Il GABA formato dalla decarbossilazione del glutammato è presente nell'ipotalamo, nel ponte, nel midollo allungato, nello striato e meno nell'ippocampo e nel midollo spinale.

È noto che la glicina gioca un ruolo importante come neurotrasmettitore inibitore nel midollo spinale dove la glicina ed i recettori per la glicina sono stati messi in evidenza per mezzo dei metodi istochimici, biochimici ed al microscopio elettronico. La glicina è coinvolta nelle strutture soprassinali per la trasmissione sinaptica, in particolare nella corteccia cerebrale. Nell'adulto sono stati anche messi in evidenza recettori per la glicina nei neuroni piramidali e nei loro derivati apicali.

Il fondamentale ruolo del glutammato nel metabolismo cerebrale deriva in parte dalle sue numerose interazioni con il ciclo degli acidi tricarbossilici. Dopo somministrazione in vivo di glucosio marcato con ^{14}C , circa l'80% della radioattività trovata negli aminoacidi liberi nel cervello appare in aspartato, N-acetil-aspartato, glutammato e glutammina.

È ben noto come la malnutrizione induca cambiamenti nei costituenti biochimici del cervello, specialmente nel periodo prenatale e nei primi periodi della vita postnatale.

Il periodo maggiormente attivo per la proliferazione dei neuroni nell'uomo è quello prenatale, ma i processi dello sviluppo della glia, la mielinizzazione e la maturazione biochimica nel Sistema Nervoso Centrale continuano nel periodo perinatale, sebbene siano quasi completi alla nascita. Di certo gli effetti della malnutrizione nel bambino pretermine hanno conseguenze molto più gravi che non in quello a termine.

Serotonina, catecolamine (dopamina, norepinefrina ed epinefrina), acetilcolina sono amine solubili in acqua con basso peso molecolare. Le molecole sono sintetizzate per via enzimatica a livello dei neuroni, da precursori specifici che non possono essere sintetizzati "ex novo" ma che sono resi disponibili via sistema circolatorio. I precursori triptofano, tirosina e colina, rispettivamente, vengono trasformati tutti sotto l'azione dell'enzima corrispondente nel proprio prodotto finale neurotrasmettitore. Soltanto la glicina ed il glutammato possiedono già in se stessi l'attività di neurotrasmettitore. È già stato abbastanza documentato come la velocità a cui i neuroni sintetizzano i

neurotrasmettitori dipende dalla concentrazione del proprio precursore nel cervello e pertanto risulta essere dipendente dalla concentrazione presente nella dieta. Gli enzimi responsabili per la loro trasformazione sono la triptofano-idrossilasi per la serotonina, la tirosina-idrossilasi per le catecolamine, e l'acetiltransferasi per l'acetilcolina; anche questi enzimi possono essere alterati nella malnutrizione proteica.

Neurotrasmettitori e neuroormoni sono responsabili della corretta funzione dei processi omeostatici che controllano virtualmente tutti gli eventi fisiologici a tutti i livelli di organizzazione nervosa.

A parte gli effetti sul cervello di una severa malnutrizione nella prima infanzia, descritta in termini di Kwashiorkor e marasma, che sono particolarmente evidenti nei paesi in via di sviluppo, ci sono altre deficienze calorico-proteiche più o meno evidenti nel periodo prenatale e postnatale che sono tuttavia responsabili di difetti a livello di Sistema Nervoso Centrale e della sua maturazione biochimica.

In qualche caso la carenza può essere data tutta o in parte da una insufficiente o eccessivo apporto di uno o più nutrienti che alterando la regolare omeostasi biochimica, risulta in una possibile carenza calorico-proteica di per sé. Se la malnutrizione avviene nel periodo prenatale e tanto più precoce, le conseguenze in termini di contenuto di DNA, RNA, numero di cellule e mielinizzazione sono eventi disastrosi. La situazione persiste anche se, dopo, una adeguata quantità di nutrienti viene somministrata.

I nostri studi tendono a mettere in evidenza il rapporto tra Metabolismo degli aminoacidi e sviluppo del Sistema Nervoso in due momenti diversi della vita: quella intrauterina del feto e quella postnatale, prendendo in considerazione variabili quali: alimentazione materna in gravidanza e durante l'allattamento, età gestazionale del feto e peso alla nascita, alimentazione con latte materno o latte in formula adattato. Sono stati determinati quindi da una parte i valori dei principali AA neurotrasmettitori sul plasma del sangue funicolare in neonati di varia età gestazionale e peso, e con vari tipi di patologia materna quali diabete e gestosi, e sono state riscontrate differenze significative fra i vari gruppi di neonati.

D'altra parte sono stati studiati i profili degli stessi AA nei primi mesi di vita in rapporto a diversi tipi di alimentazione con vari tipi di formula e di supplementazione di alcuni AA, rispetto all'alimentazione al seno.

In sintesi i principali risultati sono stati i seguenti:

1) La concentrazione plasmatica degli AA neurotrasmettitori riscontrata sul cordone ombelicale di neonati a differente età gestazionale aumenta con l'età gestazionale (a riprova della differente maturità di organo).

2) La concentrazione di AA plasmatici è più alta nei neonati HGA rispetto agli SGA o AGA.

3) I neonati da Madre con Gestosi o Diabete hanno valori di AA neurotrasmettitori alterati rispecchiando un alterato rapporto metabolico ed alimentare materno-fetale.

4) La supplementazione della taurina nel latte in formula adattato è associata a valori plasmatici degli AA complessivamente più simili a quelli che si ritrovano nei bambini allattati al seno, ma sembra che determini un abbassamento dell'acido glutammico e di altri AA neutri, forse come conseguenza di una stimolazione nella sintesi proteica.

5) La supplementazione di triptofano nel latte in formula adattato fa sì che i valori plasmatici del triptofano del bambino alimentato con tale formula raggiungano valori paragonabili a quelli riscontrati nel bambino allattato al seno; ma si associa anche a più elevate concentrazioni plasmatiche dell'acido glutammico e dell'acido aspartico, forse attraverso meccanismi di competizione a livello di trasporto.

Sulla base di quanto detto sopra, e della conoscenza già acquisita in letteratura, ed in parte anche della nostra esperienza, ci sembra importante sottolineare che:

1) L'alimentazione materna in gravidanza e durante l'allattamento da una parte ed il tipo di alimentazione del neonato dall'altra, certamente condizionano differenti profili del metabolismo aminoacidico, che in casi estremi sono correlati a patologie ben note quali il Kwashiorkor e il marasma dei paesi in via di sviluppo, ma il cui significato nell'ambito di quella che in genere è considerata una alimentazione fisiologica, ma non necessariamente equilibrata, resta ancora da determinare.

2) Sia un apporto carente, sia eccessivo di alcuni AA della dieta possono comportare significative differenze nell'equilibrio generale del metabolismo degli aminoacidi e quindi nei rispettivi valori plasmatici.

3) Esiste certamente una correlazione specifica tra valori plasmatici degli aminoacidi e i valori degli stessi all'interno del S.N.C. Tale correlazione non sempre è lineare ma è spesso condizionata da complesse interazioni a livello del trasporto della barriera ematoencefalica e/o del metabolismo intracerebrale.

4) In assenza di conoscenze più precise l'alimentazione al seno deve rimanere lo standard di riferimento per il migliore apporto equilibrato dei nutrienti nel latte in formula adattato allo scopo di assicurare un adeguato sviluppo non solo in termini di accrescimento staturale-ponderale, ma soprattutto di equilibrato sviluppo del S.N.C. e delle sue funzioni.

CONFERENZE

Presidenti: E. Memè - G. Rinaldi

Coordinatore: G. Ambrosioni

ATTUALITA' VACCINALI E PROSPETTIVE FUTURE CONSEQUENTI ALLA INTRODUZIONE DI VACCINI ANTI-PERTOSSE ACELLULARI

RINO RAPPUOLI

Biocine S.p.A. - Via Fiorentina, 1 - 53100 Siena

Introduzione

La registrazione, da parte del Ministero della Sanità, di un vaccino anti-pertosse acellulare monovalente, Acelluvax® prodotto dalla Biocine SpA mediante tecniche di ingegneria genetica, ha messo a disposizione della classe medica un presidio da tempo necessario per la immunizzazione attiva contro la pertosse. Questa grave malattia dell'infanzia che in Italia colpisce da un minimo di circa 130.000 fino ad un massimo di circa 350.000 bambini all'anno (1), fino al 1993, poteva essere prevenuta solo vaccinando con il vaccino tradizionale a cellule intere, normalmente associato ai tossoidi tetanico e difterico (vaccino trivalente).

Nelle prossime pagine verrà fatta una storia delle vaccinazioni contro la pertosse. Mettendo in evidenza gli indiscutibili vantaggi che i vaccini acellulari ed in particolare modo quello derivato da ingegneria genetica, hanno rispetto alle vaccinazioni tradizionali.

I vaccini cellulari

Composizione ed efficacia

I vaccini cellulari contro la pertosse sono costituiti da cellule di *Bordetella pertussis* che vengono uccise, in alcuni casi stabilizzate con formaldeide e quindi

trattate con calore per eliminare la tossina dermonecrotica. Questo trattamento lascia inalterata la tossina della pertosse che è presente in tutti i lotti di vaccino ed il lipopolisaccaride che è la ben nota endotossina batterica responsabile di infiammazione e shock.

L'uso dei vaccini cellulari iniziato negli anni quaranta ha portato ad un rapido controllo della pertosse in quei paesi dove la vaccinazione di massa è stata effettuata senza interruzioni. La efficacia reale del vaccino non è mai stata misurata con i metodi stringenti che vengono richiesti oggi e pertanto i numeri che possono essere trovati in letteratura che riportano valori variabili da 0% a 59% a 100% (2) hanno un valore solo indicativo. Di sicuro possiamo concludere che il vaccino cellulare, se utilizzato in larga scala, può controllare bene la malattia grave, nei primi anni di vita, cioè quando questa è più pericolosa. Altrettanto sicuramente possiamo concludere che la efficacia del vaccino cellulare non è del 100% e diminuisce nel tempo dopo la ultima dose. Casi di pertosse in bambini vaccinati sono noti a tutti, tuttavia recentemente si sta prendendo coscienza sempre maggiore di un fenomeno finora passato inosservato: a partire dal sesto anno di età, man mano che ci si allontana dalla ultima dose di vaccino, la pertosse diventa molto frequente in forma di tosse parossistica della durata di tre, quattro settimane. Questa forma di pertosse, benché non grave come quella che si può avere nei primi mesi di vita, è molto fastidiosa e rappresenta il vero serbatoio di *Bordetella pertussis*. In seguito a queste osservazioni, è probabile che in Francia venga raccomandata una vaccinazione di richiamo a sei anni (con vaccino acellulare), per eliminare i numerosi casi osservati nella fascia di età tra i sei e i dieci anni.

L'esempio più eclatante della relativa efficacia del vaccino cellulare sono gli Stati Uniti, dove la vaccinazione di massa ha ridotto i casi di pertosse da oltre 300.000 per anno nell'epoca prevaccinale a circa 3000 casi riportati nel 1991. Tuttavia la malattia non è stata debellata ed anche nel 1993 sono stati già riportati nella sola Cincinnati ben 315 casi di pertosse in una sola comunità di persone completamente vaccinate. Osservazioni simili erano già state fatte nel 1992 quando a Boston erano stati descritti 214 casi di pertosse in adolescenti in sole due scuole (3).

Effetti collaterali

Il problema principale del vaccino cellulare sono gli effetti collaterali che ne hanno abolito l'uso (come per esempio in Svezia ed in Giappone) oppure ne hanno ridotto l'uso a valori insignificanti (come in Italia, in Germania e in Inghilterra negli anni 70-80) o che hanno costretto le ditte produttrici di vaccini ad uscire dal mercato a causa degli altissimi costi da pagare per il risarcimento dei danni come negli Stati Uniti. Gli effetti collaterali al vaccino sono di due tipi: gravi e non gravi. Quelli non gravi, sono: febbre oltre i 38°C che può variare da 15 a 70% dei

casi; pianto persistente; arrossamento, dolore, gonfiore ecc. La loro presenza è ben nota a tutti e fuori da ogni discussione. La variabilità della loro frequenza dipende dai diversi criteri usati nella loro valutazione, ma soprattutto dalla variabilità dei vaccini cellulari usati. Infatti la quantità di lipopolisaccaride e tossina della pertosse presenti nel vaccino variano a seconda del metodo usato per inattivare i batteri, e del numero dei batteri presenti nella formulazione finale. Negli ultimi tempi, un maggior rigore nella standardizzazione della produzione di vaccini cellulari sembra aver ridotto un po' ma non eliminato, la frequenza degli effetti collaterali non gravi.

Gli effetti collaterali gravi sono eventi rari, di danni neurologici e morte che sono stati riportati, con una frequenza da uno su 100.000 a uno su 300.000. Data la loro estrema rarità, una prova incontrovertibile della loro reale esistenza è statisticamente impossibile e pertanto essi vengono dati per veri o per falsi dagli esperti a seconda della scuola di pensiero del momento. Negli ultimi 20 anni la loro presenza veniva data per assolutamente certa. Questo ha causato una riduzione drammatica della accettabilità della vaccinazione che ha posto dei grossi problemi sociosanitari a molti paesi. Di conseguenza la opinione su questi effetti collaterali è cambiata ed oggi la maggior parte degli esperti tende a credere che essi non siano dovuti alla somministrazione del vaccino. Rimane tuttavia incontrovertibile l'associazione tra vaccinazione e encefalopatia acuta, shock, anafilassi e pianto persistente. Rimane il dubbio se sono queste le cause di un susseguente danno neurologico.

Scientificamente si può solo dire che tali eventi sono possibili e che se esistono sono probabilmente dovuti alla tossina della pertosse che è presente in tutti i vaccini cellulari. Infatti esiste un modello nel topo in cui il vaccino cellulare (e anche la tossina della pertosse purificata) potenzia una reazione di anafilassi normalmente innocua causando la morte del topo con sindromi nervose simili a quelle descritte nei bambini. Non è impensabile che in casi molto rari, un bambino abbia per cause estranee alla vaccinazione una banale reazione allergica o una reazione anafilattica normalmente innocua che, potenziata dalla tossina della pertosse presente nel vaccino scatena danni neurologici seri o morte. Se questa ipotesi è vera, tali reazioni saranno sicuramente assenti nei vaccini acellulari, soprattutto in quelli in cui la tossicità della tossina della pertosse è stata eliminata in modo permanente tramite ingegneria genetica.

I vaccini acellulari.

Composizione ed efficacia

I vaccini acellulari, nati per eliminare il problema degli effetti collaterali del vaccino cellulare, hanno origine in Giappone nella metà degli anni settanta, quando Yugi e Hiroko Sato scoprirono che nel supernatante di coltura di Bordetella pertussis erano presenti soprattutto due molecole, la tossina della

pertosse (PT) e la emoagglutinina filamentosa (FHA) che, parzialmente purificate e opportunamente detossificate potevano indurre una immunità protettiva contro la pertosse. In particolare la tossina induce una protezione contro i sintomi clinici della malattia, mentre la FHA induce una immunità che interferisce con la infezione del batterio. Il vaccino giapponese fu soggetto ad una serie di prove cliniche di efficacia che hanno consistentemente mostrato che il vaccino acellulare protegge molto bene dalla malattia. Le prove cliniche effettuate sono molte, con vaccini acellulari a diversa composizione ed in bambini di età eterogenea (alcuni studi in bambini di due mesi, altri in bambini di due anni), per cui una omogenea interpretazione dei dati è abbastanza difficile. Tuttavia, per chi ha la pazienza di studiarsi i numerosi reports dei giapponesi, il risultato è chiaro ed incontrovertibile: i vaccini acellulari proteggono con una efficacia del 90-95%, dalla malattia grave con tosse parossistica di durata superiore a tre settimane, mentre l'efficacia si riduce a circa 80% se vengono considerati anche i casi atipici di tosse non parossistica e di durata limitata.

La maggior parte degli studi sono stati effettuati in famiglie con più figli, alcuni vaccinati ed altri no che sono stati esposti alla infezione. Inevitabilmente, i bambini non vaccinati hanno preso la pertosse con una altissima frequenza (circa 75-80%), mentre quelli vaccinati hanno avuto la malattia solo in rarissimi casi. Tra gli studi più significativi ricordiamo quello di Sato (4) con l'esposizione di 36 bambini vaccinati con il vaccino acellulare, 56 vaccinati con il vaccino cellulare e 58 bambini non vaccinati, ed una efficacia dell'89% per il vaccino acellulare e dell'86% per quello cellulare; quello di Mortimer (5) con 62 bambini vaccinati e 62 bambini non vaccinati ed una efficacia del 98% dalla malattia tipica e dell'81%, comprendendo anche i casi atipici; lo studio di Kato (6) che riporta l'esposizione di 27 bambini vaccinati e 29 bambini non vaccinati ed una efficacia del 93,7%; lo studio di Isomura (7) che riporta l'esposizione di 56 bambini non vaccinati e 80 bambini vaccinati, con una efficacia del 95%; infine lo studio di Ohkuni (8) che riporta una efficacia del 94,8%, in uno studio che coinvolge tre zone diverse del Giappone. Questi studi di esposizione diretta alla malattia, che sono tra gli studi più severi a cui si può sottoporre un vaccino, non lasciano ombra di dubbio sulla capacità dei vaccini acellulari di proteggere dalla malattia.

Una notevole confusione a questo scenario è stata aggiunta dallo studio organizzato in Svezia nel 1986 (9). Tale studio coinvolse la immunizzazione subottimale (vennero usate solo due dosi di vaccino, invece delle tre normalmente raccomandate) di 1428 bambini immunizzati con un vaccino contenente solo PT, 1419 bambini vaccinati con un vaccino contenente PT e FHA e 954 bambini inoculati con placebo, ed il loro monitoraggio per 15 mesi. Alla fine dello studio i risultati furono ritenuti scoraggianti: i due vaccini avevano una efficacia di 80 e 79%, rispettivamente contro la malattia conclamata con tosse di trenta giorni, mentre la efficacia scendeva a 54 e 60% rispettivamente se si considerava come

criterio la tosse senza parossismo confermata dall'isolamento del batterio. L'osservazione degli stessi bambini negli anni successivi al periodo iniziale di sorveglianza, ha mostrato che i bambini del gruppo placebo continuano a prendere la malattia, mentre quelli vaccinati continuano ad essere protetti nel tempo, come mostrato in Tabella 1. Una analisi fatta nel 1991 ha mostrato che la efficacia effettiva dei vaccini acellulari nel lungo termine è stata del 97%, per il vaccino a due componenti e dell'87% per il vaccino ad un solo componente (10-11). Inoltre, lo studio ha mostrato che mentre il vaccino contenente solo PT protegge solo dalla malattia, quello contenente anche la FHA protegge in parte anche dalla infezione batterica. In conclusione, lo studio svedese ha mostrato che anche una immunizzazione subottimale con sole due dosi di vaccino acellulare può dare una ottima protezione dalla malattia. Nel frattempo, mentre la efficacia dei vaccini giapponesi veniva provata nelle prove cliniche descritte, nel mondo occidentale venivano messi a punto vaccini acellulari di seconda generazione contenenti PT, FHA e spesso anche altre molecole coinvolte nella adesione batterica come la pertactina o 69K. Tali vaccini hanno una composizione di base identica a quella dei vaccini giapponesi di provata efficacia ma differiscono da questi per il migliore metodo di purificazione dei componenti, per il migliore metodo di inattivazione della tossina, che nei vaccini giapponesi non è sempre inattivata completamente, e per la presenza di altri antigeni quali la 69K.

L'evoluzione più estrema del concetto del vaccino acellulare si è avuta con la scoperta e la messa a punto nei laboratori della Biocine del vaccino acellulare da ingegneria genetica che è l'unico metodo che permette di garantire in modo assoluto l'assenza di tracce di tossina della pertosse attiva (12-14).

Immunogenicità e effetti collaterali

Ognuno dei vaccini acellulari di seconda generazione è stato provato per la sua immunogenicità e tollerabilità in numerose prove cliniche che hanno coinvolto da un minimo di alcune centinaia fino a diverse migliaia di bambini. Inoltre, la maggior parte di essi sono stati confrontati tra di loro e con il vaccino cellulare in una enorme prova clinica svolta negli Stati Uniti che ha coinvolto la immunizzazione di oltre 3500 bambini con 12 vaccini acellulari e due vaccini cellulari. I risultati sono stati molto chiari: i vaccini acellulari inducono una immunità contro gli antigeni contenuti nel vaccino che è di gran lunga superiore a quella indotta dal vaccino cellulare contro gli stessi antigeni. Tuttavia, il vaccino cellulare induce una immunità di basso livello contro un numero di antigeni più elevato. Pertanto è evidente che il meccanismo di protezione dalla malattia è diverso nei due vaccini.

La stessa prova clinica ha mostrato che il vaccino acellulare da ingegneria genetica della Biocine induce una immunità contro la tossina che è di gran lunga superiore a tutti gli altri (15).

Tutti questi studi hanno inoltre dimostrato in modo unequivoco che i vaccini acellulari inducono molto meno effetti collaterali dei vaccini cellulari. La incidenza delle reazioni avverse verso i due tipi di vaccini è riportata nella Tabella 2. Una piacevole sorpresa di questi studi è stato il fatto che anche i vaccini cellulari usati hanno dato una frequenza di reazioni avverse che, anche se nettamente superiore a quella dei vaccini acellulari è inferiore alla frequenza riportata dagli studi del passato. Per dare una idea della complessità degli studi di immunogenicità e di tollerabilità a cui questi vaccini sono stati sottoposti, basti pensare che prima di esser messo in commercio in Italia, il vaccino acellulare della Biocine è stato usato per immunizzare oltre 7500 bambini, per un totale di oltre 22.500 dosi.

Situazione attuale e prospettive future

La dimostrata efficacia dei vaccini acellulari e la loro elevata tollerabilità ha mostrato chiaramente che essi sono la via del futuro. Tuttavia, diversi paesi hanno preso strade diverse per adottare la vaccinazione di massa con vaccini acellulari. Quei paesi in cui la malattia è stata ben controllata per decenni con il vaccino cellulare (Stati Uniti) hanno deciso di approvare l'uso dei vaccini acellulari per le vaccinazioni di richiamo in modo da ridurre gli effetti collaterali in questa fascia di età, mentre per la vaccinazione primaria hanno deciso di andare con i piedi di piombo. Prima di sostituire il vaccino cellulare con cui hanno una esperienza decennale di controllo della epidemiologia della malattia, vogliono avere delle prove in cui la efficacia dei vaccini cellulari e quella dei vaccini acellulari sia messa a confronto nello stesso studio, usando gli stessi criteri e non comparando dati storici come è stato fatto finora. Pertanto, gli Stati Uniti hanno sponsorizzato prove cliniche che comparano l'efficacia dei vaccini acellulari a quella del vaccino cellulare. Queste prove cliniche sono attualmente in corso in Svezia ed in Italia e coinvolgono circa 9.000 e 15.000 bambini nei due paesi rispettivamente. I paesi in cui la vaccinazione con il vaccino cellulare non veniva eseguita o veniva eseguita con una accettabilità molto bassa (Svezia, Giappone, Italia), hanno reagito in modo diverso. La Svezia ha allargato la prova clinica a tutta la popolazione, in modo da coprire tutti i bambini in attesa del risultato finale. Il Giappone ha esteso ai bambini di due mesi la vaccinazione con il vaccino acellulare che dal 1981 era già praticata nei bambini di due anni. L'Italia ha approvato l'uso del vaccino acellulare Acelluvax per mettere a disposizione delle USL che non adoperano il vaccino cellulare, un presidio importante contro una malattia finora non controllata. Contemporaneamente, ha iniziato la prova clinica per stabilire la efficacia relativa del vaccino acellulare rispetto a quello cellulare, in modo da poter prevedere come il nuovo vaccino riuscirà a controllare su larga scala la epidemiologia della malattia e quindi poter decidere se e come il vaccino deve essere raccomandato, con quali modalità e se dovrà essere reso obbligatorio.

Questa strategia permette il controllo immediato della malattia, mentre si accumulano le basi conoscitive per mettere a punto la sua prevenzione a lungo termine.

Conclusioni

I vaccini cellulari contro la pertosse hanno controllato molto bene la malattia grave nei primi anni di vita, in tutti quei paesi che hanno adottato la vaccinazione in larga scala. Tuttavia hanno fallito tre importanti obiettivi che sono essenziali per un vaccino di successo. Questi sono la sicurezza, la accettabilità da parte dei pediatri e istituzioni sanitarie, ed infine la capacità di controllare la malattia negli anni che seguono l'ultima dose. Infatti, gli alti effetti collaterali ne hanno limitato l'uso in molti paesi (tra cui l'Italia), ed impediscono l'uso ripetuto del vaccino come richiamo. Di conseguenza, anche in quei paesi che adoperano il vaccino, la malattia ritorna in forma meno grave dopo l'ultima dose. La persistenza della malattia in questa fascia di suscettibili, oltre a proporre un problema sanitario non trascurabile, costituisce il serbatoio che impedisce la eliminazione della circolazione della *Bordetella pertussis* e quindi il controllo totale delle malattie.

I vaccini acellulari hanno ormai dimostrato in modo inequivocabile di essere in grado di proteggere dalla pertosse e di causare molti meno effetti collaterali dei vaccini cellulari. Pertanto è molto probabile che il loro uso generalizzato entri in vigore nel mondo occidentale nei prossimi due-tre anni. Mentre la loro efficacia è ben stabilita, una domanda per cui non abbiamo ancora risposta è quale è la loro efficacia relativa rispetto ai vaccini cellulari. Le prove cliniche attualmente in corso in Italia ed in Svezia, di cui avremo la risposta nella metà del 1995, dovrebbero rispondere a queste domande e permettere di promuovere una politica vaccinale adeguata per il controllo di questa malattia. La provata sicurezza dei vaccini acellulari sicuramente permetterà di usare diverse vaccinazioni di richiamo, in modo da eliminare la malattia anche nei bambini dai sei ai dieci anni e negli adolescenti.

In questo modo è probabile che i vaccini acellulari riescano dove quelli cellulari hanno fallito: controllare la circolazione della *Bordetella* e quindi controllare totalmente la malattia.

REFERENZE

1. Binkin NJ, Sahnas S., Tozzi A.E., Scuderi G., Greco D. Epidemiology of pertussis in a developed country with low vaccination coverage: the Italian experience. *Pediatr Infect Dis J* 1992; II: 653-661 ii.
2. Fine PE, Clarkson JA, Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis* 1987, 9: 866-883.
- 3: Ridzon R., Hardy I., Heath K., et al. Outbreak of pertussis among adolescent students, Massachusetts, 1992. Abstract 1656 of the 33rd ICAAC 1993; 421.

4. Sato Y., Künura M., Fukumi H., Deveolpment of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet* 1984; 1: 122-126.
5. Mortiner E.A., Jr., Künura M., Cherry J.D., et al. Protective efficacy of the Takeda acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids following household exposure of Japanese children. *Am J Dis Child* 1990; 144/ 899-904.
6. Kato T., Goshima T., Nakajuna N., Kaku H., Arimoto Y., Hayashi F., Protection against pertussis by acellular pertussis vaccines (Takeda, Japan): household contact studies in Kawasaki City, Japan. *Atea Paediatr. Jpn* 1989; 31: 698-701.
7. Isomura S., Clinical studies on efficacy and safety of an acellular pertussis vaccine in Aichi Prefecture, Japan. *Dev Biol Stand* 199 I; 73: 3 7-42.
8. Ohkuni H., Yabiku M., Togawa M., et al., Calculation of efficacy of acellular pertussis vaccine from the number of pertussis patients and vaccinees in three areas. *Dev Biol Stand* 1991, 73: 43-49.
9. Ad hoc group for the study of pertussis vaccine. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden. Protective efficacy and adverse ecentcs. *Lancet* 1988; i:955-960.
10. Storsaeter J., Hallander H., Farrington C.P., Olin, P., Mollby R., Miller E., Secondary analyses of the efficacy of two acellular pertussis vaccines evaluated in a Swedish phase III trial. *Vaccine* 1990; 8: 457-461.
11. Olin P., Storsaeter J., The efficacy of acellular pertussis vaccine. *JAMA* 1989; 261:560.
12. Podda A., De Luca E.C., Titone L., et al. Immunogenecity of an Acellular Pertussis Vaccine Composed of Genetically Inactivated Pertussis Toxin Combined with Filamentous Hemagglutinin and Pertactin in Infants and Children. *J Pediatr.* 1993; 123: 81-84.
13. Podda A., Carapella De Luca E., Titone L., et al. Acellular pertussis vaccine composed of genetically inactivated, pertussis toxin: safety and immunogenicity in 12-24 and 2-4 month old children. *J. Pediatric* 1992; 120:5: 680-685.
14. Pizza M., Covacci A., Bartolini A., et al. Mutants of pertussis toxin suitable for vaccine development. *Science* 1989; 246: 497-500.
15. Edwards K.M., Acellular Pertussis Vacines - A Solution to the Pertussis Problem. *J Infect Dis* 1993; 168: 15-20.
16. Rainsay NEB, Farrington CP, Nuller E., Age-Specific Efficacy of Pertussis Vaccine During Epidemic and Nonepidemic Periods. *Epidemiol Infect* 1993; III: 41-48.
17. Onorato IM, Wassilak SG, Meade B., Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United Stated (see comments). *JAMA* 1992; 267: 2745-2749.
18. Fine PE, Can pertussis be eradicated? *Tokai J Exp Clin Med.* 1988; 13 Suppl.: 129-131.

Tabella 1 - Effetti collaterali indotti dai vaccini antipertosse

Tipo di reazione	Vaccino cellulare		Vaccino acellulare
	Dati storici	Dati recenti	
Febbre > 38°C	30-70%	1806	5%
Pianto persistente	6,20%	2.506	0,2%
Sonnolenza	14-41%	16	9%
Irrequietezza	7-70%	7,5%	2.3%
Arrossamento > 1 cm	10-70%	6%	0.5%
Dolore	13-50%	21%	1?4%

I dati storici sugli effetti collaterali dei vaccini cellulari sono riportati nella letteratura in molti lavori diversi. I dati recenti sui vaccini cellulari e quelli sul vaccino acellulare derivano da un recente studio comparativo tra i due vaccini che è stato condotto in Italia su circa 400 bambini ed è in corso di pubblicazione nel J. Pediatrics.

Tabella 2 - Efficacia dei vaccini antipertosse

Efficacia Vaccino usato	Efficacia contro la malattia grave	contro ogni forma di malattia	Referenza
Cellulare	87	83%	16
Cellulare	86%	n.d.	4
Cellulare	95%	64%	17
Cellulare	51-95%	n.d.	18
Acellulare	89%	n.d.	4
Acellulare	98%	81%	5
Acellulare	93.79%	n.d.	6
Acellulare	95%	n.d.	7
Acellulare	94.8%	n.d.	8
Acellulare (PT+FHA)	80%	69%	9
Acellulare (PT)	7	54%	9

LA MALATTIA DI KAWASAKI: LUCI ED OMBRE

ELISA PEDRONI

*Universita' degli Studi di Pavia-Facolta' di Medicina e Chirurgia
Insegnamento di Cardiologia Pediatrica*

La Malattia di Kawasaki (Kawasaki Disease, KD), chiamata anche Mucocutaneous Lymphonode Syndrome - M.C.L.S.- e' una vasculite acuta sistemica febbrile identificata nel 1961, all'Ospedale della Croce Rossa di Tokio, dal Pediatra giapponese da cui ha preso il nome, che ne descrisse 50 casi nel 1967. Da allora il numero di casi recensiti dal Japan Kawasaki Disease Research Committee (J.K.D.R.C.) e dal Center for Disease Control (C.D.C.) di Atlanta e' in continuo aumento: si stimano a circa 10.000 i casi annui in Giappone ed a piu' di 3000 negli U.S.A.

La reale incidenza in Italia non e' nota poiche', benché dal 1988 sia stato istituito un Registro Epidemiologico Nazionale presso l'Insegnamento di Cardiologia Pediatrica dell'Universita' degli Studi di Pavia, non tutti i casi sono stati segnalati.

La Malattia e' eccezionale in periodo neonatale e colpisce preferibilmente i bambini sotto i 5 anni di eta' (85% dei casi), con un picco di massima incidenza che va dai 6 ai 18 mesi (maschi 6-18 mesi, femmine 12-17 mesi), benché lievi variazioni geografiche vengano segnalate; e' rara negli adolescenti e nei giovani adulti.

La diversa incidenza nei sessi (1,5-1,8 maschi per 1 femmina), nella razza (massima in quella asiatica, seguita da quella negra, quindi da quella caucasica) e nella comparsa di aneurismi coronarici (41% razza asiatica contro il 19% non asiatiche), potrebbe suggerire il ruolo di un fattore genetico.

Il massimo numero di casi si riscontra durante l'inverno e la primavera. Nei primi anni di osservazione raramente sono stati descritti casi in fratelli, in gemelli o comunque di trasmissione interpersonale, ma gli studi epidemiologici sulle popolazioni hanno poi evidenziato che i fratelli dei bambini che hanno avuto KD nell'anno precedente l'osservazione hanno un maggiore rischio di contrarre la malattia rispetto ai bambini della stessa eta' della popolazione generale (incidenza del 2.1% dei fratelli contro lo 0.19% dei bambini della popolazione generale tra zero e 4 anni nell'anno epidemico 1982, in Giappone).

La malattia, nonostante un esordio acuto, nella sua forma classica, e' autolimitante ed evolve, generalmente, verso la guarigione spontanea, completa e definitiva. Tutta la sua gravita' consiste nella comparsa, in una percentuale che varia secondo gli autori dal 15 al 25% dei casi non trattati, di aneurismi delle

coronarie, la cui obliterazione puo' portare a morte nell'1% dei casi per necrosi miocardica estesa e brutale.

Poiche' non esistono markers clinici e/o bioumorali specifici di malattia, la diagnosi si evoca, nella forma classica, in presenza di almeno 5 dei 6 Classici Criteri codificati dal J.K.D.R.C., approvati C.D.C. di Atlanta.

1. Febbre superiore a 38 gradi, da causa sconosciuta, da almeno 5 giorni, con comparsa improvvisa, resistente agli antipiretici e agli antibiotici.

2. Congiuntivite bilaterale non purulenta.

3. Enantema bucco-faringeo con infiammazione, eritema, secchezza e fissurazione delle labbra con conseguente formazione di croste, lingua disepitalizzata a fragola o a lampone, iperemia dell'orofaringe.

4. Esantema fugace, polimorfo, solitamente di tipo eritemato-maculo-papuloso senza vescicole ne' croste che di solito predilige il viso, il tronco e la zona del pannolino.

5. Modificazioni delle estremita' con eritema palmare e plantare, edema duro del dorso delle mani e dei piedi e periarticolare, successiva desquamazione lamellare delle dita delle mani e dei piedi con aspetto tipico a dito di guanto a partenza periungueale (95% dei casi); possibile comparsa tardiva delle linee di Bow's.

6. Linfadenopatia laterocervicale, di solito monolaterale, dolente, di consistenza dura, con singoli elementi di diametro superiore a 1.5 cm.

L'ubiquita' del sistema vascolare rende ragione del polimorfismo delle manifestazioni cliniche e patologiche correlate al danno vasale stesso, infatti accanto a questi sintomi "maggiori" ricordiamo la frequente associazione con un corteo di sintomi che potremmo definire "minori".

La diagnosi di malattia e' quindi certamente semplice e univoca nei casi in cui sono presenti i segni e sintomi classici descritti, ma esistono forme subdole, di incerta interpretazione, in cui vanno ben valutate tutte le possibili diagnosi differenziali e la successione temporale dei sintomi stessi. In questa ottica vanno oltresi' attentamente considerate le forme cosiddette incomplete, fruste o atipiche della Malattia in cui i sintomi e i segni non sono tutti presenti, ma variamente associati tra loro, in presenza costante di lesioni coronariche. Esistono anche forme ricorrenti o recidivanti la cui incidenza in letteratura viene variamente riportata tra lo 0.5-1%, fino al 2%; ma forse attualmente la loro reale incidenza resta ancora da determinare.

Accanto ai criteri clinici ci sono dati bioumorali di utile supporto, ma non determinanti per la conferma diagnostica, ad eccezione forse della piastrinosi, quando presente, che addirittura e' stata proposta da Reller come possibile settimo criterio diagnostico. La trombocitosi, che puo' superare il valore di 1 milione/mm³, e' pero' di apparizione tardiva (dalla seconda settimana di malattia) e puo' certamente favorire la comparsa di trombosì, facilitata dalla frequente,

concomitante, attivazione dei fattori della coagulazione.

Costante un'aumento di tutti gli indici proteici infiammatori con significative modificazioni dell'emocromo: iperleucosi con polinucleosi, anemia normocronica normocitica.

Benche' l'epidemiologia e la clinica suggeriscano un'eziologia infettiva, fin'ora non e' stato identificato alcun agente responsabile. Gli acari fanno parte di una lunga lista di agenti patogeni possibilmente responsabili della KD (Retrovirus, Propioni bacterium acnes, Ebstein-Barr Virus, Parvovirus B19, streptococchi, stafilococco aureo, ...). Le pubblicazioni di Leung hanno messo in evidenza, nella fase acuta e non in quella cronica, una espansione policlonale dei linfociti T CD4+ che esprimono i segmenti variabili della catena beta del recettore T Vbeta 2 e Vbeta 8, evocando cosi che l'attivazione dei linfociti T sia dovuta a una stimolazione di un superantigene. In effetti, l'apparente frequenza in circolo di queste cellule (piu' di 1/50) durante la fase acuta di malattia, sembra sproporzionata per una risposta ad un antigene abituale: invece una stimolazione causata da un superantigene potrebbe spiegare l'attivazione dei linfociti T, la produzione aumentata di citochine e la loro attivazione endoteliale. Il ruolo di superantigene, che potrebbe essere svolto da tossine secrete da certi ceppi di streptococchi e stafilococchi, potrebbe essere determinante. E' stata evidenziata la presenza di batteri secernenti tossine nei prelievi di 13 su 15 pazienti malati, contro un solo paziente del gruppo di controllo. Queste tossine, capaci di stimolare i linfociti Vbeta-2, potrebbero avere, quali superantigeni, un ruolo scatenante nella patogenesi (M. Rybojard).

La KD e' quindi caratterizzata, durante la fase acuta, da una attivazione del sistema immunitario e dell'endotelio, come testimoniano: l'attivazione del sistema monociti/macrofagi con aumento nella produzione di citochine (IL1-beta, TNF-alfa, IL6); l'attivazione dei linfociti T: aumento dei linfociti ematici CD4+, DR+, RIL2+ e della concentrazione di RIL2; l'attivazione dei linfociti B: aumento policlonale di IgM, IgG, IgA e forse di IgE; presenza di anticorpi contro antigeni dell'endotelio attivato e contro il citoplasma dei polimorfonucleati (ANCA); l'aspetto istologico delle lesioni vascolari con segni di attivazione della cellule endoteliali e d'adesione leucocitaria (immagini di necrosi, depositi di fibrina). La parete vascolare e' infiltrata da linfociti e macrofagi. Queste cellule secernono dei mediatori solubili quali l'INF-gamma per i linfociti T, l'IL1 e il TNF-alfa per i macrofagi. I mediatori inducono le cellule endoteliali alla produzione di antigeni di superficie di classe HLA 1 e 2 e di molecole di adesione (ICAM1 e ELAM1) (M. Rybojard).

Leung ha dimostrato che il siero di pazienti affetti da KD e' in grado di lisare specificatamente cellule endoteliali in cultura precedentemente attivate, ossia preincubate con INF-gamma, IL1 e TNF. Questi risultati sperimentali suggeriscono un possibile ruolo determinante delle citochine nella genesi delle lesioni

vascolari. L'espressione del neo antigene sulla superficie endoteliale determinata da mediatori solubili, da una parte stimola l'adesione leucocitaria, dall'altra costituisce il bersaglio per anticorpi citotossici. I polimorfonucleati, eventualmente attivati dagli ANCA, liberano degli enzimi proteolitici e dei radicali liberi che possono distruggere la parete vasale e determinare la formazione degli aneurismi. L'ICAM1 e' una molecola di adesione situata sulla superficie delle cellule endoteliali e la sua espressione riflette il livello di attivazione delle cellule endoteliali. Uno studio dimostra che l'ICAM1 serico aumenta significativamente nel corso della fase acuta della KD mentre resta stabile nei gruppi di controllo. Valori significativamente piu' elevati sarebbero ritrovati in caso di lesione cardiaca e si normalizzerebbero dopo la terapia con immunoglobuline.

Il cuore costituisce quindi il bersaglio privilegiato delle complicanze di questa patologia: una lesione infiammatoria diffusa del miocardio e' praticamente costante, benché transitoria, ma la sua gravita' non e' da considerarsi predittiva dell'ulteriore comparsa di aneurismi; frequenti sono anche: pericardite, endocardite, disturbi del ritmo e delle conduzione. In realta' il vero problema prognostico riguarda gli aneurismi delle coronarie che compaiono in uno su 4-6 malati non trattati, con possibile evoluzione in infarto del miocardio. Oggi conosciamo il meccanismo con cui si formano queste lesioni che, schematicamente, possiamo suddividere in 4 stadi.

- Stadio iniziale, comprendente i primi 9-10 giorni di malattia, caratterizzato da una perivasculite e vasculite acuta dei microvasi (arteriole, venule e capillari) e delle piccole arterie tra cui i vasa vasorum delle coronarie. E' questo il periodo in cui possono comparire la cardite (pericardite acuta, miocardite interstiziale ed endocardite) e l'infiammazione del sistema di conduzione.

- Stadio della formazione degli aneurismi coronarici, dal 9-11 al 25 giorno, caratterizzato da perivasculite e panvasculite delle coronarie, con interessamento privilegiato dell'intima: puo' allora verificarsi una rottura della limitante intima che favorisce la costituzione di dilatazioni ed aneurismi coronarici, soprattutto alle biforcazioni.

- Terzo stadio, dal 26 al 30 giorno di malattia, caratterizzato dalla possibile formazione di trombi granulomatosi con ispessimento dell'intima delle piccole arterie, responsabile di ostruzioni coronariche anche in assenza di aneurismi preesistenti.

- Quarto ed ultimo stadio, dall'inizio del 2 mese, caratterizzato dalla cicatrizzazione (e/o calcificazione delle coronarie) per un processo di proliferazione fibroblastica dell'intima che riempie la zona periferica del sacco aneurismatico, rispettando il lume del vaso con scomparsa apparente degli aneurismi (50% dei casi).

La ricanalizzazione di un trombo e' ugualmente possibile, benché il lume vascolare, in questo caso, possa risultare irregolare e tortuoso, talora con stenosi

vere. Si può assistere in questo periodo alla fibrosi del tessuto di conduzione, del miocardio e dell'endocardio.

Tuttavia, anomalie istologiche delle coronarie persistono anche in pazienti apparentemente guariti e costituiscono delle sequele potenzialmente inquietanti per il loro avvenire (aterosclerosi precoce atipica?). Sono state descritte morti improvvise a distanza di anni dalla malattia anche in pazienti apparentemente senza lesioni coronariche. Idealmente quindi, per evitare la formazione di queste gravi complicanze, dovremmo poter identificare i malati a rischio, ma nessun fattore di "rischio cardiaco" o marker è depistabile nella fase iniziale, precoce, che è l'unica utile ai fini della prevenzione.

Ormai indiscussa è la sensibilità dell'ecocardiografia bidimensionale per depistare non solo gli aneurismi ma anche le semplici dilatazioni coronariche.

Gli ultrasuoni permettono di evitare metodologie aggressive quali l'aortografia o la coronarografia selettiva, l'angiografia digitalizzata o la scintigrafia, riservate a casi dubbi, gravi e selezionati o con evoluzione sfavorevole. Numerose sono state le classificazioni degli aneurismi, ma dal punto di vista pratico i criteri diagnostici ultrasonori di riferimento sono quelli classici standardizzati dal J.K.D.R.C., per cui una coronaria è alterata se, in taglio parasternale "short axis", preferibilmente, o per via sottocostale, supera i 3 mm di diametro nel bambino piccolo (5 mm se adolescenti) o 1.5 volte il diametro del vaso adiacente sano. Controlli ecocardiografici bidimensionali sequenziali sono indispensabili per verificare l'integrità delle coronarie, per depistare la comparsa di eventuali aneurismi e seguirne l'evoluzione fino alla possibile regressione (una restitutio ad integrum "ultrasonora" può richiedere molti mesi o anni).

L'evoluzione delle lesioni istologiche descritte, che portano alla costituzione degli aneurismi, sottolinea da un lato, l'assoluta necessità di iniziare precocemente la terapia e, dall'altro, il ruolo, considerato come nefasto dalla maggior parte degli autori, della corticoterapia, la cui potente attività antiinfiammatoria antagonizza la proliferazione intimale e tende dunque, piuttosto a favorire, se non la formazione, di certo la persistenza degli aneurismi stessi. Kato ha dimostrato che la comparsa degli aneurismi è significativamente più elevata nei pazienti trattati con soli steroidi (64.7%) rispetto al gruppo trattato con steroidi associati ad acido acetilsalicilico (ASA); il 92.5% dei casi mortali recensiti dal J.K.D.R.C. ha fatto uso di cortisone.

Le terapie classiche con esclusivi antiaggreganti piastrinici, hanno forse ridotto la mortalità precoce per necrosi miocardica, ma non hanno impedito la costituzione delle lesioni coronariche.

La situazione di intensa attivazione linfocitaria e macrofagica e la patogenesi, possibilmente immunomediata, della KD, sempre più motivano e chiariscono l'efficacia indiscussa della terapia con IgG intatte endovena.

I meccanismi che spiegano l'efficacia delle Immunoglobuline sono attual-

mente sconosciuti e solo ipotizzabili. Il loro effetto potrebbe essere dovuto alla capacita' di neutralizzare un agente infettivo o un superantigene eliminando quindi lo stimolo dell'attivazione linfocitaria ed endoteliale. Altri meccanismi possono essere evocati: presenza di anticorpi antiidiotipo bloccanti l'attivita' degli autoanticorpi antiendotelio o anticitoplasma dei polimorfonucleati; blocco della secrezione di citochine per l'attivazione da parte del frammento Fc delle IgG dei recettori monocitari di membrana;

Tutti gli studi multicentrici mostrano in effetti che le IgG riducono significativamente: la comparsa di aneurismi coronarici, la persistenza di eventuali dilatazioni coronariche a 30 e 60 giorni dall'inizio della malattia, la durata totale e post-infusione della febbre, la durata di positivita' degli indici biologici di flogosi della fase acuta, suggerendo un rapido effetto antiinfiammatorio generalizzato.

Per questa ragione il Protocollo Terapeutico e di Follow-Up per la Prevenzione degli Aneurismi Coronarici messo a punto dal Gruppo di Studio di Cardiologia Pediatrica della Societa' Italiana di Pediatria coordinato dall'Insegnamento di Cardiologia Pediatrica della Facolta' di Medicina e Chirurgia dell'Universita' degli Studi Pavia, prevede la somministrazione e.v. di 2g/kg di IgG strutturalmente e funzionalmente intatte in associazione con una terapia antiaggregante piastrinica che associa dipiridamolo (2mg/kg/die) ed ASA a basse dosi (30 mg/kg/die inizialmente, e successivamente 5 mg/kg/die).

Dal 1988 al 30.5.1995 lo Studio Policentrico Nazionale ha recensito 197 pazienti trattati, di cui 134 maschi (68%) e 63 femmine (32%) con un rapporto M/F di 2/1, con un'eta' media di 30 mesi (min 2, max 156).

57 malati erano lattanti (29%), 2 pz avevano piu' di 12 anni, non vi erano neonati. Non abbiamo riscontrato casi di familiarita'.

La maggiore incidenza della malattia si e' verificata nei mesi di febbraio-marzo-aprile (39%): rispettivamente 11-16-12%.

Le regioni maggiormente rappresentate nello Studio sono state Toscana, Lombardia, Sicilia e Lazio, responsabili complessivamente del 60% dei pz.

Il 97.4% dei pz presentava 6 o 5 dei criteri classici di malattia, mentre i restanti 2.6% costituivano "forme atipiche" (segnalate a parte).

All'esordio l'87% dei pazienti era febbrile, con valori compresi tra 38 C e 40,5 C. L'incidenza riscontrata degli altri sintomi era: congiuntivite nell'84% dei casi; esantema bucco-faringeo evidente con aspetti di cheilite nel 89%, glossite nel 66%, faringite nel 83%; linfadenopatia laterocervicale nel 67%; modificazioni all'estremita' nell'86%; esantema (con aspetto maculopapuloso o scarlattiniforme o maculoso o polimorfo) nell'89%.

I sintomi minori, maggiormente presenti, erano: turbe gastroenteriche ed interessamento articolare, seguiti dall'interessamento del sistema respiratorio, dall'epatomegalia e da segni meningei.

Per quello che riguarda i dati bioumorali abbiamo ritrovato un aumento medio dei valori piastrinici con picchi significativi (valore medio 454.000/mm³, min. 99.000/mm³, max 1.118.000/mm³), mentre netta appariva l'alterazione dei fattori infiammatori: VES (media 77mm/1h, min 12, max 154); fibrinogeno (media 551 mmg/dl, min 181, max 1090); globuli bianchi (media 15.800/mm³, min 2500, max 35700).

E' interessante notare che l'intervallo medio tra l'esordio di malattia e l'inquadramento diagnostico e' stato di 9 gg (min 1, max 40); in particolare 102 pz (52 %) hanno beneficiato della diagnosi entro 7 giorni dall'esordio, 138 pz (70 %) entro 10 giorni, mentre la restante popolazione ha necessitato di tempi piu' lunghi (max 40 gg). L'ospedalizzazione e' avvenuta in media al 7 giorno dall'esordio (min 1, max 41).

Per quello che riguarda i dati piu' squisitamente cardiologici l'ascoltazione ritrovava un soffio transitorio in 18 pz: 4 con versamento pericardico -vp-, 2 con anomalie coronariche -AC- e 2 soffi di natura organica (stenosi polmonare, insufficienza mitralica).

L'Elettrocardiogramma registrava in 32 casi alterazioni della ripolarizzazione: 21 di tipo aspecifico, 2 in pz con VP, 6 in pz con AC e 3 in pz con VP e AC. Due pz presentavano segni elettrici di infarto.

La radiografia del torace identificava infiltrato o addensamento polmonare in 26 pz (6 con AC); un pz con AC presentava versamento pleurico. In due pz e' stata riscontrata destrocardia con situs viscerum inversus.

L'ecocardiografia monodimensionale rivelava riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra in 7 pz (2 con infarto e AC, 3 con AC).

L'esame ecocardio bidimensionale evidenziava VP in 26 pz (16 con AC) e le seguenti lesioni coronariche: dilatazioni coronariche con diametro \leq 1 mm rispetto al valore normale -VN- (considerate al limite della significativita') in 16 pz; aneurismi veri con diametro $>$ 1 mm VN e $<$ 8 mm in 20 pz; aneurismi giganti con diametro $>$ 8 mm in 6 pz; aneurismi multipli 15 pz.

Deploriamo 2 infarti del miocardio: un lattante di 11 mesi, che presentava all'ECO un aneurisma gigante del tronco comune (diametro di 9 mm) con discinesia del setto interventricolare; e un lattante di 9 mesi, poi deceduto, che all'ECO presentava VP in associazione con 2 aneurismi giganti nell'arteria circonflessa (diametro 20 mm) con all'autopsia reperto di trombosi della stessa (misconosciuta agli ultrasuoni).

Tutta la popolazione e' stata trattata sistematicamente con IgG intatte e.v. alla dose totale di 2 gr/Kg, infusa in media al 10.2 gg di malattia (min 2, max 42), in associazione ad antiaggreganti (ASA e Dipiridamolo). In particolare i pazienti con anomalie coronariche sono stati infusi in media al 12.2 gg (min 2, max 39) mentre la popolazione generale ha ricevuto la terapia in media al 10.7 gg.

Enfatizziamo quindi alla luce di questi dati, che si allineano con quelli della

letteratura internazionale, la precocita' dell'infusione che deve avvenire imperativamente prima del 10 giorno, idealmente prima del 7 giorno di malattia.

In conclusione la KD resta una malattia estremamente articolata con multipli interrogativi ancora insoluti. Le implicazioni terapeutiche e prognostiche, legate soprattutto alle complicanze cardiache, ne costituiscono certamente l'aspetto fondamentale.

Per diagnosticare precocemente questa malattia e per tentare di evitare la comparsa delle gravissime complicanze cardiache, instaurando precocemente una terapia unificata, il Gruppo di Studio di Cardiologia Pediatrica della Societa' Italiana di Pediatria coordinato dalla sottoscritta ha messo a punto un Protocollo di Terapia e di Follow-up cardiologico per la prevenzione degli Aneurismi Coronarici nella Malattia di Kawasaki ed un Registro Nazionale Epidemiologico per centralizzare le osservazioni ancora oggi troppo frammentarie.

Ma per realizzare questo ambizioso progetto ci vuole l'impegno collaborativo di tutti noi Medici operanti sia sul territorio che nelle strutture ultraspecialistiche, perche', come e' stato scritto dal Prof. G.R. Burgio: "Conoscerla e' comunque preliminare a riconoscerla e, quindi, a poterla diagnosticare".

2^a SESSIONE - 2nd SESSION

COMUNICAZIONI

Presidenti: **F. Fracassini - P. Ripani**

Tavola Rotonda

Round Table

Pediatria specialistica e indirizzi pratici

Presidenti: **M. Sebastiani - L. Perletti**

Coordinatore: **L. Cataldi**

IL PEDIATRA DI FRONTE ALLA COXALGIA

L. VALDISERRI

Istituto Ortopedico Rizzoli - Bologna

Divisione di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica

Quando un bambino si presenta nell'ambulatorio del pediatra lamentando un "dolore all'anca", esso è generalmente riferito alla regione inguinale o trocanterica o, assai più raramente, a quella glutea o iliaca. In alcuni casi può accadere che la coxo-femorale sia in realtà incolpevole, risiedendo la causa della sintomatologia algica in altre sedi, come ad esempio la colonna vertebrale, il femore ed il ginocchio. In questi casi possiamo parlare di *false coxalgie*.

E' d'altra parte noto che *patologie di interesse non ortopedico* possono simulare coxalgie, come ad esempio appendiciti, annessiti, affezioni orchiepididimali, ernie inguinali e femorali, linfoadenopatie, psoriti ed altre ancora.

Il rovescio della medaglia è costituito dal fatto che molto spesso dolori sostenuti da una patologia intrinseca alla coxofemorale (*coxalgie vere*) vengono riferiti in sedi lontane dalla proiezione anatomica dell'articolazione, e cioè a livello del ginocchio e della faccia anteriore della coscia, il che può essere fonte di clamorosi errori diagnostici. La ragione di ciò risiede nel fatto che le radici del plesso lombare ed i nervi che da esso originano (ileo-ipogastrico, ileo-inguinale, genito-femorale, cutaneo laterale della coscia, femorale e otturatore) contraggono rapporti di contiguità con numerose strutture anatomiche del grande e piccolo bacino, sedi possibili delle più diverse patologie.

Il *nervo otturatore* in particolare, oltre a fornire l'innervazione motoria ai muscoli adduttori, termina con due lunghi tronchi sensitivi, di cui uno posteriore (*ramo articolare per l'articolazione del ginocchio*) passa attraverso lo iato del canale degli adduttori e l'altro (*ramo cutaneo*, originante dal tronco anteriore del nervo) fornisce la sensibilità alla regione antero-mediale della metà inferiore della coscia.

E' pertanto imperativo che, in presenza di una *cruralgia* o di una *gonalgia* il pediatra, oltre a raccogliere una minuziosa anamnesi, esamini attentamente l'anca, ma anche il bacino, la colonna, la regione della coscia ed il ginocchio.

L'*esame obiettivo* dell'anca è meno semplice che in altre articolazioni, in quanto la coxofemorale è poco accessibile a causa delle grosse masse muscolari che, tranne anteriormente, la circondano.

L'ispezione valuterà l'atteggiamento dell'arto e la presenza di ipotrofie muscolari alla coscia e in sede glutea. La palpazione, la presenza di dolori provocati dalla pressione (soprattutto in sede inguinale) o di zone infiltrate.

E' molto importante ricercare una *contrattura in flessione* dell'anca, che è il primo segno di coxopatia organica. Allo scopo occorre eseguire la *manovra di Thomas*, che consiste nella flessione passiva completa dell'anca controlaterale allo scopo di eliminare la lordosi lombare "di compenso" e di svelare la deformità in flessione dell'anca malata, che si "solleverà" dal piano del letto. E' una manovra semplice ma, quando positiva, di grande importanza e significato. Tutti i pediatri dovrebbero eseguirla al minimo sospetto di coxopatia. Un esame completo, preciso, ripetuto della *motilità passiva* dell'anca è essenziale per stabilire se è presente una seppur modesta riduzione del movimento, soprattutto delle rotazioni e dell'*abduzione*. Quest'ultima si esamina discostando le ginocchia (prima estese e poi flesse) dal piano mediano, confrontando i due lati e notando se si risveglia dolore durante la manovra o si provoca tensione degli adduttori. Le rotazioni vengono saggiate sia in posizione supina che prona.

Nei bambini collaboranti bisogna anche osservare le modalità con cui avviene la *deambulazione*, notando le caratteristiche di una eventuale *zoppia* (antalgica o "da fuga", di caduta, ecc.). Il *segno di Trendelenburg* (=inclinazione controlaterale del bacino in appoggio monopodalico per insufficienza dei glutei) è espressione certa di affezione "organica" dell'anca.

Una volta stabilito che si è di fronte ad una *coxopatia*, ad una affezione cioè che parte realmente dalla coxo-femorale, bisogna far diagnosi di natura.

Una delle affezioni più frequenti fra i 2 e i 6 anni è la "*artrite sierosa dell'anca*" (sinonimi: artrite "benigna", transitoria, fugace, raffreddore dell'anca, anca irritabile, ecc.)

Il bambino, con una anamnesi spesso positiva per affezioni pregresse e recenti delle prime vie aeree (specie faringo-tonsilliti) cessa di camminare quasi di colpo o zoppica visibilmente. Non è sempre facile capire la sede dell'impotenza funzionale o della zoppia, ma se si ha la fortuna di visitare il paziente nei primi giorni, la ricerca sistematica dei segni clinici prima ricordati permetterà di evidenziare un "impegno" dell'anca, rivelato quasi sempre da una modesta contrattura in flessione e da un piccolo deficit dell'abduzione.

L'affezione è sostenuta da una sinovite, probabilmente reattiva alla presenza di tossine virali o batteriche. E' frequente la presenza di un versamento endoarticolare. Questo può essere messo in evidenza dall'*ecografia* che rappresenta l'indagine di prima scelta per confermare la diagnosi. Non vi è febbre o compromissione dello stato generale. Gli esami bioumorali sono quasi sempre negativi, ma a volte esiste un lieve aumento di TAS e VES ed una positività della proteina C reattiva. Questi piccoli disordini bioumorali possono essere conseguenza dell'affezione pregressa delle prime vie aeree e non necessariamente legati alla coxopatia. La sintomatologia scompare spontaneamente (o al massimo con un po' di FANS, aspirina e riposo) in una o due settimane. A volte gli episodi si ripetono per due-tre volte nel giro di qualche anno. Se sono troppo ravvicinati o se la

regressione spontanea tarda, è legittimo porsi un interrogativo. Si tratta di una coxalgia "benigna" recidivante a lenta risoluzione o di un morbo di Perthes debuttante?

Il *morbo di Perthes* (o osteocondrosi primitiva dell'anca) ha la massima frequenza fra i 3 e gli 8 anni di età, nel periodo in cui la vascolarizzazione dell'epifisi femorale è più a rischio, in quanto è cessato l'apporto dell'arteria del ligamento rotondo (dopo l'anno di età) e delle arterie che dalla metafisi giungono direttamente all'epifisi.

Il processo anatomico-patologico consiste nella necrosi del nucleo di accrescimento dell'epifisi femorale o di una parte di esso e/o della porzione contigua del collo, a causa di un insulto vascolare, probabilmente su base cronica. Le cause di tale danno vascolare sono sconosciute, ma è generalmente ammesso che, su uno stato meopratico congenito del reticolo vascolare, possano agire traumi acuti o cronici oppure ripetuti versamenti su base infiammatoria aspecifica. Si comprende quindi che, se quest'ultima ipotesi fosse vera, la coxite transitoria non sarebbe più tanto "benigna", ma potrebbe rappresentare l'anticamera del Perthes, così come sostenuto da alcuni autori. Ma non si tratta che di una ipotesi.

La sintomatologia del Perthes non è eclatante: spesso i dolori e la zoppia durano solo qualche giorno, per poi ricomparire a distanza di due o tre mesi. L'obiettività clinica è invece quasi sempre positiva, anche se a volte modesta. L'ecografia dimostra la persistenza del versamento oltre i 30-40 giorni dal primo episodio doloroso, a differenza che nella artrite sierosa "transitoria" ove scompare in una o due settimane. La radiografia si positivizza soltanto dopo 2-3 mesi. La RMN può fornire utili elementi, ma richiede la narcosi nei soggetti più piccoli e più irrequieti. La scintigrafia mostra una zona di ipercaptazione della testa, ma è un esame piuttosto invasivo, e non di prima scelta.

Da tutto ciò consegue che, per depistare precocemente un Perthes, un esame clinico ripetuto, pignolo, accurato rimane ancora fondamentale nei primi due-tre mesi.

L'evoluzione anatomico-radiografica del morbo di Perthes è lunga (3-5 anni) e passa attraverso gli stadi radiografici dell'addensamento, della frammentazione e della ricostruzione del nucleo.

Dopo la fine della malattia esiste una *fase di rimodellamento*, della durata di 5-8 anni che cessa con la fine della crescita. L'evoluzione a lungo termine è, nei casi più gravi, verso l'artrosi.

La terapia, incruenta o cruenta, ha un unico scopo: impedire il collasso dell'epifisi e favorirne il rimodellamento, in modo da avere, una volta ultimata la riparazione, una testa la più sferica possibile e congruente con la cavità cotiloidea, ciò allo scopo di evitare o ritardare il più possibile l'insorgenza della artrosi secondaria.

Altra affezione causa di coxalgia è l'*epifisiolisi*. Consiste nel progressivo

scivolamento della testa sul collo femorale, a causa della cattiva "qualità" della cartilagine di accrescimento sottocapitata (per alterazioni biomeccaniche locali o per cause ormonali). Si verifica in periodo prepuberale fra i 10 e i 14 anni, più spesso in soggetti obesi. La diagnosi sembrerebbe quindi facile, se non altro per l'età d'insorgenza e l'habitus caratteristico. Nella realtà le cose stanno diversamente, come è stato evidenziato da uno studio su 101 epifisiolisi croniche operate di osteotomia triplanare nel nostro Istituto: da esso è risultato che la diagnosi era stata fatta mediamente dopo 5 mesi dall'inizio dei sintomi (range 0-22) e l'intervento in media dopo 14 mesi (range 0-40). Anche in questo caso bisogna che il pediatra viva nel sospetto della malattia, spesso diagnosticabile soltanto con "l'occhio clinico" e con qualche semplice manovra, volta alla ricerca di una seppur minima limitazione dolorosa dei movimenti, specie dell'abduzione e della rotazione interna. In questi casi, poiché l'epifisi scivola posteriormente, non c'è contrattura in flessione dell'anca, ma l'arto si presenta esteso (manovra di Thomas negativa) e tendenzialmente extraruotato.

Il segno di Drenham (deviazione in abduzione-extrarotazione quando si flette l'anca) è piuttosto tardivo, verificandosi negli scivolamenti già accentuati e datanti da tempo. Quello che invece occorre in una malattia come l'epifisiolisi è una diagnosi precoce, che è possibile con radiografie corrette in posizione antero-posteriore e laterale.

Il trattamento nelle forme iniziali (al di sotto del 40% di scivolamento) è infatti molto semplice (fissazione in situ con fili metallici o viti). Al contrario, nelle forme croniche inveterate con scivolamenti superiori a questo valore, bisogna ricorrere ad interventi più complessi, come osteotomie del collo intracapsulari od osteotomie intertrocanteriche triplanari, assai più indaginose e non prive di complicazioni e che, soprattutto, non mettono al riparo dalla complicazione artrosica tardiva.

Oltre a quelle ricordate, esistono ovviamente molte *altre coxalgie vere*, come quella da A.R.G., esiti di displasia congenita dell'anca, osteoartrite settica, neoplasie benigne (ad esempio la cisti ossea del collo femorale) o maligne.

L'importante è che il pediatra sappia distinguere le vere dalle false coxalgie, riconoscere ed interpretare i sintomi essenziali, eseguire un corretto esame obiettivo e proporre le indagini laboratoristiche e strumentali più indicate nel singolo caso, iniziando sempre dalle più semplici e meno invasive.

Tutto ciò per giungere ad una *diagnosi precoce*, che potrà sedare l'inquietudine dei pazienti e permettere l'instaurazione della terapia più appropriata.

DEFORMITA' DEL PIEDE DI INTERESSE PEDIATRICO : INQUADRAMENTO CLINICO E TRATTAMENTO

V. CIUFFOLETTI* - A.M. GIACCHETTA* - F. LATTANZI*
E. LUNIEW* - A.G. NANNI* - P. RAVAGLIA* - M. CHIUSAROLI*
A. CIUFFOLETTI**

* *Divisione Ortopedia Pediatrica Azienda "Salesi" Ancona*

** *Clinica Ortopedica Università di Ancona*

Introduzione

Alla nascita di un figlio i genitori vogliono essere rassicurati che il bambino sia fisicamente 'normale'. Essi spesso domandano: 'Il bambino ha tutte le dita delle mani e dei piedi?'

Salvo per questo modo abbastanza tipico di chiedere se il bambino ha anomalie congenite visibili, i genitori tendono spesso ad ignorare i piedi del neonato e se le malformazioni non sono di grado medio o grave, con evidenti deformità (per esempio dita mancanti o ipoplasiche, PTC) esse passano spesso misconosciute finché non determinano un'andatura anormale o non diventano tanto gravi da causare un'anormalità strutturale finalmente riconosciuta da un parente o dal pediatra.

Noi vogliamo fornire un elenco parziale dei disordini del piede che si possono trovare nei bambini e che diagnosticati precocemente hanno, come altre condizioni, maggiori probabilità di essere corretti con terapia specialistica adeguata.

Classificazione

I. ANOMALIE DELLE DITA	- alterazioni di numero	• assenza, ipoplasia delle dita, polidattilia
	- alterazioni di volume	• macrodattilia, microdattilia, aracnodattilia, brachidattilia
	- sindattilia	
	- sinfalangia	

2. ANOMALIE DI SVILUPPO DEL PIEDE	– PTC everso – PTC inverso	<ul style="list-style-type: none"> • piede talo valgo pronato congenito • astragalo verticale o piede a dondolo • piede piatto • equino varo supinato addotto (PTC) • metatarso varo • piede cavo
3. OSTEO- CONDROSI	– di Sever del calcagno – di Kohler	
4. ARTRITI	– settica – ARI	
5. NEOPLASIE	– benigne – maligne	<ul style="list-style-type: none"> • osteoma osteoide • osteoblastoma • condroblastoma • fibroma • Ewing • osteosarcoma
6. LESIONI CISTICHE	– cisti ossee – cisti aneurismatiche	
7. PIEDE NEUROLO- GICO	– può assumere aspetti morfologici diversi	

Anomalie delle dita

Grosse anomalie delle dita come assenze o ipoplasie o sindattilie sinfalangismo, polidattilie o una combinazione di queste anomalie identificabili alla nascita, devono mettere il pediatra sull'avviso della possibile esistenza di anomalie consimili agli arti superiori e della possibilità che il paziente abbia una sindrome malformativa e quindi deve invitare ad un ulteriore studio mirato alla ricerca di malformazioni interne.

Sono state trovate più di 80 sindromi malformative associate con anomalie maggiori o minori dei piedi.

Ogni malformazione rilevante o combinazioni di malformazioni, comporta l'indicazione allo studio genetico mediante mappa cromosomica.

Quando si trovano anomalie minori è importante esaminare i piedi dei fratelli 'normali' o di entrambi i genitori, per assicurarsi che non abbiano anch'essi la stessa anomalia o variante.

Anomalie di sviluppo del piede

PTC everso

Piede talo valgo pronato congenito:

Esso è caratterizzato non tanto da un persistente atteggiamento in talo-valgismo-pronazione ma piuttosto dalla facilità di portare il piede in un simile atteggiamento esagerandone l'articolarietà; nelle forme più severe il dorso del piede giunge a contatto con la faccia anteriore della gamba; i peronei possono essere sublussati sul malleolo esterno, il tendine di Achille è appiattito a nastro mentre i tendini degli estensori, quando si tenta di correggere il talismo, sporgono sottocute come corde tese.

Il suo riscontro è molto frequente nel neonato e va incontro a normalizzazione o spontanea o a seguito di manipolazioni e/o di terapia modellante con apparecchi gessati correttivi in equino-varo-supinazione.

La deformità viene attribuita a sfavorevoli condizioni ambientali durante la vita intrauterina ma sono stati segnalati anche casi ereditari.

Astragalo verticale congenito o piede a dondolo o riflesso

Questo è un tipo di piede piatto congenito associato a posizione verticale dell'astragalo e a dislocazione plantare mediale dell'articolazione astragalo-calcaneo-scafoidea. Il caratteristico aspetto clinico rende la diagnosi relativamente facile: infatti il piede presenta un aspetto a dondolo assomigliando ad una 'babbuccia persiana'.

Esso è caratterizzato da un completo capovolgimento dell'architettura del piede per cui si ha l'inversione dell'arcata plantare che diventa convessa mentre la superficie dorsale diventa concava.

Il tallone è in equino e in valgo, l'avampiede è abdotto e flesso dorsalmente;

tutto il piede è rigido.

Nella posizione in piedi, il piede è marcatamente pronato, il carico sembra sostenuto dal margine interno convesso, con retropiede in valgismo e il calcagno che non tocca il suolo.

L'avampiede è abdotto e flessa dorsalmente nella mediotarsica. L'abduzione dell'avampiede è prodotta dalla retrazione dei tessuti molli dorsali e laterali.

I bambini colpiti hanno un'andatura goffa, con scarso equilibrio: essi camminano con i piedi volti all'esterno, ruotandoli in valgo; anche se i bambini più piccoli non sembrano avere dolore nella deambulazione, essi hanno piedi dolenti quando raggiungono l'adolescenza.

Sull'etiologia dell'astragalo verticale congenito ci sono varie ipotesi:

- Anomalia di sviluppo intesa come arresto della fase di supinazione del piede tra il secondo e il terzo mese.
- Ereditarietà (riscontrato in più membri della stessa famiglia)
- Difetti genetici (presenti in alcune trisomie)
- Difetto primitivo nei muscoli e nelle parti molli, inteso come squilibrio tra un tibiale posteriore debole e flessori dorsali ed eversori forti oppure assenza dei muscoli estrinseci della faccia plantare del piede (come nel mielomeningocele) che si oppongono alle forze di flessione dorsale attiva. Allo squilibrio muscolare conseguirebbero le alterazioni ossee e legamentose.

Il piede a dondolo solo eccezionalmente compare isolatamente; nella maggior parte dei casi è in associazione con altre anomalie congenite di cui le più frequenti sono l'artrogriposi, il mielomeningocele, Down.....

Il trattamento è solo chirurgico ed è finalizzato a recuperare il corretto allineamento del retropiede mediante una tenotomia achillea integrata da una capsulectomia posteriore e sindesmotomia parziale della Tibiotarsica e Sottoastragala e allungamento del Flessore Comune delle Dita e Flessore Proprio dell'Alluce; per riequilibrare il rapporto astragalo-calcaneare applichiamo nel seno del tarso un'endortesi secondo la tecnica di Valenti; infine con l'accesso mediale eseguiamo tenodesi del Tibiale Anteriore, Tibiale Posteriore fissando il TA sul tubercolo dello scafoide: eseguiamo ancora il distacco distale dello 'Spring Ligament' (legamento astragalo scafoideo plantare) che viene reinserito in tensione dopo aver manualmente ricostituito l'arco plantare; su tale legamento, per rinforzo, viene ribattuta la porzione distale del TA.

Segue apparecchio gessato con divieto di carico per 30 giorni e rinnovo gesso, da carico, per altri 20 giorni; dopodiché FKT

Piede piatto

Per piede piatto si intende quella deformità del piede dovuta ad un abbassamento del normale arco plantare; a seconda dell'appoggio al suolo della pianta del piede si distingue un piattismo di primo, secondo e terzo grado.

L'impronta plantare presenta un progressivo allargamento della zona di appoggio laterale con riduzione corrispondente dell'intaccatura mediale fino a che questa scompare completamente e tutta la pianta aderisce al suolo; nelle forme più gravi la zona di appoggio può debordare all'interno.

Abbiamo già parlato delle forme congenite e intendiamo ora parlare della più frequente forma acquisita che è il piede piatto statico (in soggetti particolarmente predisposti per debolezza muscolare e capsulo-legamentosa).

Nel piccolo bambino è abbastanza frequente, all'inizio della deambulazione, il riscontro di un piattismo dovuto all'ipotonia del piede, che sparisce con la crescita e l'irrobustimento delle strutture capsulo-legamentose del piede; ma quando questo atteggiamento persiste dopo il terzo anno, il piede deve essere considerato piatto a tutti gli effetti.

La deformazione si manifesta però più compiutamente nell'adolescenza, quando, a causa del rapido accrescimento staturale e dell'aumento del peso corporeo, si instaura uno squilibrio tra richiesta funzionale e resistenza dei legamenti e dei muscoli del piede.

I primi segni clinici sono rappresentati da dolore 'da fatica' localizzato al bordo interno del piede, specie a livello dell'articolazione astragalo-scafoidea che compare alla fine della giornata e regredisce durante il riposo notturno; successivamente si assiste ad un aggravamento progressivo della sintomatologia dolorosa con comparsa di uno stato contratturale della muscolatura del piede che ostacola la marcia, soprattutto in salita, quando l'appoggio sulla punta esagera ulteriormente l'appiattimento della volta; il piede viene deviato in valgo cosicché l'asse della gamba cade sul primo metatarso o medialmente ad esso; l'asse del calcagno diviene obliquo all'esterno formando con la gamba un angolo ottuso aperto in fuori.

Il suo spostamento sotto l'astragalo obbliga la parte anteriore di questo osso ad inclinarsi verso la pianta, spingendo così verso l'alto lo scafoide che, seguendo l'avampiede nel suo movimento di abduzione, lascia scoperta la parte antero-mediale della testa astragalica.

Tutta la volta appiattita prende contatto col suolo e il profilo del piede da concavo diventa rettilineo ed anche convesso cosicché l'appoggio può avvenire addirittura sulla faccia mediale del piede e lo stesso malleolo interno può giungere a contatto col suolo.

Col tempo si instaura una contrattura muscolare che impedisce la correggibilità della deformazione; i muscoli maggiormente compromessi sono i peronei, specie il peroneo lungo, che va incontro a contrattura prima e ipotrofia poi; le ossa, dislocate dalla loro sede abituale e sottoposte a sollecitazioni abnormi non sono più in grado di riprendere la loro posizione normale poiché il loro sviluppo avviene in modo asimmetrico: lo scafoide diventa ipertrofico nella sua parte interna (scafoide gigante doloroso).

Nello stadio inveterato, nei soggetti non trattati, la deformazione del piede è tale che il malleolo tibiale e la testa dell'astragalo possono giungere a contatto con il suolo: nei punti di appoggio compaiono borse sierose: l'insorgere dei fenomeni degenerativi specie a livello sotto astragalico e medio tarsico è responsabile di una sintomatologia dolorosa con andamento a poussées durante le quali il carico è impossibile.

Ovviamente non dovremmo più vedere gli stadi inveterati in quanto questa patologia risente molto beneficio sia dal trattamento conservativo ortesico (che è augurabile iniziare intorno al terzo anno di vita ed eventualmente da proseguire fino al sesto-settimo anno) sia da un trattamento chirurgico: quest'ultimo riservato a rari pazienti più grandicelli (10-12 anni) che non hanno avuto nessun tipo di trattamento o lo hanno avuto tardivo e senza risultati.

Peraltro la tecnica chirurgica è molto semplice: Tra le numerose tecniche proposte, noi utilizziamo soprattutto due metodiche (la cui scelta è in funzione del quadro clinico) e precisamente il CALCANEO-STOP e l'ENDORTESI DI VALENTI con una preferenza per quest'ultima in virtù della sua maggiore semplicità di esecuzione.

Il calcaneo-stop ideato da Alvarez, proposto da Burutavan e introdotto in Italia da Pisani, prevede l'apertura del seno del tarso e l'alloggiamento nel suo pavimento di una vite da spongiosa con direzione dall'alto in basso e dal dietro in avanti.

L'endortesi di Valenti è un cilindro filettato in materiale plastico, di diverse misure, che si inserisce, avvitandolo, nel seno del tarso con funzione di sostegno sotto-astragalico dall'interno.

All'atto chirurgico fa seguito una breve immobilizzazione con tutore ortopedico per 20-25 giorni e successivamente una rieducazione propriocettiva della tibio-tarsica e sottoastragalica.

PTC inverso

Piede torto congenito

Con questo termine si intende abitualmente il "piede equino varo supinato" idiopatico che, tra le deformità dello scheletro, occupa il secondo posto dopo la LCA (19% di tutte le malformazioni congenite).

Incidenza intorno al 1%o nati, bilaterale nel 60%, con preferenza del sesso maschile 9/1, è frequente la concomitanza con altre malformazioni in particolare la DCA.

Patogenesi

a) teoria genetica: nel 15% dei PTC è stata dimostrata ereditarietà che può essere interpretata come l'espressione di un gene dominante a penetranza ridotta: questo spiegherebbe perché in una famiglia in cui vi sia un soggetto con PTC,

è venti volte più probabile che si presenti la stessa affezione anche se di forma e gravità variabile.

- b) teoria meccanica: questa teoria attribuisce la deformità ad un atteggiamento viziato assunto dal piede nella vita intrauterina in seguito a pressioni anomale esercitate sul feto a causa di una sproprzione tra volume del feto e capacità uterina (es. oligoidramnios, neoformazioni della cavità pelvica, utero bicorne, gravidanze gemellari plurime). Recentemente, queste condizioni ambientali sfavorevoli, vengono interpretate sulla base di deficienze circolatorie piuttosto che di vero e proprio difetto spaziale nell'ambiente uterino.
- c) teoria embriologica: è la teoria più accreditata che vede il PTC come conseguenza dell'arresto di sviluppo del piede nella fase tibiale (tra la settima e la nona settimana).
- d) teoria neuromuscolare: questa teoria che fa risalire la deformità del piede ad un'anomalia di origine nervosa determinante a sua volta uno squilibrio muscolare, non è accettabile nell' etiopatogenesi del PTC idiopatico, mentre è determinante nel PTC sintomatico o secondario (a patologie neurologiche quali spina bifida, artrogriposi, cerebropatie infantili, poliometite).

Alterazioni anatomopatologiche

Le alterazioni anatomopatologiche del PTC interessano sia l'apparato osteoarticolare che quello dei tessuti molli.

A livello osteoarticolare l'astragalo è flesso plantarmente quasi a prolungare l'asse della tibia e tende a disimpegnarsi dal mortaio tibioperoneale; il calcagno presenta una maggior concavità della superficie mediale; esso, seguendo il movimento dell'astragalo in equinismo e varismo, si verticalizza e si porta in supinazione.

L'angolo astragalocalcaneare che normalmente è di 40‰ tende a diminuire o anche ad annullarsi perché gli assi longitudinali delle due ossa si dispongono parallelamente; lo scafoide si articola solo col lato mediale della testa astragalica e il suo asse trasversale si verticalizza e il suo tubercolo può entrare in contatto col malleolo tibiale; il cuboide si può cuneizzare, i metatarsi presentano una deviazione in adduzione e la tibia spesso è intraruotata.

Tutte le formazioni capsulolegamentose e tendinee della regione plantare mediale e posteriore sono retratte mentre quelle esterne e dorsali sono allungate; la muscolatura della gamba è atrofica e la sua presenza fin dalla nascita fa ritenere che l'atrofia non sia conseguenza solo della prolungata immobilizzazione gessata bensì un'anomalia di sviluppo.

Clinica

Il quadro clinico è talmente caratteristico da essere inconfondibile.

Il piede è flesso plantarmente (equinismo), è concavo verso l'interno rispetto

al retro piede (varismo), rivolge la pianta medialmente (supinazione) ed è infine ruotato verso l'interno rispetto alla gamba, la quale perlopiù è intraruotata al terzo inferiore (adduzione).

Non esistono alterazioni della motilità: i muscoli si contraggono regolarmente anche se non riescono a determinare un movimento ampio in conseguenza della fissità del piede.

La deformità può essere, a seconda della gravità, parzialmente o totalmente irriducibile con manovre manuali.

Si dice PTC 1° quando la rotazione interna del piede rispetto alla gamba è inferiore all'angolo retto e la deformità è completamente correggibile manualmente, PTC 2° quando il piede forma con la gamba un angolo di 90° e la deformità non si corregge che forzatamente e incompletamente; PTC di 3° quando il piede forma con la gamba un angolo acuto e la deformità non è correggibile manualmente.

Il destino prognostico è strettamente correlato non solo alla precocità e alla razionalità del trattamento, ma anche all'entità della deformazione iniziale.

Noi facciamo precedere il trattamento chirurgico dal trattamento conservativo che consiste in energiche manipolazioni pluriquotidiane fin dai primi giorni di vita.

Molto precocemente (già dopo 1 settimana di vita) applichiamo tutori in materiale acrilico morbido per modellare in correzione le deformità e li rinnoviamo in genere ogni 10-15 giorni: poiché il tutore è asportabile manualmente a domicilio, i pz. tornano a rinnovare l'apparecchio dopo 2 giorni di manipolazioni e trattamenti dermoprotettivi.

Intorno ai 4 mesi eseguiamo il trattamento chirurgico che può essere costituito solo da un tempo posteriore per la correzione dell'equinismo (questa deformità infatti non si corregge quasi mai completamente con trattamento conservativo) o anche da un tempo mediale se il piede necessita di un allineamento completo.

Le indicazioni chirurgiche, ovviamente, vengono valutate caso per caso e nel riallineamento completo prevedono un' incisione cutanea postero-laterale per l'allungamento del tendine di Achille e per la generosa capsulectomia e sindesmotomia posteriore; fa seguito un' incisione mediale per la capsulotomia astragalo-scafoidea e per la liberazione delle aderenze che 'incollano' lo scafoide alla superficie mediale dell'astragalo impedendogli di essere correttamente articolato sulla testa; (ricordiamo che in questa età lo scafoide non ha ancora il nucleo di ossificazione pertanto è impossibile valutarne correttamente la posizione mediante radiografia): il tempo mediale prevede anche un allungamento del FCD, FPA, TP e volte del TA, distacco dell'abduktore dell'alluce e fasciotomia plantare all'inserzione posteriore.

All'intervento chirurgico fa seguito apparecchio gessato, sempre in materiale

acrilico morbido, rinnovabile ogni 2-3- settimane per un periodo variabile di 2-3 mesi, dopodiché applichiamo un tutore correttivo articolato al mesoavampiede e infine "scarpe linea neutra".

Metatarso varo

Questa deformità viene da molti considerata una varietà frustra di piede torto: differisce però da questo perché la deformità è limitata all'avampiede mentre il retropiede è praticamente normale; nell'avampiede i metatarsi sono addotti, incurvati medialmente e si aprono a ventaglio.

Se non diagnosticati e trattati precocemente la deambulazione avverrà con marcia a punte in dentro e può essere causa di confusione con la torsione tibiale interna.

Noi vediamo in genere questa patologia alla nascita o nei primi mesi di vita e questo ci facilita il trattamento in quanto nella fase iniziale la deformità è riducibile con manipolazioni, apparecchi gessati e scarpe correttive.

Nelle forme non trattate, in età più avanzata, può essere necessario il trattamento chirurgico.

Piede cavo

Il piede cavo è una deformità caratterizzata da un'esagerazione della concavità della volta plantare.

Esiste una forma detta idiopatica o essenziale degli adolescenti che in realtà è molto rara perché un accurato esame neurologico mette in evidenza nel 70% dei casi una lesione del sistema nervoso (spina bifida, e altre mielodisplasie, Morbo di Charcot-Marie-Tooth, degenerazioni spinocerebellari, monoplegie e paraplegie spastiche, angiomi o altri tumori del midollo...).

Il meccanismo d'azione non è chiaro, secondo alcuni la retrazione dei muscoli e dell'aponeurosi plantare sarebbe primitiva, secondo altri sarebbe secondaria alla rottura dell'equilibrio delle forze che agiscono sulla faccia dorsale e plantare del piede.

Specificatamente gli estensori lunghi estendono con forza le articolazioni falangee prossimali, ma meno le falangi medie e distali; i flessori lunghi flettono fortemente le falangi distali ma hanno scarso effetto prossimalmente: a queste azioni si oppongono i muscoli interossei che producono flessione della falange prossimale ed estensione delle due falangi distali.

Ogni debolezza di questi muscoli interossei dà luogo a caduta dei metatarsi e a deformità ad artiglio delle dita, con la falange prossimale iperestesa fino alla sublussazione dai metatarsi e le falangi distali iperflesse.

Il cavismo appare in genere tra i 10 e i 12 anni ed essendo indolore, nel periodo iniziale può passare inosservato, poi iniziano 'facile stancabilità' e malessere del piede poi, dolore specifico alle piante dei piedi per la presenza di

callosità sotto le teste dei metatarsi.

L'impronta plantare dimostra un appoggio anomalo con allargamento dell'appoggio anteriore, assottigliamento dell'appoggio esterno fino alla completa scomparsa, l'impronta al suolo delle dita diventa puntiforme fino a scomparire totalmente nelle forme con griffe marcata.

In assenza di trattamento il cavismo procede verso un aggravamento lento ma progressivo passando dalla correggibilità (10-12 anni) alla contrattura e retrazione fibrosa (12-14 anni) infine alla deformità ossea: dopo la pubertà la forma è considerata inveterata.

Il trattamento precoce è conservativo e prevede l'uso di plantari che sostengono discretamente l'arco plantare sollevando i metatarsi subito dietro la testa.

Il trattamento chirurgico comprende gli interventi rivolti alla cura della lesione nervosa, alla correzione della retrazione delle parti molli e dello squilibrio muscolare, alle "osteotomie di scarico" metatarsale.

Osteocondrosi

Col termine osteocondrosi viene definito un gruppo di malattie, ad etiologia incerta (comunque non infiammatoria) che interessano le epifisi, le apofisi e le ossa corte dello scheletro in accrescimento; con substrato anatomico ben definito (almeno negli stadi avanzati); decorso clinico non grave come intensità e durata; quadro radiologico caratterizzato da fasi successive di addensamento, frammentazione e ricostituzione; con esito diverso a seconda della sede.

In teoria ogni centro di ossificazione può essere colpito dalla malattia ma la prevalenza delle localizzazioni è maggiore all'arto inferiore e in questo ambito le sedi più interessate sono la testa del femore (m. di Perthes), l'apofisi tibiale anteriore (m. di Osgood Schlatter), lo scafoide tarsale (m. di Kohler I°) e l'apofisi calcaneare (m. di Sever).

Morbo di Sever

Definita anche "apofisite calcaneare"; questa osteocondrosi interessa il nucleo di ossificazione dell'apofisi calcaneare che compare intorno all' 8° anno di vita, questo spiega perché il quadro clinico si manifesta tra gli 8 e i 13 anni, a volte è bilaterale; prevale nel sesso maschile; il segno clinico più importante è costituito dal dolore, spontaneo, ad inizio subdolo, poco intenso e diffuso a tutta la regione calcaneare nello stadio precoce; continuo ed esasperato dal carico nello stadio tardivo quando impedisce l'appoggio del retro piede e costringe il pz. a deambulare sulle punte con ginocchia flesse per evitare il carico diretto sul calcagno e decontrarre il tricipite; la radiologia non ha caratteristiche tipiche ma il riscontro di frammentazione del n. di ossificazione in 2 o più parti, a radiotrasparenza variabile, associato ad addensamento dell'apofisi che assume un aspetto metallizzato, in un pz. con sintomatologia clinica, conferma la diagnosi.

La prognosi è buona; i sintomi regrediscono nel giro di poche settimane o pochi mesi col riposo, divieto di sport ed eventuali plantari di scarico calcaneare.

Kohler I°

Osteocondrosi del n. di ossificazione dello scafoide tarsale; compare tra il 3° ed il 7° anno, preferisce sesso maschile, nel 90% è monolaterale. Tra le ossa del tarso, lo scafoide è il più interessato, perché è compresso tra le ossa comparse prima e pertanto meno elastiche e perché è sottoposto alla trazione del tibiale posteriore che su di esso si inserisce. Clinicamente compare dolore al dorso o nella parte interna del piede, accentuato dal carico e responsabile a volte di zoppia.

Nella fase iniziale il nucleo è rimpicciolito ed appiattito con contorni irregolari; l'osso si può assottigliare fino ad assumere l'aspetto di una lente biconcava. Nelle forme più gravi il n. può presentare una struttura a zolle o essere minutamente frammentato. Successivamente intervengono i fenomeni di riparazione e lentamente il corpo dello scafoide assume dimensioni, forma e struttura normali.

La malattia non richiede particolari cure e presenta un'evoluzione spontanea verso la guarigione, anche se il quadro radiologico si normalizza in un tempo piuttosto lungo (1-2 anni).

Può essere necessaria un'immobilizzazione gessata per il tempo in cui durano i fenomeni clinici.

Conclusioni

Le deformità dei piedi, siano esse maggiori o minori, congenite o acquisite, sono molteplici.

Se le maggiori non pongono dubbi ai pediatri circa l'opportunità di adeguate cure ortopediche, le minori spesso vengono sottostimate o misconosciute, poiché il disturbo funzionale indotto non è clinicamente rilevabile.

Alle soglie del settimo millennio, la cultura pediatrica, in continua espansione, deve arricchirsi di un ulteriore concetto: 'l'apparato locomotore, nel suo insieme, e il piede, in particolar modo, richiedono periodici controlli specialistici, anche quando in apparenza forme e funzioni locomotorie sembrano, al pediatra, rientrare nella norma'.

Se ciò verrà opportunamente fatto, si potrà evitare per un certo numero di futuri adulti il ricorso a cure podologiche e chirurgiche tardive non sempre in grado di soddisfare appieno il criterio di un perfetto recupero funzionale del piede.

NON SURGICAL MANAGEMENT OF IDIOPATHIC CONGENITAL CLUBFOOT

R. SERINGE - R. CHEDEVILLE - I. GHANEM - M. DE LA CAFFINIÈRE

Hôpital Saint Vincent de Paul - Paris, France

Introduction

There is no treatment yet described, that could transform a congenital clubfoot into a completely normal foot. Calf hypotrophy, diminished length of the foot, reduced joint motion, and even sometimes leg length inequality, are all sequelae that may persist after clubfoot treatment.

The goals of treatment are: first, to correct the three components of the deformity, second, to maintain the result, third, to restore muscle balance, and finally, to preserve sufficient joint motion. Many non surgical methods of treatment exist. None of them is universal. When used, a satisfactory result is likely to be achieved in 50 to 60% of the cases.

The purpose of this paper is to describe the manipulative, so called "functional" method of treatment in idiopathic congenital clubfoot, to evaluate its results, and to assess its major complications.

A - Passive physiotherapy: manipulation of the foot

The functional treatment should be undertaken by a physiotherapist, well trained to deal with clubfeet, mainly in neonates and young children. The bone pieces of the foot are cartilaginous, and the soft tissues are fragile (mainly the skin). The three components of the deformity should be corrected simultaneously. The physiotherapist should be comfortably seated while manipulating the foot, and the child must be quiet (sometimes asleep, or cuddled by his mother).

Gentle and progressive stretching of retracted tissues (knots), taking care not to damage the distal tibial physis and the tarsal joints (with forceful manipulation), is mandatory. A traction manoeuvre should always be used in order to open the joints and avoid iatrogenic complications; traction on the os calcis tuberosity (tuber calcanei) avoids either flattening of the talus, and/or rocker bottom deformity; correction should be done with the knee flexed, in order to avoid the development of iatrogenic recurvatum deformity is done with the of the knee (that is sometimes observed when the correction of a stiff deformity is done with the knee in extended position); the child should be allowed to actively move his knee in flexion-extension, and the physiotherapist must follow the lower limb movement without losing correction. Painful manoeuvres should be avoided and withdrawn as soon as the child becomes agitated. Stopping of the manipulation should be

progressive enough for it not to be noticed by the child.

1 - *Calcaneopedal block derotation*: the purpose of this manoeuvre is to correct the global adduction of the calcaneopedal unit (represented by the foot without the talus), around the talocalcaneonavicular axis (Henke), through stretching of the retracted posterior, posterolateral and anteromedial soft tissues. This is done by a vertical downward traction on the foot, followed by a rotation into abduction, that moves the tuber calcanei far away from the lateral malleolus.

2 - *Correction of medial navicular displacement*: this represents the correction of forefoot adduction and inversion, and is done through stretching of the tibialis posterior and the tibialis anterior muscles, which leads to an alignment of the forefoot with respect to the hindfoot (straight medial border).

3 - *Elongation of the triceps surae muscle*: the goal of this manoeuvre is to correct the equinus deformity of the hindfoot. This is done by gripping the tuber calcanei, and achieving a vertical downward traction.

4 - *Restore tibiotalar dorsiflexion and plantar flexion* as soon as the equinus deformity of the hindfoot is corrected. During dorsiflexion, the thumb on the lateral aspect of the talus controls its integration into the talocalcaneonavicular joint; the thumb acts as a fulcrum (stabilizing the talus), as the foot is abducted and dorsiflexed.

5 - *Elongation of the plantar fascia* in order to correct an associated cavus deformity.

B - Active physiotherapy

It is based on stimulation techniques that elicit active exercises promoting the action of the extensor communis, peroneus longus and brevis (reactional physiotherapy). This is usually possible few days or weeks after the passive physiotherapy is started, ie, after some degree of correction is obtained. The main goal of this technique is to achieve active eversion of the foot, and to avoid deforming contractions of the tibialis anterior, the tibialis posterior, and the abductor hallucis longus muscle. In an older child, a true active physiotherapy (against resistance) can be done.

C - Maintenance of correction

1 - *Strapping*: strapping alone is not recommended since this type of bandage is expandable, and does not insure strict and lasting maintenance of the correction.

2 - *Strapping associated with a sole* (material: wood, aluminium or plastic) is effective. The adhesive strapping uses non expandable material. The sole may be plane or with a plantar concavity in order to preserve the physiologic arches of the foot. Its sides may be straight or rather reserved, ie, convexe medial and concave lateral, so as to fix the foot in an apparently overcorrected position. The tuber calcanei is strapped to the sole independantly in order to correct the equinus

of the hindfoot. The forefoot is strapped to the sole in a corrected position in reference to the hindfoot. The whole foot and the sole are then strapped (using an expandable adhesive bandage) to the leg or the knee (in a flexed position), in order to correct the equinus deformity without producing an iatrogenic rocker bottom deformity, and to reduce the foot inversion. The expandable bandage has the theoretical advantage of allowing active movements of the knee, thus acting as a dynamic autocorrective tool (through its action on the sole and the foot bandages). In fact, it loses its maintaining effect rapidly, and we now use (since several years) an above knee splint (with the knee 90° flexed) moulded on the foot previously fixed on the sole. This splint will be changed or modified many times, as the correction progresses. More recently, this above knee splint is replaced by the Clubax° splint.

3 - *Articulating ankle foot orthosis (Clubax)*: it is made up of four parts: a thigh strap, a leg strap, a hindfoot sole and a forefoot sole. These parts are joined together by the means of multidirectional hinges, allowing motion in the three planes (between the forefoot and the hindfoot soles, and between the leg and the foot) or in the sagittal plane (at the knee joint between thigh strap and the leg strap). The straps and soles are adjustable, and may be adapted to each foot. This orthosis may be used in association with the manipulations during initial management; it may also be used as a splint in order to maintain the obtained correction.

4 - *Plaster cast*: it is still considered as an efficient tool for the maintenance of correction (above or below knee cast). It is mainly helpful in acute management of recurrences (especially of the forefoot deformity).

5 - *Perlstein orthosis*: it is used as a knight splint, and is mainly effective in avoiding recurrence of equinus deformity that is sometimes observed with growth (due to an imbalance between the bone growth and the muscle growth).

D - Strategy

Whatever is the chosen method of treatment, the parents must be aware of all its steps, pitfalls and complications. This will make them confident and let them participate actively in the treatment progression.

The manipulative (functional) method was originally described in France, and must be done by an orthopaedic and physiotherapist team. It is made up of four steps:

1 - *Correction of the deformity (from birth to age 8 weeks)*: Physiotherapy is done daily; in fact, the largest amount of correction is obtained in this first period, at the end of which the result is assessed clinically and radiographically by an orthopaedic surgeon.

2 - *Prewalking phase (from age 2 months to age 1 year)*: improvement and maintaining correction are done during this phase. Depending on each case,

physiotherapy may be continued daily, or reduced to 3 times a week. The parents may start their active participation (night splints). Withdrawal of fixation may start progressively if the desired correction is obtained, especially for the splints, but the strapping and soles may be kept unremoved. This can be done for one or few hours a day in the beginning. In the night time, the splints must be put back, and the foot accurately refixed.

3 - *Walking phase*: Normal shoes are used during the day. Physiotherapy may be reduced to twice or even once a week. The parents participation becomes more active, through the control of active exercises (in abduction, eversion and dorsiflexion) given to their children.

4 - *Follow-up care until skeletal maturity*: the child is seen by the physiotherapist once a month at the beginning, and by the orthopedic surgeon once a year (or more frequently if needed). Night splint may be continued for several years (Perlstein), if the dorsiflexion of the foot is not sufficient (less than 10°).

E - Results

The experience of Saint Vincent de Paul Hospital - Paris, was published in 1990 (Seringe & Atia). The results were evaluated according to a rating score established by the authors. The study included 269 clubfeet (183 children), treated by the functional method, and reviewed with an average follow-up of 6,1 years. The results at the end of functional treatment were rated as good in 38,7% of the cases. Since 1983, the improvement of some key points of the procedure, helped in increasing the rate of satisfactory results, and reducing the necessity for secondary operative management. In a new study (unpublished yet) we reviewed 191 feet (127 patients) treated for clubfoot between January 1983 and December 1990 using the functional method. All of the patients were neonates (less than 2 months of age) when they were first seen, and were reviewed at an average follow-up of 4 years (min. 1 year, max. 11,5 years). Among the 191 feet, the functional method failed to achieve satisfactory correction in 81, and a secondary operative procedure was needed at an average age of 2,1 years.

At the end of the functional treatment (before surgery), the results were deemed excellent in 21% and good in 34% of the cases. So, we can hope obtaining an average 55% of good results after manipulative management of clubfoot, but we cannot give a definitive opinion since follow-up is not long enough.

F - Complications

- Skin complications are rare. Nevertheless, temporary stopping of the functional method is sometimes necessary. A plaster cast can be used (with a special skin ointment), in order to maintain the correction until the skin lesion is healed.

- Bony complications (physioepiphyseal fractures of the distal tibia and fibula, or cartilaginous damage) due to forceful manipulations, can be prevented by a well trained physiotherapist.

- The triceps surae insufficiency is never encountered after functional treatment (but rather after surgery). This complication should however be always kept in mind, in order to prevent surgical treatment.

- The major complication of the functional method is overcorrection or false correction, demonstrated by a satisfactory apparent dorsiflexion of the foot, rather related to a rocker bottom deformity. The use of plantarward curved soles can help preventing this complication; on the other hand, day immobilization of the foot at 90° dorsiflexion is preferable to the maximum dorsiflexion position.

Conclusion

Non operative management of clubfoot is very effective.

Whatever is the used method, a strict collaboration between a well trained pediatric orthopaedic surgeon and a specialized physiotherapist is mandatory. The treatment is of long duration, and should be conducted rigorously and patiently.

Participation of the parents should be active and is necessary for the success of the treatment. If all these conditions are fulfilled, a satisfactory result is likely to be obtained in 55-60% of the cases. In case secondary surgery is needed, the operative procedure is rendered much easier after functional therapy, than if the foot was never previously manipulated.

CONFERENZE

Presidenti: G. Titti - T. Ricci

Coordinatore: G. Mengarda

La farmacocinetica: utilità nella pratica terapeutica quotidiana

FARMACOCINETICA: UTILITÀ NELLA PRATICA TERAPEUTICA QUOTIDIANA

G. CARAMIA - G. RUFFINI

Divisione Pediatria-Neonatologia

Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ancona

Per una corretta terapia farmacologica è molto importante la conoscenza del profilo farmacocinetico dei farmaci cioè quanto l'organismo può operare sul destino del farmaco. Per produrre i suoi effetti il farmaco deve essere presente nel sito d'azione a concentrazioni ottimali e tutto ciò è in relazione sia alla quantità della dose somministrata sia all'entità dell'assorbimento, della distribuzione, della biotrasformazione e della escrezione.

Le modificazioni secondarie a molteplici cause, dei citati parametri farmacocinetici ci permettono la regolazione del dosaggio nei singoli pazienti (dose complessiva, frequenza della dose da somministrare e via di somministrazione).

Se la conoscenza dei fattori farmacocinetici è importante nell'adulto lo è molto di più' in età pediatrica in quanto l'età, in particolare le modificazioni che si verificano nel corso del normale processo di maturazioni di organi ed apparati, è una delle variabili più' importanti unitamente ad altri fattori concomitanti (nutrizionali, metabolici, infettivi, ecc.) che influenzano la farmacocinetica.

Senza dilungarci in aspetti strettamente specialistici cercheremo di analizzare quei fattori farmacocinetici che si modificano in funzione dell'età e che quotidianamente ci troviamo di fronte imponendoci delle scelte nella pratica terapeutica.

Biodisponibilità

L'assorbimento di un farmaco sottintende la velocità con cui un farmaco abbandona il sito di somministrazione nonché l'entità di tale processo. Oggi si preferisce il termine di **biodisponibilità**, a quello di assorbimento, che indica la quota di farmaco che raggiunge il sito d'azione o un liquido biologico dal quale può arrivare al sito d'azione.

Molti fattori indipendentemente dall'età influenzano la biodisponibilità ed i più importanti di essi sono lo stato fisico e la concentrazione del farmaco, il flusso sanguigno nel sito di assorbimento e l'area di superficie di assorbimento. I farmaci in soluzione acquosa vengono assorbiti più velocemente di quelli in sospensione o in forma solida; i farmaci somministrati ad alte concentrazioni sono assorbiti più velocemente rispetto a quelli somministrati con dosi più basse; maggiore è il flusso sanguigno nel sito di assorbimento e l'area di assorbimento più il farmaco sarà assorbito.

La via di somministrazione orale è la più utilizzata e l'assorbimento dei farmaci per questa via avviene per diffusione passiva ed è tanto maggiore quanto più il farmaco si trova in forma non ionizzata e più liposolubile.

L'assorbimento dei farmaci oltre che da queste variabili generali viene modificato da altri fattori dipendenti dalla maturazione di organi ed apparati che avvengono come conseguenza dell'età.

Le variabili proprie dell'età pediatrica per quanto riguarda l'assorbimento gastrointestinale sono il pH gastrico, la motilità intestinale, l'attività degli enzimi pancreatici ed il metabolismo dei sali biliari (tabella 1).

Il pH gastrico raggiunge i valori dell'età adulta all'età di 2 anni di vita e ciò comporta un alterato assorbimento in quanto il pH influenza la quantità di farmaco in forma non ionizzata e liposolubile elementi che poi favoriscono la diffusione passiva.

Poiché la maggior parte dei farmaci somministrati per os vengono assorbiti dalla mucosa intestinale un ritardato svuotamento gastrico che si osserva fino ai 6-8 mesi di vita comporta una ridotta velocità di assorbimento con susseguente riduzione della massima concentrazione sierica del farmaco.

In età pediatrica la ridotta motilità intestinale è più influenzata, rispetto all'adulto, dalla presenza di cibo che determina onde peristaltiche più brevi con conseguente diminuzione della quota di farmaco assorbita.

Nei primi mesi di vita il metabolismo dei sali biliari è ridotto per cui viene escreta nell'intestino una minore quantità di bile con susseguente riduzione dell'assorbimento di farmaci liposolubili.

Nonostante che la via di somministrazione orale sia la più comoda, la più economica e la più sicura appare evidente che, almeno nei primi mesi di vita e nei casi in cui sono necessarie concentrazioni elevate e certe, ad essa deve essere

preferita la somministrazione parenterale (tabella 2).

Volume di Distribuzione

Una volta che il farmaco è arrivato nel torrente circolatorio esso può distribuirsi nei liquidi interstiziali e cellulari. I farmaci liposolubili diffondono e si distribuiscono rapidamente mentre quelli non liposolubili, che passano scarsamente le membrane, hanno una distribuzione e siti d'azione molto limitata. I tessuti e le proteine plasmatiche fungono da deposito di farmaci, con concentrazioni che sono in equilibrio con quelle plasmatiche e quindi ne consegue un allungamento della durata d'azione dei farmaci stessi.

La distribuzione del farmaco seleziona la dose da somministrare ed il **volume di distribuzione** (vd) ci fornisce informazioni sulla quantità totale di farmaco presente nel corpo in relazione alla sua concentrazione nel sangue.

Per molti farmaci il vd differisce nei bambini rispetto agli adulti a causa di alcune variabili quali la composizione dei compartimenti dell'acqua corporea, la quantità di tessuto adiposo e la quantità delle proteine plasmatiche.

Fino al primo anno di vita la quantità assoluta e la distribuzione dell'acqua corporea è più elevata che nell'adulto e ciò si traduce in un maggior vd mentre la quota di tessuto adiposo è minore in età pediatrica, raggiungendo i valori dell'adulto nell'adolescenza, per cui per quei farmaci liposolubili si assiste ad un minore vd.

Anche il legame sieroproteico dei farmaci differisce nel bambino rispetto all'adulto in quanto la quantità dell'albumina e la concentrazione delle proteine plasmatiche totali sono ridotte e raggiungono i valori dell'adulto solo entro il primo anno di vita. Questo fa sì che nella primissima infanzia vi sia un vd aumentato ed inoltre, dato che solo il farmaco libero può agire nel sito d'azione, una maggiore concentrazione di farmaco libero.

I farmaci inoltre competono con altre sostanze, come ad esempio la bilirubina e gli acidi grassi liberi, al legame con le proteine e questa competizione in età neonatale comporta delle problematiche. L'esempio più importante è quello della bilirubina la cui affinità all'albumina si avvicina a quella dell'adulto intorno al 5° mese di vita per cui alcuni farmaci, tra cui i sulfamidici, utilizzati in epoca neonatale possono spiazzare la bilirubina non coniugata e aumentare il rischio di kernicterus.

Da quanto detto sopra è molto importante conoscere il vd nell'età pediatrica e di conseguenza tutte le possibili cause che lo possono variare (disidratazione, alterata circolazione, insufficienza renale, ecc.) in quanto un alterato vd comporta delle modificazioni terapeutiche caratterizzate da una maggiore o minore quantità di farmaco all'inizio della terapia per assicurare una concentrazione terapeuticamente efficace nel sito d'azione. Comunque in età pediatrica si deve

tener conto anche della ridotta concentrazione delle proteine totali e della quota di tessuto adiposo che comportano la riduzione di farmaco legato o depositato e di conseguenza aumentano quello libero con rischio di concentrazioni maggiori e potenzialmente tossiche (tabella 3).

Clearance corporea

Quando un farmaco è presente nel corpo inizia il processo di rimozione e la velocità di tale processo è quantificata dalla **clearance corporea** (cc) che comprende tutti i meccanismi di rimozione del farmaco quali la biotrasformazione e l'eliminazione attraverso i vari emuntori (renale,epatico,polmonare,ecc.)

La biotrasformazione avviene ad opera di enzimi che si sono evoluti probabilmente milioni di anni fa come meccanismo di rimozione dei costituenti naturali degli alimenti. I sistemi enzimatici responsabili della biotrasformazione sono principalmente localizzati nel fegato ma anche nel rene, nei polmoni, nell'intestino, nei surreni e cute. La biotrasformazione avviene mediante 2 reazioni di cui la prima (ossidazione, idrolisi, ecc) converte il farmaco progenitore in un metabolita che può essere farmacologicamente inattivo o meno attivo o più attivo della sostanza progenitrice mentre la seconda accoppia il metabolita con una sostanza endogena che lo rende più idrosolubile quindi più facilmente eliminabile.

Alla nascita ed in genere fino all'età di 6 mesi l'attività degli enzimi ossidanti è ridotta mentre non prima di 2-3 anni gli enzimi deputati alla coniugazione raggiungono l'attività propria degli adulti. Tutto ciò determina una ridotta clearance metabolica con possibili effetti di accumulo di farmaci (esempio diazepam).

Oltre alla ridotta attività dei sistemi enzimatici nel neonato si assiste anche ad un diverso metabolismo epatico per alcuni farmaci come ad esempio per la teofillina. La teofillina nel neonato viene metabolizzata a caffeina (composto attivo) mentre dopo il 7-9 mese di vita viene ossidata a monometilxantina (composto inattivo). Questo spiega gli effetti terapeutici ottenuti con la teofillina nel pretermine con ridotta funzionalità dei centri bulbari dell'attività respiratoria e cardiaca.

Dal punto di vista pratico è molto importante capire le sequenze di maturazione dei processi metabolici del farmaco soprattutto quando si prescrivono sostanze che subiscono una notevole metabolizzazione epatica (tabella 4). L'esempio più tipico si è verificato a seguito della somministrazione a dosi normalmente utilizzate in età adulta di cloramfenicolo in neonati. La ridotta coniugazione del cloramfenicolo ha portato a effetti di accumulo tossico evidenziati clinicamente dalla sindrome del bambino grigio.

I farmaci vengono eliminati dall'organismo o immodificati o come metaboliti e ciò è direttamente proporzionale alla idrosolubilità.

Il rene è l'organo più importante per l'eliminazione dei farmaci e l'escrezione urinaria è in rapporto, in particolare, alla capacità di filtrazione glomerulare, alla capacità funzionale tubulare, al flusso sanguigno renale e, come abbiamo visto in precedenza, anche al legame sieroproteico in quanto solo il farmaco libero viene filtrato ed escreto.

In età pediatrica esistono delle differenze funzionali che riguardano il flusso sanguigno renale, che si avvicina a quello dell'adulto intorno al 12 mese di vita; la velocità di filtrazione glomerulare che fino al 5° mese di vita è minore rispetto all'adulto così come la secrezione tubulare che raggiunge i valori dell'adulto solo intorno all'anno di vita (Tabella 4).

Dal punto di vista pratico, nel bambino al sotto di 1 anno di età, tutto ciò causa una minore eliminazione renale con conseguente accumulo di farmaci con potenziali effetti tossici. Bisogna quindi fare molta cautela quando si somministrano farmaci che vengono eliminati per filtrazione glomerulare come ad esempio gli aminoglicosidi che presentano una un'emivita di eliminazione prolungata nei neonati (tabella 5).

I farmaci oltre che per via renale vengono eliminati anche attraverso le feci ed in particolare vengono escreti per questa via quei farmaci ingeriti per os e non assorbiti o i metaboliti escreti con la bile. Nei primi 6 mesi di vita si assiste ad una ridotta escrezione biliare dovuta alla lenta maturazione epatica e del meccanismo di svuotamento della bile. La conseguenza pratica di questa ridotta escrezione biliare è sia un accumulo di farmaco che un ridotto assorbimento di farmaci liposolubili somministrati per via orale (tabella 4).

Tempo di dimezzamento

Un'altro importante parametro della farmacocinetica clinica è il tempo di dimezzamento o **emivita** cioè l'intervallo di tempo che la concentrazione plasmatica di farmaco presente nell'organismo impiega per ridursi del 50%. Tale tempo è in relazione sia alla Cc sia al vd anche se viene impiegato per stabilire gli intervalli tra le dosi e per determinare il tempo necessario per raggiungere la concentrazione dello Steady State o stato di equilibrio condizione questa particolarmente importante quando si vuole controllare, grazie alla costante presenza di determinati livelli di farmaco, alcune condizioni morbose (convulsività con i barbiturici o simili). Questo è il punto nel quale la quantità di farmaco somministrata è equivalente alla quantità di farmaco eliminata. Generalmente dopo 3 emivite viene raggiunto l'87.5% della concentrazione dello stato di equilibrio e solo dopo 5 emivite si raggiunge il 100%. L'utilità più importante dell'emivita riguarda però l'intervallo di tempo tra le somministrazioni. La possibilità infatti di avere a disposizione un farmaco con una lunga emivita tale da coprire le 24 ore rende la terapia molto più comoda.

Conclusioni

In letteratura non sono numerosi gli studi relativi alla farmacocinetica dei vari farmaci usati in età pediatrica. Come abbiamo descritto però nelle pagine precedenti il bambino non è un adulto in miniatura ma presenta delle peculiarità fisiologiche più spiccate nei primi periodi della vita, logica conseguenza di processi maturativi che avvengono durante lo sviluppo e che comportano delle modificazioni, anche importanti, dei fattori farmacocinetici.

Solo la conoscenza combinata delle tappe farmacocinetiche dei farmaci e delle modificazioni presenti in età pediatrica ci consentono una terapia farmacologica e risultati clinici ottimali.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Goodman A, Gilman LS. Le basi farmacologiche della terapia. Eds Ital. Zanichelli Ed., Bologna 1990.

Reed MD. Principi di terapia farmacologica. In: Nelson Textbook of pediatrics 14Th By Behrman. WB Saunders Co, Philadelphia 1992.

Gilman JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and pediatric age group. Problems and clinical pharmacokinetic implications. Clin Pharmacokinet 19:1;1990.

Kalant A, Roschlau WHE. Elementi di farmacologia e terapia medica. Ambrosiana Ed., Milano 1992.

Cornaglia-Ferraris P. Principi di farmacocinetica. In: Farmaci e terapia. Ambrosiana Ed., Milano 1993.

Tabella 2 - Alcune caratteristiche delle comuni vie di somministrazioni dei farmaci.

Via	Modalità di assorbimento	Utilità	Precauzioni/ Limitazioni
Endovenosa	assorb. elevato effetti immediati	emergenza regolaz. dosi	>effetti tossici costo
Intramuscolare	assorb. rapido	veicoli oleosi	dolore
Orale	assorb. variabile economica	comoda, sicura biodisp. irregolare	cooperazione

Tabella 1 - Influenza dell'età sulla biodisponibilità ed effetti.

	Valore alla nascita	Età raggiungimento valore dell'adulto	Effetti
pH gastrico	rid	2 aa	alterato assorb.
Motilità	rid	6-8 mesi	ridard. assorb.
Attività enz. pancreas	rid	1 aa	rid assorb.
Metabolismo sali biliari farm. liposol.	rid	2-3 mesi	rid assorb.

rid = ridotto.

Tabella 3. Influenza dell'età sul volume di distribuzione ed effetti.

	Valore alla nascita	Età raggiungimeto valore dell' adulto	Effetti
Liquidi extracellulari	aum	1 aa	aum VD
Acqua corporea totale	aum	1 aa	aum VD
Tessuto adiposo	rid	Adoles.	rid VD farm. lipof.
Proteine plasmatiche	rid	1 aa	rid VD
(affinità bilirubina)	rid	5 mesi	Kernicterus

aum = aumentato; rid = ridotto; VD = volume di distribuzione.

Tabella 4. Influenza dell'età sulla clearance corporea ed effetti.

	Valore alla nascita	Età raggiungimeto valore dell'adulto	Effetti
Biotrasformazione			
Ossidazione-Idrolisi	rid	6 mesi	rid CC
Coniugazione	rid	2-3 aa	rid CC
Diverso metabolismo epatico metaboliti att.		7-9 mesi	rid CC
Eliminazione			
Flusso sanguigno renale	rid	1 aa	rid CC
Filtrazione glomerulare	rid	5 mese	rid CC
Secrezione tubulare	rid	1 aa	rid CC
Escrezione biliare	rid	6 mesi	rid CC

rid = ridotto ; CC = Clearance corporea.

Tabella 5. Emivita di alcuni aminoglicosidi in relazione all'età e al peso del neonato.

	Età/Peso		*t _{1/2} (ore)
Amikacina	< 4 gg	< 2000 g	7.1
	> 7 gg	> 2000 g	4.9
Gentamicina		< 1500 g	13.9
		> 2500 g	4.5
Tobramicina	< 1 sett.	< 1500 g	8.5
	> 1 sett.	> 2500 g	4.0
Netilmicina		< 1500 g	5.6
		> 2500 g	4.4

*Nell'adulto l'emivita varia da 2 a 2 1/2 ore con funzionalità renale nella norma.

GLI ANTIBIOTICI

D. PAVESIO - M.G. PEISINO - S. CISOTTO

Torino

Sono abbastanza noti i requisiti fondamentali di una corretta terapia antibiotica, validi sia nell'adulto, sia in età pediatrica.

Possiamo così riassumerli:

- 1) attività sull'agente eziologico dimostrata in vitro;
- 2) concentrazione nel sito di infezione sufficiente ad esplicare l'effetto antibatterico;
- 3) durata della permanenza nel sito di infezione per un tempo abbastanza lungo (ad esempio per il tempo di battericidia);
- 4) incidenza minima di effetti collaterali;
- 5) buona compliance;
- 6) vantaggioso rapporto costo beneficio.

La terminologia usata è abbastanza convenzionale e superficiale; è impossibile in questa sede definire con precisione tutti i punti considerati, anche perché il tema della nostra relazione attiene alla importanza della farmaco-cinetica, quindi essenzialmente ai punti due e tre.

Ricordiamo che un farmaco, e quindi anche gli antibiotici possono esplicare la loro attività quando interagiscono con un recettore specifico, facente parte normale dell'organismo umano, o, come nel caso delle infezioni, essendo "ospite" dannoso.

Nell'un caso e nell'altro l'interazione avviene là dove il recettore è indovato: i B2 stimolanti agiranno sui recettori cardiaci, polmonari, enterici; gli antibiotici sui germi situati nella sede di infezione, che in genere è tissutale.

Nella figura N. 1 vengono espressi e sintetizzati i principi generali che illustrano queste idee.

Nella parte sinistra si esprime l'idea che un antibiotico può impiegare un certo periodo di tempo, a partire dal tempo speso, per raggiungere non solo nel sangue ma nei tessuti il massimo della concentrazione (picco tissutale) e che subito dopo comincia una riduzione della concentrazione stessa.

E' evidente che è cinematicamente importante il tempo che trascorre dalla somministrazione al picco.

Se l'antibiotico è dato per os esso può variare, nell'ambito di una o più ore, mentre se somministrato per e.v. il tempo è praticamente nullo.

E' anche evidente che un caso di estrema urgenza solo la via endovenosa è utile, di norma non indispensabile.

Sempre nella figura 1 si osservano due linee contrassegnate con MBC (concentrazione minima battericida) e MIC (concentrazione minima inibente). Esse contribuiscono a delimitare nella area sotto la curva di concentrazione nel tempo una area più ristretta, definita soggiorno "tissutale utile". Questa area esprime in un certo modo la intensità della azione del farmaco antibiotico, che si può comportare a seconda della concentrazione più da semplice inibitore della crescita che da reale battericida. Nel soggetto normo-immune è assai utile la concentrazione minima inibente: vale il concetto che ai microbi deve essere inibita la crescita per quel tempo sufficiente all'organismo a provvedere con le proprie difese alla loro distruzione.

Ma l'antibiotico in sede di infezione va riducendo nel tempo la sua concentrazione, che scenderà al di sotto della MIC, fino a rendersi nulla.

Le concentrazioni inferiori alla MIC non sono del tutto inutili: se concentrazioni elevate "uccidono" più basse "inibiscono" la crescita, le concentrazioni sotto la MIC danneggiano in qualche modo i germi rendendoli più sensibili all'attacco da parte delle difese immunitarie.

Non solo - alcuni antibiotici dimostrano su alcuni germi anche un "effetto post-antibiotico".

Ciò vuol dire che se per qualche tempo germi ed antibiotico sono rimasti a contatto in vivo o in vitro, alla scomparsa dell'antibiotico il germe conserva una qualche inibizione alla crescita che può renderlo meno patogeno pur in assenza in un dato momento, di una terapia in atto.

La farmacocinetica tissutale degli antibiotici ci insegna che i fenomeni generali fino ad ora descritti non avvengono in modo omogeneo in tutti i tessuti, perché nell'organismo umano vi sono sedi più o meno facilmente raggiungibili dai farmaci.

Un farmaco arriva ai tessuti in relazione alla dose somministrata, al flusso ematico proprio in ogni tessuto, alla natura dei capillari sanguigni che costituiscono un maggior o minor ostacolo alla diffusione del farmaco dell'interstizio tissutale.

Sommando flusso e permeabilità capillare si hanno tessuti "facili" o "difficili", come si desume dalla tabella n. 2.

La diffusione tissutale però è anche funzione della natura fisico-chimica della molecola antibiotica.

La tabella n. 3 dimostra che antibiotici diversi raggiungono il liquor, se somministrati alle dosi usuali, in misura del tutto diversa.

Una meningite causata da un germe sensibile alla eritromicina o alla gentamicina non potrà giovare dell'impiego di tali farmaci.

Ma un tessuto infiammato per la presenza di una infezione microbica non è sensibile come un tessuto normale. Infatti la infezione induce delle alterazioni anatomo-patologiche più o meno importanti, ma che in genere peggiorano nel tempo.

Lo schema n. 1 dimostra questo concetto.

Infatti dimostra che una affezione controllata e combattuta fin dalle prime ore dal suo inizio ha un esito assai più favorevole e richiede meno farmaci della stessa affezione curata tardivamente.

La istologia patologica ha quindi un suo rilievo, e il tempo trascorso dall'inizio della malattia all'inizio della cura è importante fattore per la riuscita della terapia antibiotica.

Per finire, raramente succede che una terapia antibiotica possa essere costituita da una sola somministrazione di farmaco: essa deve in genere essere ripetuta più volte nelle 24 ore per più giorni.

Un elemento che può guidare il ritmo delle somministrazioni è l'emivita tessutale dei farmaci.

La tabella n. 4 riporta in linea di massima l'emivita di alcune fra le principali classi di farmaci.

Sarà chiaro che una emivita tessutale breve richiede, in genere, somministrazioni ripetute.

Lo schema N. 2 dimostra quanto diverse siano le aree sotto la curva quando si impiega uno stesso antibiotico con dosi e ritmi diversi.

Crediamo di aver fornito sinteticamente alcune indicazioni utili per la discussione, che speriamo approfondita.

Le conclusioni andrebbero quindi svolte non in questo momento, ma ne presentiamo alcune, che come tutto il resto, sono ampiamente discutibili.

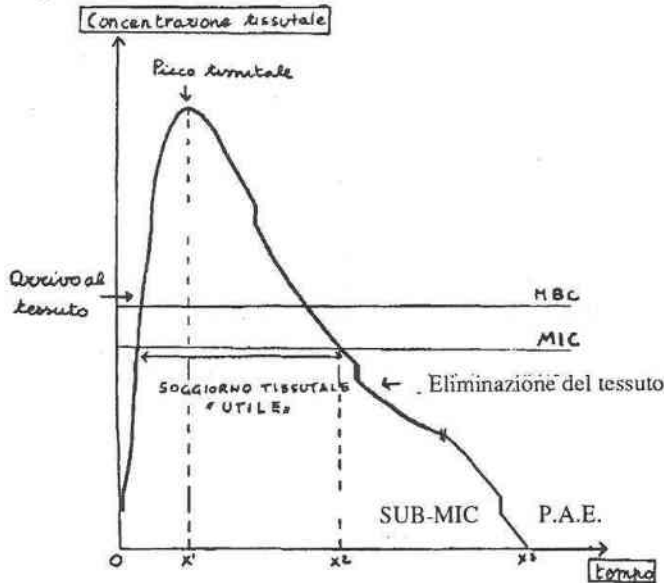
Tabella n. 5

A commento finale, desideriamo ricordare che una terapia farmacocineticamente ben condotta può condurre a successo anche con tempi di cura abbastanza brevi.

Tabella 1 - Requisiti per una corretta terapia antibiotica

- 1 - Attività sull'agente eziologico
- 2 - Concentrazione del sito in infezione sufficiente ad esplicare l'effetto antibatterico
- 3 - Durata della permanenza nel sito di infezione almeno pari al tempo di battericida (MBC-MIC)
- 4 - Minima incidenza di effetti collaterali
- 5 - Vantaggioso rapporto costo-beneficio
- 6 - Buona compliance

Figura 1



La durata del soggiorno tissutale "utile" dipende da:

- 1) concentrazione tissutale / MIC (o MBC)
- 2) emivita tissutale.

Deve essere almeno pari al TEMPO DI BATTERICIDIA

Tabella 2 - Diffusione tissutale

1 - Tessuti a facile diffusione

- Polmone
Fegato
Rene (corticale)
- Mucose
- Tonsille
Linfonodo (sano)

2 - Tessuti a diffusione più scarsa

- Pelle
Muscolo

- Osso
Cartilagine
Tendini
Tessuto adiposo
Denti
Rene (midollare)

3 - Tessuti a difficile diffusione

- Liquor cefalo-rachidiano
- Secreto bronchiale
Prostata
Umore vitreo
Parenchima cerebrale

4 - Condizioni di difficile diffusione per cause anatomo-patologiche

- Raccolte purulente
Versamenti sierosi
Adeniti
(sproporzione flusso-volume)

5 - "Santuari" dove non arriva l'antibiotico

- Vegetazioni endocardiche
Protesi valvolari
Valvola di Pudenz
Cateteri
Corpi estranei
-

Tabella 3 - Concentrazione liquorale di alcuni antibiotici

	Dose	Concentrazione ug/ml
• Ampicillina	200 mg/Kg	0,6 - 0,8
• Cefotaxime	200 mg/kg	2
• Ceftazidime	200 mg/Kg	2
• Ceftriaxone	50 mg/Kg	1,5 - 3
• Gentamicina	6 mg/Kg	0
• Eritromicina	50 mg/Kg	0
• Cloramfenicolo	100 mg/Kg	2 - 4

Schema 1 - Polmonite sperimentale nel topo

Inoculo: *Klebsiella Pneumoniae* 8×10^4 CFU

Inizio terapia dopo 5 ore: dose protettiva di Ceftazidime 1,42 mg/kg/die

Inizio terapia dopo 34 ore: dose protettiva di Ceftazidime 13,6 mg/kg/die

CONDIZIONI	
alla 5 ^a ora	alla 34 ^a ora
• Microrganismi $7 \times 8 \cdot 10^4$	• Microrganismi 2×10^8
• Emocultura = neg.	• Emocultura = positiva (10%)
• Fluido pleurico = sterile	• Fluido pleurico = infetto (10%)
• Istologia: pochi PMN	• Istologia: molti Macrofagi
pochi Macrofagi	molti Macrofagi
non Necrosi	estesa Necrosi

Da R. Rosendal et coll.: *The Journal of Infections diseases*. 1982.

Tabella 4 - Emivita

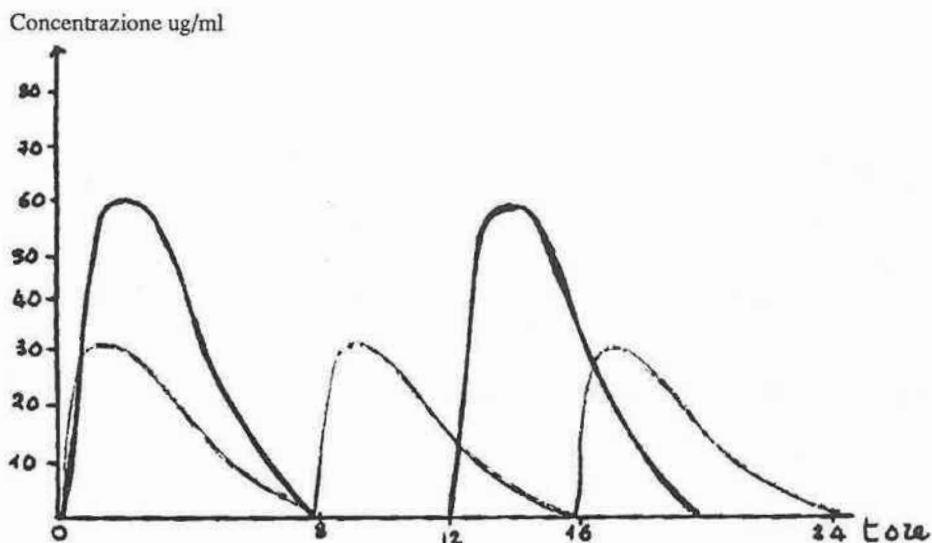
Meno di 1 ora: la maggior parte delle penicilline, cefalosporine orali, imipenem.

Da 1.5 a 2 ore: la maggior parte delle cefalosporine, ampicillina, eritromicina, isoniazide (inattivatori rapidi) ...

Da >2 ore a 4 ore: la maggior parte dei macrolidi, aminoglicosidi, cefotetau, cefoperazone, cloramfenicolo, moxalactam... isoniazide (inattivatori lenti), cefixime, ceftibuten.

> a 4 ore: ceftriaxone, roxitromicina, azitromicina, teicoplanina, trimetoprim, ossitettraciclina acefalosporine recenti.

Schema 2 - Ritmo di somministrazione



CEFTAZIDIME: Concentrazioni ematiche dopo somministrazione di 1 gr ogni 8 ore e 2 gr ogni 12 ore i.m.

Tabella 5 - Conclusioni

Condizioni di successo della terapia antibiotica:

- 1 - ANTIBIOTICO ATTIVO
 - 2 - DOSI ALTE
 - 3 - POSOLOGIA GIUSTA
 - a) per picchi
 - b) in steady-state
 - 4 - INIZIO PRECOCE
 - 5 - ANCHE PER TEMPI BREVI
-

I β_2 STIMOLANTI

A.L. BONER - M. BENEDETTI - L. MARTINATI - S. MINGONI

Clinica Pediatrica - Università degli studi di Verona

Istituto Pio XII - Misurina

Introduzione

[FA1]

I β_2 -agonisti sono considerati i farmaci di prima scelta nella terapia dell'asma acuto (1,2) e nella prevenzione dell'asma da sforzo (1,3). Sono inoltre indicati nella terapia a lungo termine del paziente con asma cronico quando persista broncostruzione, nonostante un trattamento ottimale con farmaci antiinfiammatori (1).

Recentemente è stato posto il dubbio circa la sicurezza di una terapia a lungo termine con questa classe di farmaci (4-14): tra le ipotesi patogenetiche dell'incremento del tasso di mortalità per asma, rilevato in questi ultimi anni, è stato, infatti, chiamato in causa anche l'uso eccessivo di β_2 -agonisti, primo fra tutti il fenoterolo (5,8,10).

Terapia regolare con β_2 -agonisti

Le ipotesi suggestive di un possibile ruolo dei β_2 -agonisti nel peggioramento del controllo dell'asma sono diverse, alcune non completamente verificate, altre controverse. Esse comprendono effetti avversi legati alla minore selettività del farmaco per i β_2 -recettori, come per il fenoterolo, ed effetti comuni a tutti i componenti di tale classe di broncodilatatori. Il *fenoterolo*, data la minore β_2 -selettività, è ritenuto responsabile di tachicardia, allungamento del tratto Q-T, aritmie cardiache ed ipokaliemia (12,13) che si possono verificare, soprattutto, in condizioni di ipossia, durante una grave crisi d'asma.

Gli effetti cardiovascolari osservati durante terapia con fenoterolo potrebbero anche essere conseguenza di un elevato dosaggio del farmaco. Infatti una singola erogazione di fenoterolo mediante spray predosato, precedentemente in commercio, conteneva una quantità di farmaco doppia (200 mcg/puff) rispetto a quella di altri broncodilatatori, in particolare il salbutamolo.

Nell'ambito degli effetti avversi, comuni a tutta la classe dei β_2 -agonisti e conseguenti a terapia regolare a lungo termine, è stata considerata la possibile insorgenza di un fenomeno di *tolleranza*. Il termine indica la perdita nel tempo dell'efficacia del farmaco a livello cellulare, con conseguente richiesta di un dosaggio più elevato per ottenere lo stesso effetto terapeutico. Il ruolo effettivo del fenomeno di tolleranza non trova comunque concordi i diversi autori (15,16).

L'adattamento dei β_2 -recettori è evidente a livello extrapolmonare ed è chiamato in causa nella tolleranza progressiva del soggetto agli effetti collaterali della terapia con β_2 -agonisti, in particolare il tremore (6,15,17). A livello polmonare, al contrario, la "down regulation" non risulta essere di entità significativa per i recettori presenti sulle cellule muscolari lisce (17), mentre sembra essere presente per le cellule infiammatorie, in particolare i mastociti (6,18,19).

Recentemente è stato valutato anche il rapporto tra *terapia a lungo termine con broncodilatatori e reattività bronchiale* (4-6,13,19-27). È stato chiaramente dimostrato l'effetto di una singola dose di β_2 -agonista nei confronti di stimoli broncostruttivi aspecifici quali istamina e metacolina, con significativa riduzione della reattività bronchiale nelle 4-5 ore successive alla somministrazione (20,21). Tale effetto protettivo a breve termine risulta essere dose-correlato, funzionalmente separato dall'effetto broncodilatatore e attribuibile all'azione antagonista del farmaco sulla contrazione della muscolatura liscia bronchiale in risposta a stimoli broncostruttivi. Dopo somministrazione di una singola dose di β_2 -agonista, non è comunque chiaro l'andamento della reattività bronchiale una volta cessato l'effetto broncodilatatore ed è possibile che si verifichi un incremento della reattività stessa (*fenomeno "rebound"*) (21).

Per quanto riguarda invece l'effetto sulla reattività bronchiale della terapia a lungo termine con β_2 -agonisti, gli studi clinici effettuati presentano risultati discordanti (5,19,22-28). Da alcune osservazioni si evidenzia che la monoterapia con β_2 -agonisti a breve durata d'azione, per via inalatoria, per 4 o più settimane è in grado di determinare nei soggetti asmatici un aumento della reattività bronchiale aspecifica verso istamina o metacolina, non necessariamente accompagnato da un peggioramento della sintomatologia o dei parametri di funzionalità polmonare (5,22,24-26). Tale fenomeno potrebbe comunque rendere il soggetto asmatico più a rischio di crisi broncostruttive in presenza di fattori scatenanti anche di minor entità, con una sintomatologia ad insorgenza più rapida e di maggiore gravità. Esistono peraltro studi nei quali tale aumento di reattività bronchiale non risulta significativo (23,27,28). Si tratta spesso di ricerche condotte per un periodo di tempo prolungato (6 mesi-1 anno) ed in alcuni di esse si osserva un iniziale incremento della reattività bronchiale nelle prime due settimane di terapia, seguito da una progressiva riduzione (27). Per quanto riguarda la funzionalità respiratoria, uno studio di van Schayck, condotto per un periodo di tempo di due anni, aveva evidenziato un peggioramento dei parametri di funzionalità polmonare, maggiore nei soggetti trattati con salbutamolo rispetto a quelli trattati con ipratropium bromuro (25). Lo stesso autore, recentemente, ha pubblicato i risultati del medesimo studio con un follow-up di 4 anni, sottolineando che la differenza nei valori di funzionalità respiratoria, rilevata nei due gruppi dopo i primi anni di terapia, non era più evidente dopo quattro, evidenziando l'assenza di un effetto di deterioramento della terapia a lungo termine con

β_2 -agonisti (29,30).

I meccanismi implicati nell'aumento di reattività bronchiale potrebbero essere numerosi, anche se l'ipotesi più accreditata sembra riguardare la possibile interazione fra terapia regolare con β_2 -agonisti ed esposizione allergenica ambientale. L'impiego regolare di broncodilatatori facilita infatti, nel soggetto allergico, l'esposizione delle vie bronchiali più periferiche ad un *maggiore carico di allergeni inalanti*. Questo è possibile sia perché con la terapia sintomatica l'asmatico allergico è in grado di restare per un periodo più lungo in un ambiente ricco di sostanze sensibilizzanti, sia perché, in conseguenza della continua broncodilatazione, una quantità maggiore di allergene raggiunge la periferia bronchiale (6,19,28). E' stato infatti osservato che la somministrazione di broncodilatatori, prima di un test di broncoprovocazione con allergene, determina negli individui sensibili un aumento dell'incidenza ed intensità di una risposta broncostruttiva tardiva (31), caratterizzata dallo sviluppo di una reazione infiammatoria (6). Pertanto, il continuo contatto dell'allergene con le vie aeree più periferiche potrebbe favorire il manifestarsi e il peggiorare della flogosi bronchiale, aumentando il grado di iperreattività bronchiale nel soggetto allergico (6,26).

β_2 -agonisti e mortalità per asma

A partire dal 1960 e con periodi di riacutizzazione epidemica, si è verificato un progressivo incremento dei tassi di mortalità per asma nei paesi più sviluppati (32). Nel corso di tali "epidemie", in alcuni Paesi è stata posta in evidenza una correlazione tra consumo di β_2 -agonisti e morte per asma. Uno studio caso-controllo aveva evidenziato che il fenoterolo poteva essere considerato il maggior responsabile dell'epidemia di morte per asma verificatosi in Nuova Zelanda a partire dal 1976 (33). Successivamente era stato confermato che la terapia continuativa con fenoterolo, ad alte dosi, assunto per via inalatoria per quattro volte al giorno determinava in asmatici adulti un peggioramento del controllo della malattia ed un aumento della reattività bronchiale aspecifica, rispetto alla terapia con placebo e/o con broncodilatatore al bisogno (5). Nel 1992 un'indagine retrospettiva condotta dal 1978 al 1987 nella zona di Saskatchewan, in Canada, su di una popolazione di 12301 asmatici adulti, evidenziava una correlazione significativa fra terapia regolare con β_2 -agonisti ed aumento del rischio di morte e crisi gravissime per asma (10). Il rischio sembrava essere più accentuato in corso di terapia con fenoterolo, il β_2 -agonista meno selettivo e precedentemente immesso sul mercato a dosaggio più elevato (200 mcg/puff), ma era presente anche nei soggetti che assumevano regolarmente altri broncodilatatori, inclusi salbutamolo e teofillina, mentre non si osservava durante terapia a lungo termine con steroidi e cromoni (10).

I dati epidemiologici disponibili per i diversi Paesi necessitano di un'attenta

rivalutazione. L'accusa di una responsabilità di β_2 -agonisti, come classe di farmaci globalmente coinvolta nell'epidemia di morte per asma, è stata recentemente ritirata anche da alcuni dei principali accusatori (34) che chiamano nuovamente ed esclusivamente in causa il fenoterolo ed il suo impiego scorretto da parte dei pazienti con asma più grave (35). Per di più il follow-up dello studio di Saskatchewan, eseguito dagli stessi autori, non ha confermato che elevate dosi di fenoterolo e salbutamolo siano pericolose (36). In questa rivalutazione dei dati epidemiologici si è evidenziato che un uso eccessivo di β_2 stimolanti e particolarmente il consumo di 1 $\frac{1}{2}$ - 2 bombolette/mese di salbutamolo o di dosi equivalenti di fenoterolo sono indice di asma grave e di rischio di morte per asma (36). Anche in Italia, i risultati di una recente indagine di Giuntini e coll. (37), in linea con quanto riscontrato in Svezia e Regno Unito (11), smentiscono l'evidenza di una correlazione tra consumo di β_2 e morte per asma in diverse fasce di età, compresa quella pediatrica. Una recente meta-analisi integrata, condotta su 6 studi caso-controllo riguardanti la correlazione fra consumo di β_2 -agonisti e mortalità per asma, ha infatti evidenziato che tale correlazione risulta molto debole e significativa solo per i soggetti che assumevano tali farmaci per aerosol con compressore, metodica di somministrazione impiegata in genere per i pazienti più gravi (2,35,36). Non si evidenzia, invece, alcuna correlazione per i β_2 -agonisti somministrati mediante spray predosato o per via orale. Nell'analisi dei dati per età dei soggetti, si osserva, inoltre, che l'associazione fra consumo di β_2 -agonisti e morte per asma (38), pur rimanendo molto debole e di dubbio significato clinico, aumenta con l'età del paziente. Ciò depone a sfavore della correlazione fra consumo di β_2 -agonisti e morte per asma, dal momento che gli incrementi maggiori di mortalità sono stati osservati nell'età pediatrica (39) e potrebbe invece riflettere un maggior impiego dei farmaci nei pazienti più gravi e quindi più a rischio. L'impiego frequente e continuativo di β_2 -agonisti è sicuramente un indice di maggior gravità dell'asma. E' quindi possibile che sia quest'ultimo fattore ciò che determina l'entità del rischio di morte, sicuramente più elevato nei soggetti con asma più grave (5,10,14). Tale rischio è probabilmente aumentato dal fatto, segnalato di recente, che più del 50% degli asmatici in terapia con β_2 -agonisti tendono ad utilizzare lo spray predosato fino a completo esaurimento del farmaco in esso contenuto, superando cioè le 200 dosi consigliate (40). Tale comportamento espone il paziente al rischio potenziale di non poter disporre del farmaco nell'eventualità di una crisi grave. La morte per asma resta comunque un fenomeno raro (0.8-2 su 100.000), più frequente nelle classi sociali più deboli, con minor possibilità di accesso alle cure specialistiche continue e con condizioni abitative sfavorevoli (sovraffollamento ed eccessiva esposizione ad allergeni o ad inquinanti domestici) (41). I fenomeni morte per asma e sicuramente il problema più frequente di morbilità per asma (42) sono tuttavia più da attribuire ad una sottoterapia che ad un uso eccessivo di farmaci (43).

Beta 2 agonisti a lunga durata d'azione

L'introduzione recente sul mercato dei nuovi β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, salmeterolo e, prossimamente, fenoterolo, impone la domanda se le considerazioni sui possibili effetti avversi analizzate per i composti a breve durata d'azione possano essere valide anche durante terapia con questi più recenti broncodilatatori.

L'osservazione di un effetto protettivo del salmeterolo su entrambe le fasi della reazione broncostruttiva indotta da allergene (44) ha fatto inizialmente ipotizzare che tale farmaco possedesse proprietà antiinfiammatorie oltre che broncodilatanti. E' comunque più probabile che l'effetto protettivo, osservato sulla fase tardiva della reazione allergica broncostruttiva, sia in realtà una conseguenza di un antagonismo "funzionale" del farmaco e rifletta semplicemente la maggiore durata del rilassamento della muscolatura liscia bronchiale, piuttosto che un reale effetto antiinfiammatorio. Il salmeterolo deve, pertanto, essere considerato solamente un broncodilatatore con lunga durata d'azione.

Studi recenti hanno considerato il rapporto fra terapia regolare con salmeterolo e reattività bronchiale. Nello studio di Cheung e coll., durante terapia con salmeterolo (50 ug 2 volte al giorno), si osserva l'insorgenza di tolleranza all'effetto protettivo del farmaco verso uno stimolo broncostruttivo (45). In questo studio, dopo la prima dose di salmeterolo, l'entità della protezione, nei confronti della broncostruzione indotta da metacolina, risulta essere di 10 volte superiore al basale; dopo 4 ed 8 settimane di trattamento, si osserva una caduta, pur rimanendo l'effetto protettivo il doppio del basale. Al termine del periodo di trattamento, non si osserva un effetto "rebound" della reattività bronchiale ed il salmeterolo mantiene comunque nel tempo la sua attività broncodilatante (45). Nel complesso, gli studi eseguiti più recentemente non evidenziano significative variazioni della reattività bronchiale dopo terapia a lungo termine con salmeterolo (46,47) né l'insorgenza di fenomeni "rebound" nelle due settimane successive alla sospensione, anzi, in alcuni di essi si osserva una riduzione della reattività stessa al termine del periodo di terapia (48,49). I dubbi circa le possibili proprietà antiinfiammatorie non permettono, comunque, di considerare i β_2 -stimolanti a lunga durata d'azione come unico presidio farmacologico per la terapia dell'asma, pur consigliandoli nel caso di sintomi notturni o broncostruzione persistente, dopo terapia antiinfiammatoria appropriata (1). Anche nel caso di questi più recenti broncodilatatori, un' aumentata richiesta degli stessi è campanello d'allarme per segnalare l'opportunità di incrementare la terapia antiinfiammatoria con steroidi, dei quali non possono essere considerati sostituti. E' stato comunque recentemente dimostrato, su alcune centinaia di pazienti, che, nell'eventualità di un inadeguato controllo della sintomatologia da parte degli steroidi per via inalatoria, è più utile l'aggiunta regolare del salmeterolo che aumentare la dose dello steroide stesso. L'uso combinato di steroidi per via inalatoria e di salmeterolo

determina, infatti, un miglior controllo dei sintomi e della funzionalità polmonare, senza che vi siano maggiori effetti collaterali, nè maggior incidenza di riacutizzazioni d'asma, anche dopo terapie protratte per alcuni mesi (50-51).

Conclusioni

Le attuali controversie fanno ritenere importante stabilire, mediante studi clinici adeguatamente condotti, la presenza e la rilevanza clinica di eventuali effetti avversi della terapia regolare con β_2 -agonisti. Tali effetti sembrano comunque imputabili più ad un erroneo impiego di questi farmaci, come unico presidio terapeutico nelle forme d'asma grave o ad una minor selettività del fenoterolo, piuttosto che ai broncodilatatori in generale. La paura del β_2 stimolante, nella terapia anche protratta, non sembra dunque giustificata dai dati più recenti (52), riguardanti anche il salmeterolo (53-54).

Comunque, il clamore suscitato a livello dei mass-media, come eco del dibattito sui β_2 -agonisti comparso negli ultimi tempi sulla letteratura internazionale, presenta il rischio di "spaventare" gli stessi pazienti, inducendoli a non assumere il broncodilatatore, anche in caso di reale necessità, ottenendo in tal modo esattamente l'effetto che si voleva evitare, cioè un aumento del rischio di morte per asma. A questo proposito un'indagine condotta da Fletcher e coll. (55), su 33 casi di bambini morti per asma, ha evidenziato che nell'80% dei casi vi erano state condizioni di errata gestione della malattia o della crisi d'asma terminale, da parte dei medici e/o dei familiari. Questo a conferma che la maggior parte dei casi di morte per asma sono prevenibili e, spesso, evitabili, mediante una appropriata educazione di medici e familiari ad una corretta gestione della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: u.s. Department of Health and Human Services, Publication No. 92-3091,1992. *Eur Respir J* 1992;5:601-641.
2. British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign. Guidelines for management of asthma in adult. II. Acute Severe Asthma. *BMJ* 1990; 301:797-800.
3. Silverman M, Konig P, Godfrey S. Use of serial exercise-tests to assess the efficacy and duration of action of drugs for asthma. *Thorax* 1993; 28:574-578.
4. Mitchell EA. Is current treatment increasing asthma mortality and morbidity? - Editorial. *Thorax* 1989; 44:81-84.
5. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Qingqing LI, Flannery EM, Yates DM, Lucas MK, Herbison GP: Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336:1391-1396.
6. Morley J, Sanjar S, Newth C. Viewpoint: untoward effects of beta-adrenoceptor agonists in asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 228-233.
7. Lofdahl CG, Svedmyr N. Beta-agonists: friends or foes? *Eur Respir J* 1991; 4:1161-1165.
8. Pearce N, Crane J, Burgess C, Jackson R, Beasley R. Beta agonists and asthma mortality: déjà vu. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:401-410.
9. Nelson HS, Szeffler SJ, Martin RJ. Regular Inhaled Beta-Adrenergic Agonists in The treatment of Bronchial Asthma: Beneficial or Detrimental? *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:249-250.
10. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Boivin J-F, McNutt M, Buist AS, Rebeck AS. The use of beta2-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-506.
11. Lofdahl CG, Svedmyr N. Beta-agonists- still more friends than foes. *Eur Respir J* 1992; 5:898-900.
12. Staudinger HW, Haas JF. Beta-agonists: friends or foes? - Letter. *Eur Respir J* 1992; 5:894-895.
13. Lipworth BJ. The beta-agonist controversy: fact or fiction? *Clin Exp Allergy* 1992; 22:659-664.
14. Burrows B, Lebowitz MD. The beta2-agonists dilemma. *New Engl J Med* 1992;326:560-561.
15. Skorodin MS. Beta-adrenergic Agonists. A problem. *Chest* 1993; 103: 1587-1590.
16. Ziment I. Beta-adrenergic Agonist Toxicity. Less of a problem, more of a preception. *Chest* 1993; 103:1591-1597.
17. Lipworth BJ, Struthers AD, McDevitt DG. Tachyphylaxis to systemic but not to airways responses during prolonged therapy with high dose salbutamol in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:586-592.
18. O'Connor BJ, Aikman SL, Barnes PJ. Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled beta₂-agonists in asthma. *N Engl J Med* 1992; 327:1204-8.
19. Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, Swystun VA, Rutherford BC. Regular Inhaled Salbutamol and airway response to allergen. *Lancet* 1993; 342:833-37.
20. Salome CM, Shoeffel RE, Yan K, Woolcock AJ. Effect of aerosol fenoterol on the severity of bronchial hyperreactivity in patients with asthma. *Thorax* 1983; 38:854-8.
21. Tattersfield AE. Effect of beta-Agonists and anticholinergic Drugs on bronchial reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(suppl.): S64-S68.
22. Kraan J, Koeter GM, vd Mark TW, Sluiter HJ, de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in allergic asthma: comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:628-636.

23. Kerrebijn KF, Van Essen-Zandvliet EEM, Neijens HJ. Effect of long term treatment with inhaled corticosteroids and beta agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 653-659.
24. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet* 1988; I: 554-557.
25. Van Schayck CP, Graafma SJ, Visch MB, Dompeling E, van Weel C and van Herwaarden CLA: Increased bronchial hyperresponsiveness after inhaling salbutamol during 1 year is not caused by subsensitization to salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:793-800.
26. Wahedna I, Wong CS, Wisniewski AFZ, Pavord ID and Tarrersfield AE. Asthma control during and after cessation of regular beta2-agonist treatment. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:707-712.
27. van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CLA et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma of chronic bronchitis: continuous or demand? A randomised controlled study. *Br Med J* 1991; 303:1426-31.
28. Benedetti M, Spezia E, Comis A, Marcer G and Boner AL. Preliminary study on the effect of Broxaterol on bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children: influence of allergen exposure. *Respiration*, 1993; 60:319-24.
29. van Schaych CP, Dompeling E, van Herwaarden CLa, Folgering H, Akkermans RP, van den Brock PJA, van Weel C. Continuous use of bronchodilators versus use on demand in mild asthma and COPD (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 4 (pt 2): A 203
30. van Schaych CP, van Herwaarden CLA, van Weel C. Asthma control (letter). *Lancet* 1994; 344: 194.
31. Lai CWK, Twentyman OP, Holgate ST. The effect of an increase in inhaled allergen dose after rimiterol hydrobromide on the occurrence and magnitude of the late asthmatic response and the associated change in nonspecific bronchial hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:917-923.
32. Sears MR. Worldwide trends in asthma mortality. *Bull Union Tuberc Lung Dis* 1991; 66:79-83.
33. Crane J, Pearce N, Flatt A et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New-Zeland, 1981-1983: a case-control study. *Lancet* 1989; i 917-922
34. Pearce N, Beasley R, Crane J et al. End of the New Zeland asthma mortality epidemia. *Lancet* 1995; 345: 41-44
35. Blauw GJ, Westendorp RGJ. Asthma death in New Zeland: whodunnit. *Lancet* 1995; 345: 2-3
36. Suissa S, Ernest P, Boivin JF et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of β agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 604-610
37. Giuntini G. *Epidemiologia dell'asma in Italia: prevalenza, mortalità e fattori di rischio.* Milano Medicina 1993.
38. Mullen M, Mullen B, Carey M. The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA* 1993; 270:1842-1845.
39. Sly M. Increasing asthma morbidity and mortality. In: *Childhood asthma. Pathophysiology and treatment.* Tinkelman DG, Naspitz CK ed. Marcel Dekker, Inc. New York, 1993:195-217.
40. Williams DJ, Williams AC, Kruczek DG. Problems in assessing contents of metered dose inhalers. *BMJ* 1993; 307:771-772.
41. Lang DM, Polansky M. Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1542-6
42. Buist AS, Vollmer WM. Preventing-deaths from asthma. *N. Engl. Med.* 1994; 331: 1584-1585
43. Sly M. Changing asthma mortality. *Ann. Allergy* 1994; 73: 258-268
44. Twentyman O, Finnerty JP, Harris A, Palmer J, Holgate ST. Protection against allergen-induced asthma by salmeterol. *Lancet* 1990; 336:1338-42.

45. Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, Bel EH, Dijkman JH and Sterk PJ. Long term effect of a long acting β_2 -adrenoceptor agonist, salmeterol on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1198-1203.
46. Booth H, Fishwick K, Harkawat R, Devereux G, Hendrick D, Walters EH. Changes in methacholine induced bronchoconstriction with the long acting beta2-agonist salmeterol in mild to moderate asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48:1121-1124.
47. Beach JR, Young CL, Harkawat R, Gardinet PV, Avery AJ, Coward GA, Walters EH, Hendrick DJ. Effect on airway Responsiveness of six Weeks treatment with Salmeterol. *Pulmonary Pharmacology* 1993; 6:155-157.
48. Dahl R, Pedersen B, Venge P. Bronchoalveolar lavage studies. *Eur Respiratory Review* 1991;1:272-275.
49. Roberts JA, Bradding P, Holgate ST, Howarth PH. Effects of a six weeks course of Salmeterol on bronchial reactivity. *Thorax* 1992; 47:230P.
50. Woolcock A, Lundback B, Ringdal OLN, Jacquest LA. Comparison of the effect of addition of salmeterol with doubling the inhaled steroid dose in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Cr. Care Med.* 1994; 149 (Part. 2): A 280
51. Greening AP, Philip WI, Nortfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled steroids. *Lancet* 1994; 344: 219-24
52. van Schayck CP, van Herwaarden CPA. Bronchodilators and bronchial hyper-responsiveness. *Thorax* 1994; 49: 190-191
53. Castle WM, Fuller RW, Hall JR, Palmer JBD. The Serevent nationwide surveillance study. *BMJ* 1993; 306: 1034-1037
54. Fuller RW, Castle WM, Hall JR, Palmer JBD. Increase in deaths during salmeterol treatment unexplained (letter). *BMJ* 1993; 306: 1611
55. Fletcher HJ, Ibrahim SA, Speight N. Survey of asthma deaths in the Northern region, 1970-85. *Arch Dis Child* 1990; 65:163-167.

**LA FARMACOCINETICA:
UTILITA' NELLA PRATICA TERAPEUTICA QUOTIDIANA
GLI ORMONI**

G. BONA - E. CHIORBOLI

Clinica Pediatrica di Novara

Istituto di Puericoltura dell'Università di Torino

La farmacocinetica costituisce un aspetto fondamentale della farmacologia clinica pediatrica a causa della peculiarità di risposta alla terapia con farmaci nel bambino in generale. Tale peculiarità di risposta terapeutica dipende principalmente dallo stadio di maturità funzionale raggiunto dai vari organi ed apparati nelle diverse epoche della vita pediatrica, che implica una modificazione delle caratteristiche cinetiche del farmaco somministrato.

Dalla nascita all'adolescenza tutte le tappe (assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed escrezione) sono soggette ad importanti modifiche. L'assorbimento della maggior parte dei farmaci nel neonato sano è spesso simile a quello dell'adulto, tuttavia i prematuri secernono nell'intestino quantità di bile relativamente piccole con conseguente ridotto assorbimento dei composti molto liposolubili; la distribuzione dei farmaci può cambiare molto rapidamente poiché esistono importanti differenze nella composizione corporea: l'acqua corporea diminuisce dall'85% nel prematuro al 75% nel nato a termine e il contenuto totale di grasso nel prematuro può essere anche solo dell'1%, in contrapposizione al 15% del nato a termine. Inoltre il legame dei farmaci con le proteine plasmatiche può essere molto inferiore nel feto e nel neonato rispetto all'adulto, determinando un aumento della frazione libera di molti farmaci. La fase del metabolismo è molto limitata alla nascita, per cui si verificano aumentati livelli plasmatici allo stato stazionario e un'emivita prolungata; le clearance epatica e renale aumentano progressivamente e subiscono intorno ai 5-6 anni la massima accelerazione.

Con questa premessa sull'instabilità delle condizioni farmacocinetiche in età pediatrica (fisiologica o patologica), si comprende bene l'interesse degli ultimi anni per l'individuazione di obiettivi terapeutici che possano venire frequentemente e accuratamente verificati, così da permettere l'adeguamento della terapia stessa; qualora non fosse possibile identificare dei parametri convenientemente misurabili, l'ottimizzazione della dose di farmaco da somministrare può essere attuata mediante frequenti e tempestive determinazioni delle concentrazioni plasmatiche del farmaco.

Data la complessità e l'estensione dell'argomento, ci limiteremo ad analizzare alcune situazioni in ambito endocrinologico che, per frequenza o importanza,

appaiono rilevanti. Prenderemo in considerazione la patologia tiroidea nelle espressioni dell'ipotiroidismo e dell'ipertiroidismo, il deficit di GH, la sindrome adrenogenitale, la pubertà precoce.

Ipotiroidismo

Il trattamento iniziale dell'ipotiroidismo deve essere guidato sia dal giudizio clinico sia dalle conoscenze dei principi farmacologici; la terapia, nel caso di forme congenite, deve essere iniziata immediatamente dopo la nascita, appena si ha la dimostrazione di alterati valori di TSH mediante screening neonatale. A causa della lunga emivita plasmatica della levotiroxina (unanimamente ritenuta il farmaco di scelta) sono però necessarie almeno tre settimane prima che si manifestino pienamente gli effetti biologici della terapia e questa latenza si accumula al ritardo iniziale con cui spesso si inizia la terapia, pregiudicando in parte la correzione delle manifestazioni cliniche dell'ipotiroidismo. La levotiroxina viene preparata per via sintetica e commercializzata come sale monosodico dell'isomero naturale della tiroxina, disponibile sia in forma liofilizzata solubile per iniezione, sia in compresse per la somministrazione orale. Il suo assorbimento nel tratto gastrointestinale è variabile e le diverse formulazioni commerciali possono presentare lievi differenze nella biodisponibilità: la quota assorbita varia tra il 65% e il 100% (media 81%) della dose somministrata (1) ed è maggiore a digiuno; inoltre l'assorbimento è ridotto in corso di processi patologici caratterizzati da malassorbimento e una quota della tiroxina entra nel circolo enteroepatico. La dose raccomandata diminuisce progressivamente con l'aumentare dell'età (tab.1); nei neonati e nei lattanti positivi allo screening si inizia con 8-10 ($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$). Nei nati di peso normale quindi la dose iniziale varia da 25 a 40 ($\mu\text{g}/\text{die}$); successivamente il dosaggio si individualizza nell'arco di 2-4 settimane. Nei neonati prematuri si inizia la terapia con 25 ($\mu\text{g}/\text{die}$), aumentabili fino a 40 ($\mu\text{g}/\text{die}$) entro 4-6 settimane. La terapia deve essere somministrata in dose singola al mattino a digiuno, mezz'ora prima dell'introduzione di alimenti.

Tab.1 - Dosi raccomandate nella terapia dell'ipotiroidismo congenito (Delange e Czernichow,1992).

età	dose T4 ($\mu\text{g}/\text{di}$)	dose T4 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{di}$)
0-6 mesi	25-50	8-10
6-12 mesi	50-75	6-8
1-5 anni	75-100	5-6
6-12 anni	100-150	4-5
>12 anni	100-200	2-3

Il legame dell'ormone con le proteine plasmatiche fa sì che la sua clearance sia di soli 0.0132 l/die per chilogrammo e la sua emivita plasmatica di 6-7 giorni. Di conseguenza, l'inizio dell'azione farmacologica è lento e la durata d'azione prolungata. Il 25% della tiroxina somministrata viene convertita a T3 da una 5'-deiodasi specifica presente in quasi tutti gli organi periferici; poiché nella maggior parte dei modelli di azione ormonale tiroidea la T3 è dieci volte più potente della T4, la maggior parte degli effetti biologici della terapia con levotiroxina è da attribuire alla sua conversione a T3.

Nell'arco di alcune settimane i valori degli ormoni tiroidei si normalizzano, mentre il TSH impiega un tempo più lungo per scendere entro i limiti di norma. La soppressione del TSH rappresenta di solito il miglior indice di adeguatezza della terapia, ma nei primi periodi non può essere utilizzato da solo, in quanto nei lattanti con ipotiroidismo congenito il livello soglia per il feed-back negativo sul TSH sembra essere aumentato e sarebbero necessari livelli troppo elevati di T4 per sopprimerlo. I pazienti vanno controllati ogni 2-3 mesi fino all'anno, ogni 6 mesi fino ai 2 anni ed in seguito annualmente. Deve essere inoltre tenuto presente che la clearance della levotiroxina, inizialmente ridotta a causa dell'ipotiroidismo, può aumentare nel corso del trattamento parallelamente al miglioramento della patologia, cosicché le concentrazioni plasmatiche della T4 non variano linearmente con l'incremento della dose somministrata. Per valutare la correttezza della terapia, dunque, si devono prendere in considerazione eventuali segni di iperipotiroidismo, il dosaggio sierico degli ormoni tiroidei FT3, FT4 e del TSH, una crescita e uno sviluppo normale, un'età ossea adeguata all'età anagrafica. Un sovradosaggio acuto produce sintomi di ipertiroidismo: tachicardia, nervosismo, sonno disturbato, diarrea; un dosaggio eccessivo per un periodo prolungato può determinare sinostosi prematura delle suture craniche, eccessivo avanzamento dell'età ossea, osteoporosi, possibilità di ritardo dello sviluppo neurologico.

L'ipotiroidismo prolunga la clearance dei glucocorticoidi e quindi la terapia sostitutiva con tiroxina può precipitare uno stato di insufficienza surrenalica in pazienti affetti da ipotiroidismo secondario (ipofisario) e/o da concomitante patologia surrenalica.

Inoltre diversi farmaci possono interferire con la terapia con levotiroxina. La colestiramina ne altera l'assorbimento e pertanto le somministrazioni dei due preparati dovrebbero essere distanziate di almeno 4 ore l'una dall'altra. La fenitoina e il fenobarbital esercitano numerosi effetti sull'asse ipofisi-tiroide, tra i quali un aumento del metabolismo epatico della levotiroxina, dovuto a una maggiore degradazione enzimatica del legame etero, più che a un incremento del metabolismo deiodativo.

La correzione dell'ipotiroidismo può a sua volta influenzare la clearance e la concentrazione plasmatica di altri farmaci: ad esempio, durante la terapia tiroidea può essere necessario aumentare il dosaggio di sedativi, narcotici e

digossina, mentre, al contrario, può risultare potenziata l'azione del warfarin a causa dell'aumentato catabolismo dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. Poiché in corso di ipotiroidismo si può verificare un miglioramento del diabete mellito, il ritorno allo stato eutiroideo può rendere necessario un aumento del dosaggio dell'insulina o di altri farmaci ipoglicemizzanti.

Ipertiroidismo

Il metimazolo (1-metil-mercaptoimidazolo) rappresenta il farmaco antitiroideo di prima scelta; alla stessa categoria delle tionamidi appartiene anche il propiltiouracile (PTU), non disponibile in Italia (tab.2). Il metimazolo svolge la sua azione nell'ambito del tessuto tiroideo dove viene attivamente concentrato: inibisce l'organificazione dello iodio nei residui tirosinici della tireoglobulina e la reazione di accoppiamento tra le iodotirosine; si lega alla tireoglobulina interferendo con la sua sintesi; essendo esso stesso iodato, si ritiene inoltre che possa competere con la tireoglobulina per lo iodio ossidato; a dosi elevate può ostacolare la conversione periferica di T4 a T3 (2). Il PTU e il metimazolo differiscono per alcuni aspetti importanti. Il PTU è meno idrosolubile e si lega fortemente alle proteine di trasporto: di conseguenza la quota di PTU che attraversa la barriera placentare e quella che si concentra nel latte materno sono rispettivamente 1/4 e 1/10 di quelle del metimazolo. Inoltre il metimazolo ha una emivita plasmatica di 4-6 ore, ben più lunga di quella del PTU che è di soli 75 minuti. Entrambi i farmaci sono assorbiti rapidamente e i loro livelli plasmatici raggiungono i valori massimi entro 1-2 ore dalla somministrazione. Le elevate concentrazioni intratiroidee, necessarie perché si esplichi la loro azione, sono ottenute grazie a meccanismi di trasporto attivo che permettono di raggiungere un rapporto di concentrazioni tiroide/sangue di 100: 1. Poiché la concentrazione di metimazolo nella tiroide rimane elevata per 20 ore (3) e ha una durata d'azione di 40 ore, è sufficiente una sola somministrazione giornaliera perché la terapia sia efficace, nonostante la sua breve emivita plasmatica. Si ritiene invece che il PTU rimanga nella ghiandola per un tempo inferiore.

E' osservazione comune che il metimazolo sia dieci volte più potente del PTU e sia associato a una minore tossicità. La tossicità, peraltro, è elevata e simile per entrambi i composti ma i più gravi effetti collaterali sono da attribuire al PTU responsabile di esantema, orticaria, febbre, artralgie, e artrite in più del 5% dei pazienti; in alcuni soggetti si sviluppa un lieve grado di leucopenia; l'agranulocitosi si verifica all'incirca nello 0,5% dei pazienti trattati. Un raro effetto collaterale del PTU è rappresentato dalla necrosi epatocellulare, mentre il metimazolo può causare ittero colestatico.

Le dosi iniziali provocano una rapida inibizione della sintesi tiroidea, ma non bloccano la liberazione della quota ormonale preformata: l'eutiroidismo viene quindi raggiunto solo all'esaurimento delle considerevoli scorte ormonali colloidee.

La posologia viene poi spesso ridotta alla dose di mantenimento, che in genere coincide con un terzo o meno della dose iniziale: Mashio et al. (4) hanno dimostrato che non esistono differenze significative nel tempo necessario per ottenere l'eutiroidismo se si inizia la terapia con le dosi di mantenimento ridotte anziché con quelle elevate tradizionali. Nel corso del trattamento può essere necessario ridurre il dosaggio per consentire la sintesi di una certa quota di ormoni ed evitare che il paziente diventi ipotiroidico.

Tab.2 - Caratteristiche dei farmaci antitiroidei (Kenneth, 1994)

	propiltiouracile	metimazolo
preparazioni	cp 50 mg	cp 50 mg
farmacologia	t1/2 plasm. = 75 min alto legame proteico	t1/2 plasm. = 4 - 6 h t1/2 tiroid. = >20 h 10 volte più potente non legame proteico attraversa la placenta sì nel latte materno
posologia iniziale	inibisce T4--T3 bambini: 5mg/kg/die adulti: 100-150 mg/ 6-8h	bambini: 0.5-0.7mg/kg/die adulti: 10mg/8h oppure 15-30 mg lv/die
tossicità	eruzioni cutanee febbre artralgie nausea agranulocitosi necrosi epatica	eruzioni cutanee febbre artralgie nausea agranulocitosi ittero colostatico malf. congenita del cuoio capelluto

Deficit di GH

Dopo la definizione diagnostica di un deficit di GH con almeno due test di stimolo e la determinazione dell'eventuale patologia di base, si inizia la terapia sostitutiva con ormone della crescita biosintetico, con l'obiettivo di aumentare la

statura definitiva e di correggere le alterazioni metaboliche che il deficit comporta (ad esempio l'ipoglicemia). L'ormone della crescita ricombinante r-hGH è stato utilizzato per la prima volta nell'uomo nel 1982 (5): la preparazione iniziale conteneva un residuo addizionale di metionina all'estremo N-terminale, ma in seguito è stata resa disponibile una sequenza aminoacidica esattamente identica a quella dell'ormone umano.

La clearance del GH varia da 93.5 a 235 l/die/m² e questa variabilità dipende sia da differenze sperimentali sia da differenti fonti di GH: in particolare è stato dimostrato che la clearance del GH endogeno nell'uomo dipende dal peso molecolare (6). Questa osservazione potrebbe spiegare almeno in parte alcune differenze, in quanto il GH ipofisario (p-hGH) è composto da diverse forme molecolari, mentre il GH ricombinante è costituito quasi esclusivamente dalla forma di 22 Kd. L'emivita plasmatica varia da 15 a 28 minuti, ma è descritta una fase più lenta di eliminazione imputabile alle forme molecolari a più elevato peso molecolare. Il volume di distribuzione varia da 46.7 a 84.5 ml/Kg. Complessivamente non emergono rilevanti differenze dall'analisi dei dati farmacocinetici di r-hGh e p-hGH.

La via di somministrazione scelta fin dai primi studi pilota è stata quella intramuscolare, 3 o 4 volte alla settimana. La via sottocutanea è stata a lungo evitata per la segnalazione di insorgenza di lipoatrofia locale e maggiore incidenza di comparsa di anticorpi (7). Tuttavia la via di somministrazione sottocutanea quotidiana è stata recentemente rivalutata e non sembra indurre alcun effetto collaterale locale o sistemico; essa inoltre risulta largamente preferita dai pazienti, facilitata nell'auto-somministrazione per mezzo di apposite penne. La risposta terapeutica è risultata peraltro migliore (8). La cinetica dell'assorbimento del GH somministrato per via intramuscolare e sottocutanea è diversa (tab.3), in quanto quest'ultima è caratterizzata da un T max più elevato (tempo che il farmaco impiega a raggiungere la massima concentrazione nel plasma), da una fase di eliminazione più lenta, da un valore di picco plasmatico inferiore ma più fisiologico e forse da una minore biodisponibilità a causa di una degradazione locale non meglio chiarita. Chantelau e Lauritsen (9) (10) hanno studiato la cinetica dell'assorbimento dell'insulina somministrata per via sottocutanea ed hanno evidenziato una correlazione positiva tra volume di iniezione in cui l'ormone viene disciolto e velocità di assorbimento, valore di picco (C max) e biodisponibilità. Analogamente è possibile che la cinetica di assorbimento del GH somministrato per via sottocutanea possa contribuire a migliorare la risposta terapeutica, assicurando una C max compresa in un range più fisiologico ed estendendo il periodo durante il quale i livelli di GH rimangono elevati.

Tab.3 - Studi sulla cinetica di assorbimento del GH somministrato per via i.m e s.c. nell'uomo (Jorgensen, 1991).

Autori	Soggetti	GH	Dose (UI)	Tmax (h)		Fase di eliminaz.	
				im	sc	im	sc
Parker 1962	adulti normali (8)	p-hGH	10 UI	2-5		24	
Fraiser 1969	GHD (5)	r-hGH	1.5-3 UI	2		12-24	
Hintz 1982	adulti normali (10)	p-hGH	0.25 UI/Kg	3-4		<20	
Russo 1982	GHD (13)	p-hGH	0.1 UI/Kg	2	3-5	12	12
Christians 1983	GHD (7)	p-hGH	4 UI	2	4-6	14	24
Albertsson Wikland 1986	GHD (16)	p-hGH	1.2-8 UI	4-6	4-8	16-20	>20
Wilton 1987	adulti normali (10)	r-hGH	8 UI	3-3.5		>=9	
Jorgensen 1987	GHD (9)	r-hGH p-hGH	2 UI	2	4	17	23
Jorgensen 1988	GHD (7)	r-hGH	2-6 UI	4-6		>=13	
Ho 1989	adulti normali (6)	r-hGH	0.2 UI/Kg	3.3		<=24	
Jorgensen 1990	GHD (8)	r-hGH	2 UI	2-4		>=12	

La frequenza di somministrazione per via intramuscolare prevedeva 3 o 4 iniezioni alla settimana, peraltro non adatte a mimare il pattern endogeno di secrezione dell'ormone della crescita. Se il miglioramento della crescita staturale verificatosi dopo l'introduzione nella pratica terapeutica della somministrazione quotidiana serale per via sottocutanea sia realmente dovuto all'aumentata frequenza è difficile da stabilire: infatti in tutti gli studi sono stati modificati contemporaneamente sia la via di somministrazione, sia la dose di GH iniettata singolarmente, sia l'ora del giorno. Dati sperimentali sulla frequenza di somministrazione sono emersi da studi condotti su ratti ipofisectomizzati (11), che hanno evidenziato una risposta positiva con 2-4 iniezioni/die; un ulteriore aumento della frequenza di somministrazione non modificava invece la risposta

terapeutica. Il confronto tra la somministrazione pulsatile e quella continua endovenosa (12) ha rivelato un aumento dell'mRNA dell'IGF-1 solo nel primo caso. Jorgensen et al. hanno condotto uno studio randomizzato a breve termine per paragonare gli effetti della somministrazione serale versus mattutina: la somministrazione serale determina durante la notte livelli sierici di GH identici a quelli di soggetti normali; la concentrazione di IGF-1 non sembra differire nelle due modalità, ma nella somministrazione mattutina è stata osservata una fluttuazione significativa ad indicare una situazione di non raggiunto steady-state; inoltre la somministrazione mattutina è associata a prolungata iperinsulinemia.

La dose necessaria per la terapia sostitutiva dovrebbe essere calcolata tenendo conto della clearance e della concentrazione del GH endogeno, secondo la formula PR (production rate) = clearance \times (GH); Questo dato è stato stimato principalmente nell'adulto (0.30-0.52 mg/24h per m²), non tenendo conto di variabili quali l'età, il sesso, le differenze circadiane della concentrazione di GH e della sua clearance. Considerando i dati sulla concentrazione media di GH nelle 24h e sulla clearance dell'ormone in soggetti prepuberi, è stata stimata una 'frequenza di produzione' (PR) di 0.48 mg/24h per m² che corrisponde a 1.44 UI di r-hGH/24h per m². È stato dimostrato (13) che il PR correla positivamente con l'età, la statura e gli stadi puberali, ad indicare l'importanza della correzione della posologia in funzione delle caratteristiche fisiche del soggetto e, forse, del suo grado di sviluppo puberale. La dose di GH attualmente ritenuta più fisiologica in età prepubere è di circa 3 UI/m² di superficie corporea (circa 0.1 UI/Kg di peso) al giorno, da somministrarsi sottocute la sera per 6-7 volte la settimana: questa dose rappresenta quasi il doppio della stima di PR, ma se si considera l'inattivazione parziale locale che si verifica con la via di somministrazione sottocutanea si ottiene un valore sovrapponibile. Studi a lungo termine dovranno confermare l'opportunità della posologia e di eventuali correzioni in relazione alla maturazione puberale.

Sindrome adrenogenitale (SAG)

Nella SAG la terapia ha lo scopo di sostituire gli ormoni glucocorticoidi ed eventualmente mineralcorticoidi, riducendo di conseguenza la secrezione di ACTH ed impedendo una sintesi eccessiva di androgeni.

La terapia va instaurata sia nelle forme classiche ad esordio precoce, sia nelle forme tardive; inoltre in tutti i casi di deficit di 21-idrossilasi con aumento dell'attività plasmatica della renina (e non solo in quelle con perdita di sali) si devono utilizzare i mineralcorticoidi, in associazione con i glucocorticoidi, al fine di sopprimere l'attività reninica e consentire la diminuzione della dose di corticosteroidi (14). Inoltre la terapia varia in dipendenza dell'età a cui viene posta

la diagnosi:

- neonato: la terapia mineralcorticoide iniziale prevede l'impiego di desossicorticosterone acetato (DOCA), 0.5-1 mg/die, per via intramuscolare, finché il 9- α -fluoridrocortisone non possa essere somministrato per os ad una dose compresa tra 50 e 200 μ g/die in tre somministrazioni. Il fluoridrocortisone presenta un buon assorbimento gastrointestinale, un legame proteico pari al 50% ed un'emivita biologica di 8-12 ore; viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato quasi esclusivamente per via urinaria. E' caratterizzato da una potenza relativa sodio ritentiva molto alta, che lo rende il mineralcorticoide di sintesi più adatto alla terapia sostitutiva. Naturalmente è consigliato un supplemento di cloruro di sodio (3-5 mEq/Kg/die). L'efficacia terapeutica viene valutata in base al controllo del peso, della pressione arteriosa, degli elettroliti plasmatici e, soprattutto, della reninemia (tab.4). Infatti la riduzione della renina plasmatica a valori normali per l'età rappresenta il miglior indice di controllo dell'equilibrio mineralcorticoide che di solito viene raggiunto entro una settimana dall'inizio della terapia. Contemporaneamente si instaura la terapia sostitutiva con i glucocorticoidi: se il neonato è in shock si somministra idrocortisone emisuccinato e.v. (1-2 mg/Kg); diversamente l'idrocortisone viene assunto per os: 20-30 mg/m²/die per una o due settimane, 15-20 mg/m²/die successivamente. E' importante che la dose venga frazionata in tre-quattro volte, l'ultima delle quali somministrata più tardi possibile al fine di sopprimere il picco notturno di ACTH. Il follow-up è basato sulla determinazione mattutina del 17-OH-progesterone e dell'androstendione una volta ogni due mesi nel primo anno.

- infanzia e adolescenza: un risultato ottimale si ottiene con la terapia sostitutiva con mineralcorticoidi e glucocorticoidi. Il controllo della terapia con fluoridrocortisone non presenta di solito difficoltà e tale terapia dovrebbe essere continuata per tutta la vita; al contrario è difficile ottenere la soppressione della secrezione degli androgeni con l'idrocortisone senza incorrere nel rischio del sovrappeso e del ritardo di crescita. La dose (15) giornaliera raccomandata di idrocortisone varia da 12 a 20 mg/m², la metà o i due terzi della quale somministrata a tarda sera; una dose superiore a 25 mg/m² conduce a ritardo di crescita. Nei soggetti in età più avanzata o nei giovani adulti si può utilizzare il prednisone alla dose di 6 mg/m²/die. Il controllo della terapia è basato sulla valutazione della crescita, dell'età ossea, dei valori plasmatici di 17-OH-progesterone, androstendione e testosterone; in alcuni centri si valuta anche il pregnantriolo urinario.

Tab.4 - Markers ormonali nella terapia della SAG (Morel,Bertrand, Rappaport, 1992).

marker ormonale	valori normali per l'età	farmaco monitorizzato	commenti
pregnantriolo urinario (mg/die)	0-10 anni < 0.5 pubertà <1	idrocortisone	marker utile, ma 17-OH-progesterone è preferibile
17-OH-progesterone campione mattutino (ng/dl siero)	1 ^a sett. < 150 1° mese < 90 1-8 anni < 60 pubertà 90-130	idrocortisone	concentrazioni < 50ng/dl: rischio sovradosaggio concentrazioni > 1000ng/dl: rischio sottodosaggio
campione mattutino (ng/dl saliva)	tutte le età < 30		
Δ4-androstendione (ng/dl siero)	5 mesi-9 anni <30	idrocortisone	marker eccellente: buona correlazione con 17-OH-progesterone sierico
testosterone	prima pubertà < 5 dopo pubertà < 40 (femmine)	idrocortisone	buon marker prima di pubertà in entrambi i sessi e durante la pubertà nelle femmine
attività della renina (ng/h/dl angiotensina)	1 ^a sett. <4000 1° anno <1000 2-4 anni <800 5-15 anni <300	fluoridrocortisone	marker ottimale per il controllo mineralcorticoide

Pubertà precoce

In età pediatrica il trattamento della pubertà precoce centrale è sicuramente il campo di maggiore interesse per l'uso degli analoghi del GnRH. Il GnRH è un decapeptide in cui gli aminoacidi in posizione 1 e 10 sono riconosciuti dal recettore ipofisario e gli aminoacidi 2 e 3 sono implicati nell'attività biologica: gli analoghi sono molecole di sintesi con sostituzioni della glicina in posizione 6 con un aminoacido della serie D; talora la glicina in posizione 10 viene sostituita da un gruppo etilamide. Queste semplici modifiche conferiscono al peptide una maggiore affinità di legame con il recettore ed una maggiore resistenza alla degradazione proteolitica, vale a dire una potenza biologica 100 volte più elevata e una più lunga durata d'azione (16). Gli analoghi agonisti competono con il GnRH per il legame con il recettore ipofisario e ne determinano la stimolazione se somministrati in modo pulsatile; se somministrati in modo continuo dopo due-tre settimane si verifica però una riduzione del numero dei recettori e dell'affinità

(down-regulation), con conseguente inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi: si determina in tal modo una temporanea ipofisectomia iatrogena gonadotropina specifica, totalmente reversibile. Nelle femmine la riduzione della sintesi e della secrezione delle gonadotropine provoca una diminuzione della concentrazione plasmatica di estradiolo, inibizione della maturazione follicolare, regressione del telarca, riduzione del volume uterino e delle ovaie; nei maschi si ottiene la riduzione della concentrazione plasmatica di testosterone, del volume di testicoli e prostata, della steroidogenesi testicolare. La peluria pubica sembra essere meno influenzata dalla terapia, per la prevalente dipendenza dagli ormoni surrenalici. Si verifica di solito inoltre un rallentamento della maturazione scheletrica ed un miglioramento della previsione della statura definitiva, per quanto questi risultati sembrano ottenersi quando la terapia è iniziata in un tempo non troppo lontano dall'esordio dei sintomi, quando l'età ossea non è troppo avanzata e quando si utilizzi un analogo a lunga durata d'azione. Le vie di somministrazione possibili per mantenere tassi ematici costanti sono quelle sottocutanea, intranasale ed intramuscolare a dosi diverse: i.n. 800-1800 $\mu\text{g}/\text{die}$ in 3-4 dosi; s.c. 4-50 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$; i.m. (long acting) 60-300 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ogni 4 settimane. Le preparazioni long-acting di D-Trp-LHRH per via intramuscolare sono di gran lunga le più efficaci, a condizione che si rispetti puntualmente l'intervallo di 28 giorni: tali preparazioni infatti garantiscono una dismissione giornaliera di 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ed un assorbimento lento ed uniforme con conseguente effetto terapeutico continuo, una maggiore compliance da parte del paziente e della famiglia.

Di solito la terapia s'interrompe nelle femmine a 12-12 anni e mezzo di età ossea e nei maschi a 12 e mezzo-13 anni o comunque quando sia stata raggiunta l'età cronologica compatibile con un normale sviluppo puberale. La maturazione dei caratteri sessuali ricompare di solito dopo circa tre mesi dalla sospensione della terapia, contemporaneamente al ripristino della funzionalità ipofisaria e gonadica.

Gli effetti collaterali della terapia con analoghi evidenziati finora sono minimi: nella donna adulta è stato talora dimostrato un alterato contenuto minerale osseo conseguente all'ipoestrogenismo, peraltro del tutto reversibile; in età pediatrica Kamp et al. (17) hanno dimostrato in alcuni pazienti una ridotta secrezione di GH in corso di terapia con analoghi, non tale comunque da determinare una riduzione della velocità di crescita; nel caso in cui la velocità di crescita si riducesse al di sotto del 25% centile può essere opportuna la contemporanea somministrazione di r-GH, migliorando in tal modo la statura finale dei soggetti trattati.

BIBLIOGRAFIA

1. Fisher D.A., Lehman H., Lackey C.: Placental transport of thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 24: 393-400, 1964.
2. Cooper D.S., Bode H.H., Nath B., Saxe V., Maloof F., Ridgway E.C.: Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 58: 473-479, 1984
3. Jansson R., dahlberg P.A., Johansson H., Kinstrom B.: Intrathyroidal concentrations of methimazole in patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 28: 1432, 1983.
4. Mashio Y., Beniko M., Mizumoto H., Konita H.: Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. *Acta Endocrinol.*, 119: 139-144, 1988.
5. Hintz R.L., Rosenfeld R.G., Wilson D.M., Bennett A., Finno J., Mc Cullan B., Swift R.: Biosynthetic methionyl human growth hormone is biologically active in adult man. *Lancet* 1: 1276, 1982.
6. Hendricks C.M., Eastman R.C., Takeda S., Asakava K., Gorden P.: Plasma clearance of intravenously administered pituitary human growth hormone gel filtration studies of heterogeneous components. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60: 864, 1985.
7. Underwood L.E., Voina S.S., Van Wyk S.S.: Restoration of growth hormone by human growth hormone (Roos) in hypopituitary dwarfs immunized by other human growth hormone preparations: clinical and immunological studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 288, 1974.
8. Kikuchi K., Masakatsu S., Mijamoto A., Ohie T., Mori C., Mikana H.: Growth response to daily subcutaneous administration of growth hormone. *Acta Pediatr. Jpn.* 30:557, 1988.
9. Chantelau E., Sonnenberg G.E., Rajab A., Romisch J., Berger M.: Absorption of subcutaneously administered regular human and porcine insulin in different concentrations. *Diabetes Metab.* 11: 106, 1985.
10. Lauritzen T., Thorsteinsson B., Pramming S., Sorensen L., Binder C.: Subcutaneous adsorption of U-40 and U-100 insulin. *Horm. Metab. Res.* 6: 611, 1984.
11. Jansson J. O., Albertsson-Wikland K., Eden S., Thorgren K.G., Isaksson O.: Effect of frequency of growth hormone administration on longitudinal bone growth and body weight in hypophysectomized rats. *Acta Physiol. Scand.* 114: 261, 1982.
12. Isgaard J., Carlsson L., Isaksson OGP., Jansson O.: Pulsatile intravenous GH infusion to hypophysectomized rats increases insulin-like growth factor I mRNA in skeletal tissue more effectively than continuous GH infusion. *Endocrinology* 123: 2605, 1988.
13. Albertsson-Wikland K., Rosberg S., Libre E., Lundberg L.O., Groth T.: Growth hormone secretory rates in children as estimated by deconvolution analysis of 24h plasma concentration profiles. *Am. J. Physiol.* 257: E809, 1989.
14. Hughes I.A., Wilton A., Lole C.A., Gray O.P.: Continuing need for mineralocorticoid therapy in salt losing congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Dis. Child.* 54: 350-355, 1979.
15. Rappaport R. Cornu G., Royer P.: Statural growth in congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr.* 73: 760-766, 1968.
16. Handelsman D.J., Swerdloff R.S.: Pharmacokinetics of gonadotrophin releasing hormone and its analogues. *Endocr. Rev.* 7: 95-105, 1986.
17. Kamp G.A., Manasco P.K., Barnes K.M., Jones J., Rose S.R., Hills A., Cutler G.B.: Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in luteinizing hormone-releasing hormone agonist treated children with precocious puberty. *J. Clin. Endocrinol. metab.* 72:2, 301-307, 1991.

3^a SESSIONE - 3th SESSION

Tavola Rotonda

Round Table

L'infezione da HIV:
Stato dell'arte in Perinatologia e Pediatria

Presidenti: **F. Tancredi - G. Scalise**

Coordinatore: **E. Guzzanti**

EPIDEMIOLOGIA DELL'AIDS/INFEZIONE DA HIV IN ETÀ PEDIATRICA: LA SITUAZIONE ITALIANA

GIOVANNI REZZA

Responsabile del Centro Operativo AIDS (COA), Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Il testo è derivato in parte dai risultati di una Consensus Conference sulle dimensioni dell'epidemia da HIV in età pediatrica in Italia, tenutasi presso l'Istituto Superiore di Sanità il 3 maggio 1995. I partecipanti alla riunione sono di seguito elencati: P. Pezzotti e A. Tozzi (COA, ISS, Roma), G. Ippolito (Roma), M. Stegagno (Roma), P. Tovo (Torino), M. De Martino e L. Galli (Firenze), N. Principi (Milano), G. Pardi (Milano), C. Giaquinto (Padova), M. Duse (Brescia), P. Rossi (Roma), L. Elia (Roma).

La stima delle dimensioni e dell'andamento dell'epidemia da HIV in età pediatrica dipende dalla conoscenza di diversi parametri. Innanzitutto, è importante avere nozione di quante donne con infezione da HIV intraprendono una gravidanza ogni anno, essendo ben consci del fatto che tale parametro può essere influenzato dall'efficacia delle campagne di informazione. Quindi, è necessario avere stime quantitative sulla proporzione di donne infette che portano a termine una gravidanza e sul tasso di trasmissione verticale dell'infezione da HIV. Per arrivare a stimare le variabili sopra citate, occorre però conoscere il numero di gravidanze portate a termine ogni anno, nonché la prevalenza di infezioni da HIV nella popolazione considerata.

Alcuni di questi dati sono già a nostra disposizione. Studi effettuati da Ippolito e Stegagno hanno mostrato che in Italia, mediamente, la prevalenza dell'infezione da HIV nelle donne a termine di gravidanza è intorno all'1 per 1000. Probabilmente, però, la prevalenza è più elevata nelle donne che decidono di intraprendere una gravidanza; infatti, è stato osservato, da parte dell'Osservatorio Epidemiologico della Regione Lazio, un tasso di prevalenza tre volte più elevato nelle donne sottoposte ad interruzione volontaria di gravidanza rispetto alle partorienti. Dai dati in nostro possesso si deduce che circa il 60% delle donne sieropositive va incontro ad una interruzione della gravidanza stessa.

Poco è noto circa i problemi riproduttivi ed i comportamenti delle donne HIV-positive. Non sappiamo molto, ad esempio, sull'attitudine alla procreazione da parte delle sieropositive, ma studi preliminari sembrano suggerire che la

maggior parte delle donne HIV-positivo che decide di intraprendere una gravidanza è già a conoscenza del proprio stato. Secondo quanto riferito da Pardi, donne HIV-positivo infertili a causa di patologie pelviche spesso chiedono di sottoporsi a procreazione assistita. Dati recenti di uno studio effettuato in diversi paesi europei mostrerebbero che il 60% delle donne gravide HIV-positivo arruolate era a conoscenza dello stato di infezione prima di intraprendere la gravidanza. Nella maggior parte dei casi, quindi, la gravidanza sarebbe scelta e non rappresenterebbe piuttosto un incidente di percorso.

Stima del rischio di trasmissione verticale

Un rilevante numero di studi ha permesso di ottenere stime accurate del tasso di trasmissione verticale dell'infezione da HIV. La probabilità di trasmettere l'infezione variava, a seconda degli studi e del contesto geografico, dal 12.7 (Haiti) al 42.1 (Kenya). Le stime europee (lo studio multicentrico coordinato dalla Peckham) e italiane (Registro HIV di Tovo e De Martino) sono ormai fisse intorno al 16.2%-18.5%.

Esistono naturalmente diversi fattori che possono influenzare la probabilità di trasmissione, dalle condizioni materne alle caratteristiche del virus, alla parità e gemellarità, al tipo di parto, all'allattamento, al trattamento antiretrovirale. I dati del Registro HIV forniscono una stima del rischio relativo di 0.5 per il parto cesareo, suggerendo un suo effetto protettivo. Per confermare quest'ipotesi è stato avviato in Italia uno studio randomizzato controllato sul parto cesareo. Secondo uno studio americano, che andrebbe comunque validato in altro contesto geografico al fine di valutarne la consistenza in termini di risultati, l'AZT ridurrebbe dal 25.5% all'8.3% il tasso di trasmissione verticale. Si fa comunque presente che i dati dello studio 076 sono importanti ma riguardano una popolazione particolarmente selezionata, e che andrebbe approfondita la valutazione dei possibili effetti collaterali (soprattutto tenendo conto del fatto che oltre l'80% dei figli di madre positiva non svilupperebbe comunque l'infezione). Inoltre, in termini di sanità pubblica, andrebbe valutata la possibilità che più donne HIV positive decidano di intraprendere una gravidanza o portarla a termine; ciò potrebbe anche comportare, a fronte di una diminuita probabilità di trasmissione, un paradossale aumento del numero di neonati infetti.

Elementi di storia naturale

Il periodo mediano di incubazione dell'AIDS in età pediatrica varia, a seconda degli studi, fra 4 e 6 anni. Comunque, entro il primo anno, circa il 20% dei bambini infetti sviluppa la malattia conclamata (Tabella 1).

Tabella 1 - Tempo di incubazione dell'AIDS.

AIDS entro il I anno	Madiana
20% (Downs)	4-5 anni
14% (Mcwhinney)	4.1
24% (Newell)	>6
25% (Tozzi)	

Secondo il Registro HIV, il 50% dei neonati infetti sviluppa sintomi entro i primi 5 mesi dalla nascita, il 75% dei neonati infetti sopravvive a 5 anni, ed il 6% non ha ancora sviluppato sintomi a 5 anni.

L'andamento dei casi di AIDS pediatrico in Italia.

I casi di AIDS segnalati al Centro Operativo AIDS (COA) sino al 31.3.95 erano 468. Il picco massimo nel numero di nuovi casi diagnosticati è stato osservato nel 1991 (con 66 casi attribuibili a trasmissione verticale) e quindi è andato lentamente diminuendo (52 casi nel 1993). La maggior parte dei bambini infetti aveva acquisito l'infezione per via verticale, dalla madre tossicodipendente o partner di tossicodipendente (Tabella 2).

Tabella 2 - Casi di AIDS segnalati in Italia al 31.3.95 in bambini (età <13 anni).

Trasmissione			
Verticale	203 (89.4%)	232 (96.3%)	435 (92.9%)
Trasfusioni			
-sangue	4 (1.6%)	6 (2.5%)	10 (2.1%)
-emoderivati	15 (6.6%)	-	15 (3.2%)
Altro/non determinato	5 (2.2%)	3 (1.2%)	8 (1.7%)
Totale	227	241	468

Il numero di casi da trasfusioni di sangue o emoderivati (fattori della coagulazione) contava per poco più del 5% del totale dei casi pediatrici.

Andamento dell'infezione da HIV in Italia.

Le fonti utilizzate per la stima dell'andamento dell'epidemia da HIV sono il Registro AIDS del Centro Operativo AIDS e lo studio di prevalenza sui neonati di Ippolito e Stegagno. Tale studio ha una copertura del 100% (su tutti i nati negli ultimi 100 giorni dell'anno) e prevede l'esecuzione, in "anonymous unlinked", del test sierologico HIV su campioni prelevati per lo screening delle malattie metaboliche (fenilchetonuria). I dati AIDS vengono invece stratificati per data di nascita e quindi utilizzati per calcoli matematici che tengono conto della distribuzione del periodo di incubazione della malattia conclamata; in tal modo si riesce a stimare il numero di bambini che, infettatisi nel corso degli anni, non hanno ancora sviluppato l'AIDS.

I risultati dei due metodi sopra descritti sono di seguito riportati e messi a confronto (Tabella 3).

Tabella 3 - Confronto tra le stime annuali (minima e massima) di neonati con infezione da HIV derivate da studi di prevalenza e modelli matematici.

Anno	1	2
'90	119-133	77-95
'91	102-113	108-165
'92	84-93	85-104
'93	95-105	76-85
'93	103-115	60-65

(1) Studio di prevalenza HIV (Ippolito-Stegagno) - (2) Dati AIDS (COA)

Come si nota, le stime non differiscono molto a seconda del metodo usato. Quelle derivate dall'applicazione di modelli matematici ai casi del Registro AIDS del COA risultano più basse in quanto possono risentire, almeno in parte, della sottotifica e della mortalità pre-AIDS. Il totale di neonati infetti dall'inizio dell'epidemia sarebbe compreso, secondo questo metodo, fra gli 822 ed i 1006 casi.

Conclusioni

L'epidemia da HIV in età pediatrica sembrerebbe essere entrata, nel nostro Paese, in una fase di stabilizzazione. Il numero di nuovi casi resterebbe comunque

relativamente elevato secondo le stime effettuate con diversi metodi. Il carico assistenziale deve comunque tener conto non solo dei bambini che resteranno infetti (circa 100/anno), ma anche di coloro che, nati sieropositivi, tenderanno a negativizzarsi entro i primi 18 mesi di vita (oltre 400/anno). Anche costoro, infatti, necessitano per un periodo relativamente lungo di un assiduo monitoraggio. Infine, è necessario aumentare gli sforzi tesi a prevenire il numero di nuove infezioni, sia col "counseling" delle donne sieropositive che con gli strumenti atti a ridurre la probabilità di trasmissione verticale dell'infezione da HIV.

HIV E GRAVIDANZA

MARIO VIGNALI

Seconda Clinica Ostetrico Ginecologica

Università di Milano

Istituto "L. Mangiagalli"

Introduzione

L'infezione da HIV coinvolge donne nella quasi totalità in età fertile. Ad un numero considerevole di operatori sanitari è quindi demandato il compito di fornire informazioni corrette sulle problematiche relative all'infezione da HIV in gravidanza. Se negli anni '80 la donna sieropositiva era essenzialmente rappresentata dalla tossicodipendente, oggi è sempre più frequente il riscontro di donne che hanno contratto l'infezione da rapporti sessuali con partner infetti: nella nostra esperienza siamo passati da un 9% del 1987 ad un 35% del 1994. Non esistono purtroppo dati nazionali su cui stimare la sieroprevalenza dell'HIV in gravidanza: l'esecuzione del test anonimo nel periodo giungo-dicembre 1988 in 23.482 neonati provenienti da 63 ospedali di 9 differenti regioni italiane ha identificato la sieropositività in 28 neonati (1.2/1000).

Le problematiche di maggior rilievo con cui il perinatologo si deve confrontare occupandosi dell'infezione da HIV in gravidanza sono essenzialmente riconducibili a:

- 1) identificazione dei fattori di rischio della trasmissione perinatale;
- 2) valutazione dell'influenza dell'infezione sull'esito della gravidanza;
- 3) valutazione dell'influenza della gravidanza sulla storia naturale dell'infezione materna.

La necessità di dare una risposta a tali quesiti, nella maggior parte ancora irrisolti, è dettata fondamentalmente dall'urgenza clinica di attuare in gravidanza misure assistenziali e terapeutiche per ottenere l'esito maggiormente favorevole senza esporre la madre ed il feto a rischi ulteriori evitabili.

Fattori di rischio di trasmissione materno-fetale

La trasmissione perinatale può avvenire mediante:

- 1) passaggio transplacentare del virus;
- 2) passaggio intrapartum;
- 3) passaggio postpartum.

La via *transplacentare* è stata ampiamente documentata: sono state infatti isolate particelle virali in tessuti embrionari, così come è stato identificato il virus nel liquido amniotico e nella placenta. E' stato ipotizzato che il virus possa

giungere in contatto con la placenta per via ascendente dalla vagina e dalla cervice uterina, o in alternativa per via ematogena dai vasi endometriali. Rimane comunque da accertare, come il virus attraversi le varie barriere placentari, se il passaggio sia correlato a particelle virali libere nel plasma ed ancora, quale ruolo svolga l'immunità cellulare ed umorale materna nella trasmissione. E' indubbio però, che una placenta non integra, per piccole soluzioni di continuo, quali esiti di traumi, infezioni ed eventi vascolari, possa facilitare l'ingresso del virus per alterazioni delle fisiologiche funzioni di barriera. E' stata identificata infatti, una maggiore incidenza di corioamniositi in placente di pazienti sieropositive, non correlata direttamente ad un effetto patogeno dell'HIV, ma spiegabile in termini di aumentata frequenza di altre infezioni in una popolazione immunodepressa.

La via di trasmissione *periparto* è più difficilmente indagabile: si ipotizza che l'infezione possa avvenire per ingestione di sangue materno infetto, per trasfusione materno-fetale durante il travaglio di parto, per contatto con le secrezioni vaginali infette. I dati oggi disponibili sono ancora inadeguati a dimostrare se sia la via transplacentare o l'esposizione periparto la modalità più frequente di trasmissione.

La via di trasmissione *postparto* mediante allattamento al seno è stata dimostrata in caso di madre contagiata mediante trasfusione effettuata dopo l'espletamento del parto: rimane tuttavia da quantificare la relativa importanza di tale via rispetto alle altre due.

Dopo avere analizzato le possibili vie di trasmissione, è importante considerare i fattori di rischio implicati nell'infezione perinatale. L'European Collaborative Study (1), in una raccolta retrospettiva di dati relativi a 721 bambini nati da 701 madri provenienti da 19 centri europei, ha determinato il rischio di trasmissione materno-fetale sia per fattori riguardanti lo stato di salute materna, che per variabili legate alle modalità di conduzione ostetrica. Da tale studio è emerso che lo stato di tossicodipendenza, l'età e la parità non sono associati ad una maggiore trasmissione del virus. Lo stadio clinico ed immunologico della malattia materna sembrano invece condizionare, in maniera altamente significativa, il rischio di trasmissione verticale: in particolare, le pazienti con espressione dell'antigene P24 e con bassi livelli di linfociti T4, sono ad aumentato rischio di avere un prodotto del concepimento infetto.

Dal punto di vista ostetrico, i nati prima della 34ª settimana appaiono a maggior rischio di infezione: non è possibile determinare però, se tale aumento sia spiegabile in termini di prematurità o di altri fattori, quali ad esempio l'aumentata incidenza di infezioni intercorrenti del tratto genitale nella popolazione presa in considerazione. Tale studio, inoltre, suggerisce una riduzione del rischio della positività a 18 mesi dal parto circa il 40% nei nati da taglio cesareo rispetto ai nati per via vaginale.

Per una comprensione del problema in termini nazionali, uno studio simile

a quello europeo è stato condotto dalla Società Italiana in Ginecologia ed Ostetricia (SIGO) (2). Tale analisi, che ha considerato i dati di 528 bambini nati da 519 madri, ha confermato le osservazioni formulate dall'European Collaborative Study. In particolare è stato evidenziato un rischio relativo di infezione perinatale aumentato di circa tre volte per i parti espulsi per via vaginale o con un taglio cesareo di emergenza rispetto a quelli effettuati con taglio cesareo elettivo.

L'interpretazione di questi dati, che è ovviamente limitata da potenziali bias determinati dalla natura stessa, retrospettiva, degli studi presi in considerazione, induce però a riesaminare la gestione clinica delle modalità del parto delle pazienti sieropositive. Nell'immediato passato, la grande maggioranza dei centri ostetrici italiani ha considerato la via vaginale come la via di scelta, preferendo il taglio cesareo solo in caso di specifiche indicazioni ostetriche. E' tuttavia difficile proseguire tranquillamente per questa strada di fronte ai dati retrospettivi dei due studi, che suggeriscono che l'espletamento del parto per via cesarea possa ridurre la frequenza di trasmissione materno-fetale. Sono presenti inoltre in letteratura altre evidenze biologiche ed epidemiologiche che offrono supporto a tali osservazioni.

Ad esempio il New York City HIV Perinatal Transmission Study ed il Montefiore Medical Center Perinatal Transmission Study hanno rilevato come circa la metà di bambini infetti nati da madri sieropositive siano positivi alla PCR già nel periodo neonatale, mentre l'altra metà possa positivizzare a 3-6 mesi (3-5). Sebbene tali sier conversionsi tardive possano essere attribuibili a problemi di laboratorio, è ipotizzabile che tale osservazione rifletta un'infezione del feto durante il travaglio.

Simili osservazioni possono essere fatte ad esempio per interpretare i risultati di uno studio condotto in Rwanda nei nati da circa 200 madri che si sono convertite nel periodo postpartum dove, dei 19 bambini HIV positivi, in quattro era dimostrabile un passaggio attraverso il latte mentre nei restanti quindici il momento della trasmissione (allattamento, intrapartum od ultime settimane di gestazione) non era ben identificato (6). Infine, un recente studio condotto su circa 60 gravidanze multiple in donne HIV positive, ha suggerito un più alto tasso di infezione nel primo nato, in cui è stato ipotizzato un maggior traumatismo durante il passaggio nel canale del parto.

Se i due studi retrospettivi invitano alla scelta del taglio cesareo elettivo come modalità di espletamento del parto, non si può dimenticare comunque che l'intervento chirurgico implica potenzialmente un maggior rischio per la madre legato alla inevitabile morbidità dovuta all'immunodepressione.

In questo quadro di incertezza, diventa estremamente importante disegnare studi prospettici in cui la via di espletamento del parto sia attribuita, in assenza di specifiche indicazioni ostetriche, casualmente, al fine di definire in modo scientificamente corretto il reale significato della via cesarea nel ridurre la

frequenza d'infezione intrapartum. Uno studio con tali caratteristiche è stato intrapreso sempre dalla SIGO, ma è stato recentemente riformulato nel suo disegno sperimentale, dopo la pubblicazione dei dati dello studio randomizzato in cui è stato utilizzato AZT (zidovudina) per la prevenzione della trasmissione perinatale di HIV (7). Tale studio ha dimostrato, infatti, che la somministrazione di AZT per sei settimane prima del parto e durante il travaglio, riduce di circa due terzi il rischio di trasmissione perinatale: deve essere verificato quindi se il taglio cesareo elettivo accoppiato all'intervento farmacologico possa ulteriormente ridurre il rischio di trasmissione materno-fetale.

Influenza dell'infezione da HIV sulla gravidanza e sul feto

Studi europei ed americani non segnalano differenze significative negli esiti perinatali delle gravide sieropositive rispetto alla popolazione gravida di controllo.

In contrasto, gli studi sulla popolazione africana, peculiare per epidemiologia dell'infezione, rilevano una maggiore frequenza di esiti perinatali sfavorevoli, quali la prematurità, il ritardo di crescita intrauterino e l'aumentata percentuale di mortalità entro le prime quattro settimane di vita. La maggioranza di tali studi è caratterizzata da analisi retrospettive limitate nel numero dei soggetti, i cui risultati sono spesso di difficile interpretazione soprattutto per la presenza di variabili significative come ad esempio la tossicodipendenza. Per eliminare l'effetto confondente di tale fattore è stato condotto uno studio sulle 315 pazienti gravide tossicodipendenti afferenti alla Clinica Mangiagalli dal 1985 al 1993: di tali pazienti 164 erano sieropositive per HIV. Il confronto di questo gruppo con le pazienti sieronegative non ha individuato una differenza significativa di parametri rilevanti per le complicanze materne e per l'esito perinatale. E' stato osservato solamente un modesto aumento dell'incidenza di anemia materna e di complicanze infettive.

Influenza della gravidanza sulla storia naturale dell'infezione da HIV

Uno dei quesiti controversi relativi al counselling ostetrico è l'effetto della gravidanza sull'infezione materna: le attuali conoscenze non permettono ancora conclusioni esaustive sull'influenza dello stato gravidico sul decorso a medio e breve termine dell'infezione.

Si ipotizza che la gravidanza, comportando un'alterazione dello stato immunitario, possa essere un periodo di particolare suscettibilità per la progressione della malattia. E' stato segnalato inoltre un aumento della viremia plasmatica materna durante la gravidanza, anche se la mancanza di un adeguato gruppo di controllo non consente di valutare nel tempo il fenomeno in pazienti sieropositive non gravide (8).

Gli studi epidemiologici a disposizione riportano conclusioni contrastanti. Vi sono osservazioni che depongono per la mancanza di un effetto deleterio della

gravidanza sullo stato clinico ed immunologico in gravide sieropositive asintomatiche (9, 10).

In contrasto altri Autori hanno osservato una significativa progressione della sintomaticità dopo gravidanza (11-13). Tali studi non sono comunque conclusivi, in quanto sono analisi retrospettive, non hanno una popolazione di controllo e comprendono madri selezionate per avvenuta trasmissione materno-fetale dell'infezione. Uno studio longitudinale delle sottopopolazioni linfocitarie ha evidenziato che il normale declino mensile del 2% osservato in gravidanza aumenta in caso di sieropositività per HIV (14). Tale dato è stato confermato anche nella nostra esperienza; la raccolta dei dati relativi allo stato immunologico delle 126 pazienti che hanno partorito presso la Clinica Mangiagalli negli anni 1990-1993, ha permesso di selezionare 52 pazienti con una valutazione immunologica precedente la gravidanza (<6 mesi), e con una caratterizzazione longitudinale delle sottopopolazioni linfocitarie durante ciascun trimestre di gravidanza ed immediatamente dopo il parto. L'analisi preliminare dei dati suggerisce una diminuzione significativa durante il primo trimestre rispetto allo stato pregravidico, sia dei valori assoluti di CD4+ (627 ± 288 vs 418 ± 264 ; $p < 0.001$), sia del rapporto CD4+/CD8+ (0.71 ± 0.40 vs 0.59 ± 0.31 ; $p < 0.05$). Con il proseguire della gravidanza è stata osservata una modesta riduzione dei valori assoluti senza sostanziali modificazioni del rapporto. Nel nostro studio, come in quello precedentemente citato, l'assenza di un adeguato gruppo di controllo non permette di valutare se la significativa riduzione dei CD4+ sia attribuibile all'evento gravidico o all'evoluzione della malattia stessa. Sono quindi necessari studi prospettici controllati che confermino e ridefiniscano tali osservazioni.

BIBLIOGRAFIA

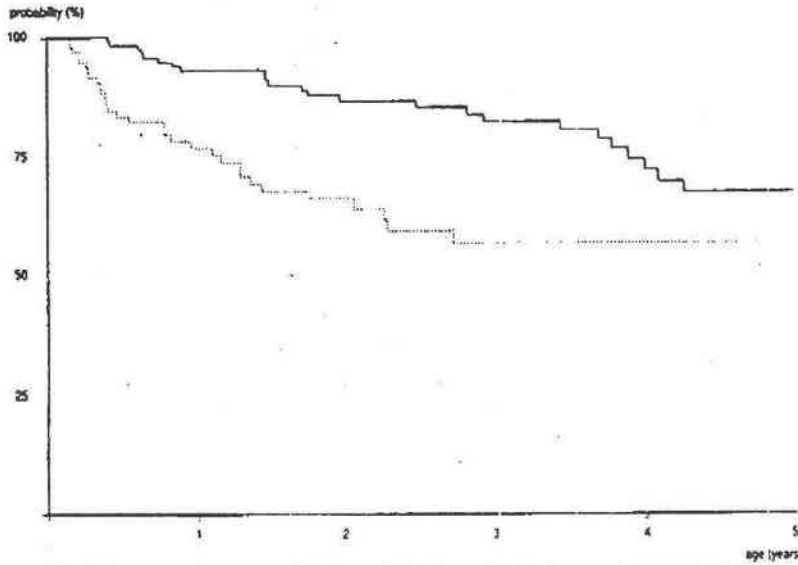
- 1) European Collaborative Study. *Risk factors for mother-to-child transmission of HIV - I.* Lancet 1992; 339: 1007-12.
- 2) C. Tibaldi, A. Bucci, G. Perrini, G. Rossi, A. Ponti, R. D'Ambrosio: *Perinatal transmission of HIV virus: risk factors.* It. J. Gynaecol. Obstet. 1994; 2: 44-48.
- 3) M.F. Rogers et al.: *Use of the polymerase chain reaction for early detection of the proviral sequences of human immunodeficiency virus in infants born to seropositive mothers.* N. Engl. J. Med. 1989; 320: 1649-54.
- 4) M.F. Rogers et al.: *Advances and problems in the diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1991; 10: 523-31.
- 5) P.A. Pizzo, K.M. Butler: *In the vertical transmission of HIV, timing may be everything.* N. Engl. J. Med. 1991; 325: 652-54.
- 6) Van de Perre et al.: *Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant.* N. Engl. J. Med. 1991; 325: 693-98.
- 7) E.M. Connor et al.: *Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment.* N. Engl. J. Med. 1994; 331: 1173-80.
- 8) A. Ehrnst et al.: *HIV in pregnant women and their offspring: evidence for late transmission.* Lancet 1991; 338: 203-07.
- 9) P.A. Selwyn et al.: *Prospective study of human immunodeficiency virus infection and pregnancy outcomes in intravenous drug users.* JAMA 1989; 261: 1289-94.
- 10) R.P. Brettle, L.S.L. Clifford.: *The natural history of HIV and AIDS in women.* AIDS 1991; 5: 1283-92.
- 11) G.B. Scott et al.: *Mothers of infants with the acquired immunodeficiency syndrome.* JAMA 1985; 253: 363-66.
- 12) H.L. Minkoff et al.: *Pregnancies resulting in infants with AIDS or AIDS-related complex.* Obstet. Gynecol. 1992; 167: 152-57.
- 13) D.J. Globel et al.: *Survival and disease progression in human immunodeficiency virus-infected women after an index delivery.* Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 167: 152-57.
- 14) R.J. Biggar et al.: *Immunosuppression in pregnant women infected with human immunodeficiency virus.* Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 161: 1239-44.

MANIFESTAZIONI PRECOCI DELL'INFEZIONE DA HIV NEL BAMBINO

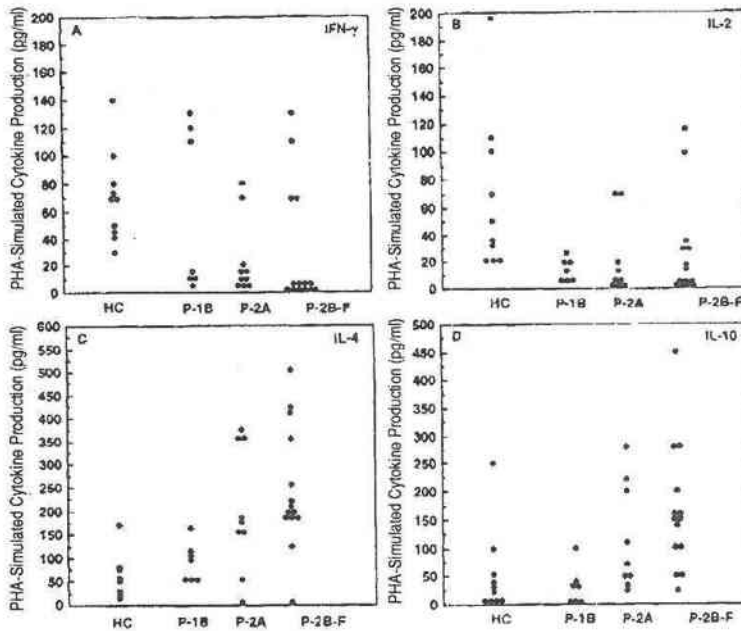
N. PRINCIPI

Clinica Pediatrica IV - Università di Milano

I bambini HIV positivi alla nascita sono circa l'1% del totale dei nati. Sul piano pratico il problema principale è quello della differenziazione dei soggetti realmente infetti da quelli che sono semplicemente portatori di anticorpi materni. Agli inizi dell'epidemia da HIV si era stabilito che tale differenziazione potesse avvenire oltre l'anno di vita, in funzione della persistente sieropositività dei bambini infetti rispetto alla negativizzazione di quelli sani che, a quell'epoca, hanno certamente perso gli anticorpi materni. In seguito la necessità di arrivare ad un inquadramento più rapido ha portato ad utilizzare altre metodiche diagnostiche tra le quali la coltura del virus del sangue o la sua evidenziazione tramite la PCR si sono dimostrate le più attendibili già a partire dal 2° mese di vita. Il destino dei bambini infetti è molto vario, essendo assai diversa da caso a caso la espressività clinica dell'infezione. Se ci si riferisce alla sopravvivenza tutti i casi possono tuttavia essere raccolti in due grandi gruppi, quello dei bambini destinati ad andare incontro a morte precoce (STS) e quello dei casi più fortunati nei quali la malattia assume un decorso più favorevole con durata di vita largamente maggiore (LTS). La differenziazione tra STS e LTS è critica per le modalità di conduzione del follow-up e per la programmazione delle misure di profilassi. I principali indicatori di lunga sopravvivenza sul piano clinico sono la presenza di linfoadenomegalia, di parotite e di polmonite linfocitaria interstiziale. Sul piano laboratoristico sono indicativi la meno rapida caduta dei linfociti CD4, la più lunga persistenza entro limiti di normalità delle varie immunoglobuline sieriche e la bassa carica virale ematica. Del tutto recentemente è stato dimostrato che l'evoluzione negativa corrisponde ad una modificazione dei rapporti reciproci tra immunità cellulo-mediata e immunità umorale con spostamento a favore della seconda. In questo senso parlerebbero la diversa produzione di citochine di tipo 1 e di tipo 2 nei soggetti a lenta evoluzione rispetto a quelli ad evoluzione rapida. In particolare studi sulla produzione da parte delle cellule mononucleate periferiche di IFN gamma e di IL2 (citochine di tipo 1) e di IL4 e IL10 (citochine di tipo 2) hanno dimostrato che queste ultime sono di gran lunga aumentate nei soggetti con prognosi rapidamente negativa mentre l'opposto si verifica nell'altro caso. Indicativo di prognosi infausta è anche la presenza di un virus HIV scarsamente replicante, poco citopatico e non tendente a formare sincizi.



**Figura 1 - Sopravvivenza dei bambini con infezione da HIV che manifesta-
no sintomi (prima...) e dopo (---) i 5 mesi di vita.**
(da L. Galli, M. De Martino et al. AIDS 1995, 9:455-461)



**Figura 2 - Produzione di citochine da parte di PBMC stimolati in 10 controlli e in 31 bambini con infezione da HIV divisi per gravità della
sintomatologia.**
(da A. Viganò, N. Principi, et. al. J. Pediatr. 1995, 126: 368-374).

**L'INFEZIONE DA HIV : STATO DELL'ARTE IN PERINATOLOGIA
E PEDIATRIA
LA SITUAZIONE IN EMILIA ROMAGNA**

B. GUERRA * - P. DALLACASA - S. BIANCHI* - A. VANCINI****

**Clinica Ostetrica e Ginecologica/ Fisiopatologia Prenatale*

*** Istituto Clinico di Pediatria Preventiva e Neonatologia-*

Università degli Studi di Bologna

In Emilia Romagna dal 1984 al giugno 1994 sono stati notificati 2673 casi di AIDS dei quali il 76% è rappresentato da maschi e il 24% da femmine (1).

A Bologna, a tutto il 1994, dagli ospedali cittadini sono pervenute 1100 notifiche di AIDS (74% maschi, 26% femmine). Negli ultimi anni si è registrato un aumento dei casi di AIDS nel sesso femminile passando da 14 casi nel 1987 a 60 nel 1994. Sempre nelle femmine si osserva che la classe di età piu' colpita è compresa fra i 25 e i 29 anni e che quasi il 90% dei casi si concentra tra i 20-29 anni (2).

Considerando l'andamento nel tempo per modalità di trasmissione dei casi AIDS si osserva come negli ultimi anni la via di trasmissione eterosessuale tenda ad aumentare e a partire dal 1991 abbia superato quella omo-sessuale.

Dunque nel tempo l'infezione da HIV si è andata sempre piu' caratterizzando come un'infezione trasmissibile sessualmente che coinvolge la popolazione generale ed in particolare le donne giovani data anche la maggiore infettività dei rapporti sessuali da uomo a donna. Cio' ha contribuito all'incremento delle donne infette in gravidanza con il conseguente problema dei bambini contagiati in epoca perinatale. E' quindi importante per la tutela della salute della madre e del figlio HIV positivo la conoscenza di quanto questo fenomeno sia diffuso nella popolazione ostetrica e pediatrica.

A Bologna una ricerca sulla sieroprevalenza degli anticorpi anti-HIV-1 nelle partorienti, promossa dall'Osservatorio Epidemiologico del Comune in collaborazione con gli ospedali cittadini, ha evidenziato, nel periodo settembre 1990-luglio 1991, una prevalenza dell'HIV-1 pari allo 0,37% (3).

Presso la Cattedra di Fisiopatologia Prenatale dell'Università di Bologna sono state seguite, nel periodo 1986-'95, 79 gravidanze in pazienti HIV-1 positive, di cui il 72% aveva contratto l'infezione attraverso l'uso di droghe endovena e il 28% attraverso rapporti sessuali a rischio. Delle 79 gestanti pervenute al nostro servizio, il 68% era inviato dai medici infettivologi, il 18% dai servizi per le tossicodipendenze, il 9% da altri medici ostetrici e il 5% era giunto spontaneamente.

Le gravide sieropositive erano seguite mediante regolari controlli ostetrici (clinici, strumentali e laboratoristici) nonché controlli specifici della malattia (dosaggio anticorpi anti-HIV, antigene p24, isolamento virale, studio delle sottopopolazioni linfocitarie) per identificare eventuali fattori prognostici sfavorevoli sulla trasmissione verticale e sull'evoluitività della malattia stessa.

Nella nostra esperienza un momento fondamentale nella gestione delle gravide HIV positive è rappresentato dal counselling comprensivo di una dettagliata indagine anamnestica, di corrette informazioni sulle problematiche perinatali e di un supporto psicologico adeguato.

Le gravidanze concluse attualmente sono 74 di cui una gemellare. Durante il follow-up dei 75 nati, 10 hanno sviluppato l'infezione, 8 si trovano nello stadio P0 e 56 si sono negativizzati.

Valutando il numero di gravide per anno di attività, si può osservare, dopo l'impatto dei primi anni, la tendenza all'aumento delle donne HIV positive che si rivolgono al Servizio per l'assistenza della gravidanza. Il che verosimilmente si correla ad una conoscenza più precisa sia del rate di trasmissione verticale (attestato ultimamente intorno a valori "accettabili") sia della storia naturale dell'infezione che non appare influenzata negativamente dalla gravidanza (4).

Va detto che parallelamente dal 1990 non abbiamo più avuto richieste di aborti terapeutici; inoltre all'analisi dei dati relativi alle IVG del I trimestre del nostro policlinico mostra, dopo il 1989, una netta stabilizzazione del dato di sieroprevalenza (1%). È evidente che questa realtà non è significativamente rappresentativa dell'intera situazione regionale, ma può essere comunque uno spunto di riflessione per una migliore pianificazione socio-sanitaria.

Per quanto riguarda l'incidenza dell'infezione perinatale da HIV nella regione Emilia Romagna i soli dati area based e quindi più vicini alla reale entità del fenomeno sono quelli forniti dal "Registro italiano per lo studio dell'infezione da HIV in Pediatria" cui partecipano i principali punti nascita regionali. Nel periodo 1985-92 sono stati segnalati complessivamente 288 nati da madre HIV positiva, 54% dei quali già sieronegativizzati, 18% in fase P0, 8% in fase P1 e in 20% P2.

Come numero di segnalazioni siamo al terzo posto dopo Lombardia e Lazio.

La distribuzione dei casi in funzione della provincia di residenza vede in ordine decrescente: Bologna (33%), Forlì (17%), Modena (15%), Parma (9%), Piacenza (9%), Ravenna (7%), Ferrara (6%), Reggio Emilia (4%).

Tale distribuzione non rispecchia quella valutata in funzione della provincia in cui è avvenuto il parto, ad indicare una certa tendenza da parte della gravida di privilegiare come luogo del parto un ospedale lontano del luogo di residenza. Ciò può essere in parte giustificato dalla scelta di un punto nascita più qualificato, ma potrebbe anche sottendere la ricerca di anonimato. In un'indagine condotta sul vissuto delle madri HIV positive i cui figli sono stati

seguiti presso l'Istituto Clinico di Pediatria Preventiva e Neonatologia dell'Università di Bologna, è emerso infatti che la maggior parte di esse aveva informato della sieropositività solo i parenti stretti (5).

Per quanto riguarda l'esperienza relativa al nostro Istituto, dal Gennaio 1985 al Maggio 1995 sono stati valutati 102 nati da madre HIV positiva. Nei primi anni, il bambino veniva ricoverato subito dopo la nascita nel reparto di Neonatologia per essere sottoposto ai primi accertamenti con una degenza di almeno una settimana. Negli ultimi anni, essendo variate le caratteristiche delle madri, in quanto si tratta sempre più spesso di ex-tossicodipendenti, che già da tempo non fanno più uso di droghe o di donne che si sono infettate per rapporti sessuali a rischio si privilegia il ricovero in Day Hospital, limitando quello in reparto solo ai casi con patologia in atto.

La variazione dei fattori di rischio materni dovrebbe rendere meno precaria la situazione socio-ambientale cui sono stati esposti fino ad ora i nati da madre sieropositiva, un quarto dei quali vedeva modificarsi nel tempo il nucleo familiare (6). Rimane tuttavia la complessa problematica legata al decesso di uno od entrambi i genitori.

Dei 102 bambini seguiti fino ad ora 73 si sono già sieronegativizzati, 16 sono in fase P0, 13 risultano infetti, 4 dei quali già deceduti. Il rate di trasmissione eseguito solo sui casi con più di 18 mesi risulta del 17,6% simile a quello riportato dal Registro italiano (7), lievemente più elevato rispetto a quello dello Studio collaborativo europeo (4).

Il 15% dei bambini proviene da fuori provincia mentre un 10% da fuori regione a conferma di quanto riportato più sopra. Il numero dei casi/anno risulta relativamente stabile.

Nell'ambito dei bambini infetti, 4 sono stati inseriti nella scuola pubblica: 3 avendo più di 6 anni alle elementari, uno alla scuola materna. La tendenza generale è tuttavia quella di inserire il nato da madre HIV positiva solo dopo la sieronegativizzazione (8).

In conclusione, data le caratteristiche epidemiologiche della malattia e gli ulteriori sviluppi delle conoscenze riguardo questa infezione in gravidanza (uso dell'AZT, modalità di parto), diventa sempre più importante l'attenzione degli amministratori della sanità pubblica nei confronti di queste problematiche al fine di fornire ai servizi specializzati in questo settore strumenti più adeguati (personale e strutture) e di favorire una multidisciplinarietà per una migliore gestione della gravida HIV positiva e del suo bambino.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Casi di AIDS aggiornati al 30/06/1994. Regione Emilia Romagna.
- 2) Casi di AIDS aggiornati al 31/12/1994. Osservatorio Epidemiologico Comune di Bologna.
- 3) Marri E, Bianchi S, Podo O : Sieroprevalenza dell'infezione da HIV nelle partorienti. *Epidemiologia & Prevenzione* ,1993; 17: 175-232.
- 4) The European Collaborative Study: Risk factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type-1. *Lancet*, 1992;339: 1007-12.
- 5) Missiroli G, Ferranti G, Vancini A, Maione B, Dallacasa P: Il vissuto della madre HIV positiva. AIDS e sindromi correlate, VII Congresso Nazionale. Bari 12-14 novembre 1993. Monduzzi Editore Bologna,1993 p137-40.
- 6) Maione B, Vancini A, Dallacasa P, Ferranti G, Missiroli G: Il figlio di madre HIV+: aspetti socio-ambientali. *Riv Ped Prev Soc*, 1994;44: 181.
- 7) The Italian Register for HIV Infection in Children: Epidemiology of HIV infection in children in Italy. *Acta Paediatr*, 1994; (Suppl 400):15-18.
- 8) Missiroli G, Dallacasa P, Maione B, Vancini A, Ferranti G, Salvioli GP: Lo sviluppo delle funzioni cognitive in un gruppo di bambini nati da madre HIV+. AIDS e sindromi correlate, VIII Congresso Nazionale. Bologna 27-29 ottobre 1994 Volume abstracts p 160.

AIDS MATERNO-FETO-NEONATALE: CONSIDERAZIONI GENERALI E SITUAZIONE REGIONALE - UMBRIA

G. CLERICI - P.V. SANTIROSI, V. LAURO, G.C. DI RENZO

Istituto di Ginecologia ed Ostetricia, Università di Perugia

Premessa

Considerando che la trasmissione dell'HIV da madri infette a feti-neonati è la via principale d'infezione per questi ultimi, con frequenze che variano dal 14% al 40% in funzione della popolazione studiata, che l'OMS ha previsto che nel 2000 vi saranno nel mondo circa 10.000 di casi di infezione pediatrica e che l'HIV sarà la causa predominante di morte nei bambini, la prevenzione dell'infezione è una priorità assoluta e necessita di un approccio sanitario aggressivo, così come di un miglioramento delle strategie di intervento per prevenire la trasmissione.

AIDS e gravidanza

Probabilmente una delle più grandi preoccupazioni sia per la donna che per il medico è rappresentata dall'interazione della gravidanza con l'infezione da HIV, non solo per la possibilità di trasmissione del virus al feto, ma anche per la possibilità che la gravidanza possa accelerare l'evoluzione della malattia nella madre. Poiché la gravidanza è di per se un fattore di immunosoppressione, molti studiosi hanno ipotizzato che l'associazione dell'effetto immunosoppressivo provocato dall'infezione da HIV, nel corso della gravidanza, possa accelerare il decorso della malattia nella gestante. A riguardo vi sono pareri discordanti e malgrado sia grande il numero di gravidanze riportate in donne infette, la storia naturale dell'infezione da HIV nella donna e l'impatto della gravidanza con la storia naturale è ancora largamente sconosciuto.

Aspetti immunologici

La gravidanza di per sé rappresenta uno stato di immunodepressione. La gestante è caratterizzata da una diminuzione del numero dei linfociti CD4+, tant'è che tubercolosi, toxoplasmosi, poliomielite, influenza ed epatite hanno tutte un decorso più grave durante la gravidanza. Comunque non c'è chiara evidenza clinica che l'AIDS progredisca più rapidamente in gravidanza.

Le cellule citotossiche (CD8+), tuttavia, non variano. I linfociti CD4+ arrivano a 700-800/mm³ a sette mesi e i livelli aumentano a 1000/mm³ al momento del parto. Nelle donne sieropositive abbiamo un andamento in genere più basso del 10-20%. Dopo il parto il numero dei CD4+ rimane relativamente

costante nelle donne sieronegative mentre inizia a diminuire nelle donne sieropositive. Le gestanti infette hanno un livello di linfociti inferiore a $300/\mu\text{l}$, anche se asintomatiche. Nonostante in gravidanza vi sia questo livello alterato di linfociti, la risposta immunitaria sembra essere normale. L'immunità trasferita dalla madre al feto è data dalle IgG. Possono esserci differenze nelle sottoclassi di IgG che attraversano la placenta. Dopo 20 settimane di gestazione, le cellule con i recettori Fc nel trofoblasto permettono alle IgG materne di attraversare attivamente la placenta: ma è dopo la trentaduesima settimana che si stabilisce un trasporto massiccio.

Per quanto riguarda l'immunità cellulo-mediata, essa è molto limitata. Recenti studi hanno suggerito che l'immunizzazione 4-6 settimane prima del parto, permetta un ottimo trasferimento di anticorpi al feto, infatti si può praticare con successo la vaccinazione durante la gravidanza per prevenire, ad esempio, il tetano neonatale.

E' stato proposto che ripetute immunizzazioni di persone sane non gestanti, infette da HIV, può ritardare la progressione della malattia. Per questo si è cercato di isolare preparati virali inattivi o subnutità combinati derivate dal virus. E' però noto che il vaccino dà una risposta insufficiente in pazienti con malattia avanzata. Lo scopo dell'immunoterapia è quello di rallentare la comparsa delle manifestazioni cliniche della malattia, riducendo la viremia e aumentando i linfociti CD4+.

Ci sono diversi vaccini che potrebbero essere usati nel trattamento delle donne infette. Questi sono rappresentati dal virus intero inattivato, da specifiche proteine virali, da epitopi specifici o da peptidi.

Un'altra considerazione deve essere fatta riguardo la tempestività dell'immunizzazione durante la gravidanza. Questa sarà influenzata dall'abilità nell'identificare le donne in gravidanza in maniera precoce e dalla somministrazione di quattro dosi di vaccino prima del parto. La vaccinazione, però, non deve essere effettuata troppo presto (primi tre mesi di gravidanza), per evitare effetti teratogeni o l'insorgenza di tolleranza immunologica. Dopo i primi trattamenti, altri ne sono stati presi in considerazione: essi si basano su una combinazione di immunizzazione passiva e di zidovudina, farmaco antiretrovirale di cui parleremo più avanti. La preparazione del trattamento deve tener conto della specificità della risposta anticorpale, della quantizzazione, della formazione di immunocomplessi, degli effetti sulla viremia e della progressione della malattia.

In conclusione e come verrà esposto più avanti, due sono le strategie per prevenire la trasmissione dell'HIV dalla madre al figlio. Una consiste nella somministrazione di zidovudina durante il secondo-terzo trimestre di gravidanza. In aggiunta alla zidovudina orale si può usare zidovudina infusa durante il travaglio, nonché continuare la somministrazione per sei settimane al neonato dopo la nascita. Un secondo trattamento consiste nella somministrazione mensile

di immunoglobuline contro il virus durante l'ultimo trimestre di gravidanza con una infusione al bambino entro 12 ore dopo la nascita. Questo trattamento dovrebbe essere combinato con somministrazione di zidovudina nella madre e nel neonato. Questi preparati immunoglobulinici sono stati sviluppati dal siero di individui asintomatici con un alto titolo di anticorpi contro le proteine strutturate del virus.

Sebbene la viremia possa essere ridotta attraverso l'uso di zidovudina o altri chemioterapici, l'immunizzazione passiva o attiva di gestanti infette da HIV inducente anticorpi diretti contro la gpl 120 e sembra causare una immunità maggiormente protettiva nel neonato.

L'immunizzazione attiva è un trattamento interessante non solo perché è facile e di basso costo ma anche per ragioni squisitamente immunologiche. Può essere adottato nei paesi in via di sviluppo e può indurre una immunizzazione a lungo tempo nella madre senza dover ricorrere alla somministrazione di altre sostanze. Inoltre questa crea il potenziale per la presentazione dell'antigene direttamente al feto, potendo così indurre un'immunità fetale attiva. L'immunizzazione passiva è invece più costosa e difficile da effettuare perché si basa sul prelievo di anticorpi neutralizzati da individui infetti da HIV con un alto titolo anticorpale.

Ruolo protettivo della zidovudina

Vari approcci sono stati proposti per la prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV, quali la terapia antiretrovirale, per ridurre la carica virale nella madre e per proteggere i feti-neonati esposti, lavande vaginali, il taglio cesareo per ridurre la possibilità di infezione vaginale durante il parto, terapie immunitarie attive e passive (immunoglobuline, vaccini) per ridurre la carica virale nella madre ed indurre un'immunità protettiva nel neonato, nonché varie combinazioni degli approcci sopra elencati.

Dato l'alto rischio di trasmissione durante il parto il lavaggio del canale è stato considerato un valido intervento per ridurre l'esposizione del neonato ai fluidi tissutali ed al sangue infetti. Il benzoalconio cloruro è un detergente cationico che si è dimostrato capace di inattivare in vitro l'HIV, inoltre, da un lavoro svolto dall'Istituto Pasteur, è risultata l'efficacia in vivo dello stesso e quindi la sua efficacia come disinfettante topico. Poiché il benzoalconio cloruro non è assorbito attraverso la mucosa, è improbabile che possa avere effetti indesiderati sistemici se usato come lavanda vaginale. Inoltre, la tolleranza locale appare eccellente. Si sono comunque riscontrati alcuni casi di dermatiti da contatto per esposizione prolungata in individui suscettibili; inoltre sembra che il benzoalconio cloruro sia più efficace quando usato per periodi limitati, come nel lavaggio durante il travaglio, che non per periodi prolungati.

Negli ultimi anni, l'introduzione della terapia antiretrovirale e la maggiore

esperienza maturata nel trattamento delle infezioni opportunistiche, hanno significativamente allungato la sopravvivenza negli individui sieropositivi.

Nonostante diversi farmaci siano ormai disponibili e vengano valutate le possibilità di terapie combinate, la zidovudina (ZDV) rimane ancora il trattamento di prima scelta nei pazienti con HIV, indipendentemente dall'età. Nel bambino infettato dall'HIV, la ZDV viene utilizzata di routine durante la fase sintomatica.

In Europa dal 1988 sono stati finora trattati con ZDV oltre 1000 bambini nei diversi stadi della malattia: il farmaco è risultato essere ben tollerato, con una frequenza di effetti collaterali inferiore a quella dell'adulto. Inoltre la possibilità di somministrare ZDV 2-3 volte al giorno per via orale, ne facilita molto l'utilizzo nel bambino, in cui i problemi di accettabilità sono di fondamentale importanza per garantire una buona compliance alla terapia.

Diversi studi sono stati eseguiti per valutare l'efficacia del trattamento precoce con ZDV, nel prevenire la progressione dell'infezione. I risultati ottenuti nell'adulto non possono essere trasferiti tout-court nel bambino, in quanto l'infezione da HIV presenta alcune importanti caratteristiche che la differenzia da quella dell'adulto:

1) la storia naturale dell'infezione è diversa: nei bambini la polmonite interstiziale linfocitaria, le infezioni batteriche ricorrenti e l'encefalopatia progressiva sono frequenti mentre altre patologie, quali sarcoma di Kaposi, sono molto rare.

2) i valori di alcuni markers immunologici (CD4+) quali indicatori prognostici della progressione dell'infezione sono maggiori nell'adulto: nei primi mesi di vita infatti, i valori normali dei linfociti CD4+ sono molto variabili e non sono correlati con il quadro clinico di malattia da HIV, come invece avviene nel bambino e nell'adulto.

3) la terapia precoce gioca un ruolo maggiore in una situazione in cui interagisce con un sistema immunitario non ancora definitivamente maturo.

La zidovudina è stata la prima sostanza antiretrovirale che si è dimostrata efficace nel curare la malattia da HIV negli adulti e nei bambini ed è associata alla riduzione della carica virale e quindi alla riduzione del rischio di trasmissione.

Sono disponibili dati preclinici e clinici significativi che suggeriscono come la ZDV possa essere considerata abbastanza sicura se utilizzata in gravidanza o nei bambini ed esistono dati che dimostrano che la ZDV può proteggere contro l'infezione da HIV nei tessuti in coltura ed in modelli animali infettati con retrovirus.

Sono stati eseguiti due studi per stabilire la sicurezza preclinica ed il profilo farmacocinetico della ZDV durante la gravidanza e nel primo periodo dello sviluppo neonatale:

- Nello studio ACTG-082, sono state valutate la farmacocinetica e la sicurezza della ZDV nelle gestanti infettate da HIV e nella loro prole;

- nello studio ACTG-049, gli stessi parametri sono stati valutati nei neonati esposti all'HIV alla nascita.

I risultati conclusivi dello studio ACTG-082 hanno dimostrato che la farmacocinetica della ZDV è simile nelle gestanti e nelle non gravide, con l'eccezione che la clearance della ZDV si riduce del 33% durante il travaglio.

Sono stati osservati livelli simili di ZDV nelle madri e nei neonati, dimostrando un assente o scarso metabolismo da parte del bambino.

L'infusione continua di ZDV durante il travaglio rispetto a quella di tipo intermittente ha determinato livelli maggiori e più stabili della stessa nei neonati alla nascita. Infine è stata notata un'emivita allungata della ZDV nei neonati e ciò ha causato un'esposizione prolungata ad essa finché non si iniziava ad effettuare la somministrazione orale.

Dallo studio dei livelli di ZDV seguiti alla somministrazione endovenosa continua nelle gestanti, si vede come questa via permetta una valutazione rapida, maggiore stabilità dei livelli e quindi più efficacia del farmaco.

Per quanto riguarda i risultati conclusivi dello studio ACTG-049, si è notato un cambiamento della farmacocinetica della ZDV nei neonati: aumento della clearance e diminuzione della emivita e della biodisponibilità. E' stato notato che la farmacocinetica della ZDV raggiunge valori simili a quelli dell'adulto nei neonati di 2-3 settimane di vita.

Una dose di ZDV di 2 mg/kg ogni 6 ore, iniziata subito dopo il parto, produce una concentrazione considerata virostatica per l'HIV. Infine è stato osservato che la ZDV è tollerata anche a dosi 2-4 mg/kg ogni 5 ore.

La clearance della ZDV varia in relazione all'età in giorni del neonato: è bassa nei neonati e aumenta progressivamente fino ad arrivare a livelli prossimi a quelli dell'adulto verso la seconda-terza settimana di vita.

Sull'incoraggiamento dato da questi dati farmacocinetici preliminari, è stato iniziato un trial clinico chiamato ACTG-076. Si è trattato di uno studio caso controllo, randomizzato con placebo, in terza fase, realizzato per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della ZDV nella prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV. Il trial multicentrico è stato eseguito in 50 sedi USA e in 9 centri francesi ed è stato sponsorizzato dall'Istituto Nazionale della Sanità degli USA. Le pazienti arruolate in questo studio erano gestanti positive all'HIV, tra la quattordicesima e la trentaquattresima settimana di gestazione che non avevano effettuato terapia antiretrovirale durante la gravidanza, che avevano un numero di linfociti CD4+ superiori a 200 cellule/mm³ e non avevano nessuna indicazione clinica antepartum per terapia con ZDV. Le gestanti idonee, dopo consenso informato, sono state randomizzate per ricevere ZDV o placebo. Il regime di trattamento con ZDV, scelto per questo studio, era basato sui risultati ottenuti dagli studi precedenti sulla farmacocinetica e consisteva nella somministrazione orale antepartum di 100 mg 5 volte al giorno, nella

somministrazione venosa intrapartum di una dose iniziale di 2 mg/kg seguita dalla infusione continua di 1 mg/Kg/ora ed infine nella somministrazione post-partum orale, al neonato, al dosaggio di 2 mg/Kg/ogni 6 ore, cominciando da 8 a 12 ore dal parto e continuando per 6 settimane. In questo studio le madri sono state frequentemente controllate durante la gravidanza, durante il travaglio ed il parto, a 6 settimane e a 6 mesi dal parto. Inoltre sono state eseguite colture per l'HIV sui bambini alla nascita a 12-24-72 settimane di vita. La sierologia è stata testata anche alla 72^a ed alla 78^a settimana di vita.

I bambini sono stati monitorizzati per la tossicità, la crescita e lo sviluppo durante le 6 settimane di terapia e fino all'età di 18 mesi. L'arruolamento delle pazienti è iniziato nell'aprile del 1991; 477 donne sono state randomizzate fino al dicembre 1993; 409 di queste sono risultate idonee ed hanno partecipato allo studio portando a termine la gravidanza. Alla stessa data 48 donne hanno interrotto la gravidanza.

Le gravidanze si sono concluse con 403 parti singoli e 12 gemellari. Delle 409 coppie madre-figlio, 306 hanno dato vita ad almeno una coltura positiva per l'HIV ottenuta dal neonato fino al 20 dicembre 1993, e sono state incluse nello studio sull'efficacia; 180 coppie madre-figlio, sono state trattate con ZDV, mentre 183 sono state trattate con placebo. Non sono stati ottenuti dati sulla coltura di 46 coppie madre-figlio e queste non sono state incluse nel gruppo di studio concernente il giudizio preliminare sull'efficacia.

Le caratteristiche ostetriche della popolazione studiata, sono risultate ben bilanciate nei due gruppi in trattamento. La media della conta di linfociti CD4+ è stata di 550 cell/mm³ e la media dall'epoca dell'ingresso allo studio è stata di 26 settimane. L'epoca gestazionale media alla nascita è stata di 39 settimane con solo il 7% dei bambini nati prima della 36^a settimana. Il peso medio alla nascita è stato superiore a 3Kg.

Le caratteristiche del parto sono risultate essere ben bilanciate: il 73% delle pazienti ha partorito per via vaginale, mentre il 27% ha partorito per via addominale (taglio cesareo).

Per quanto riguarda le modalità di trattamento, anch'esse ben bilanciate, la media della durata della terapia antepartum, è stata di 11 settimane e l'85% delle madri ha ricevuto il trattamento durante il parto. Il 97% dei neonati ha intrapreso la terapia orale di questi, il 96% l'ha iniziata entro 24 ore dalla nascita.

Dagli studi preliminari sulla probabilità di infezione da HIV è emerso che: a 18 mesi di follow up, delle 183 coppie madre-neonato, trattate con placebo, 40 neonati sono stati infettati dall'HIV; delle 180 coppie trattate con ZDV, 13 neonati sono stati identificati come infetti; le stime sulla probabilità dell'infezione neonatale a 18 mesi è stata del 25,5% per il gruppo placebo e dell'8,3% per il gruppo trattato con ZDV. La terapia con ZDV ha quindi ridotto del 67,5% il rischio di trasmissione al neonato nel gruppo di popolazione studiato.

In altri studi, che hanno preso in esame solo neonati che avevano almeno 32 settimane e per i quali è stata usata la definizione di infezione da HIV solo dopo due colture positive, la percentuale dei neonati infetti è stata del 24,8% nel gruppo placebo e del 7,4% nel gruppo trattato.

Importante è il riscontro che nei diversi studi eseguiti la valutazione ecografica dei feti in utero non ha rilevato anomalie o alterazioni nel volume del liquido amniotico o nella crescita e sviluppo del feto. Valori comparabili di peso, lunghezza, circonferenza e prematurità alla nascita sono stati simili nei gruppi trattati e nei controlli.

Un trial di supporto è stato pubblicato di recente da ricercatori dell'Università della California, su fattori materni e ostetrici associati con la trasmissione materno fetale dell'HIV. Alcune delle madri sono state trattate con zidovudina con un regime simile all'ACTG-076, ma la maggior parte dei neonati non sono stati trattati.

Esclusi 3 casi di madri e bambini che facevano parte dello studio ACTG-076, è stato rilevato che su 26 madri trattate con zidovudina, è nato un solo neonato HIV infetto, con una frequenza di trasmissione, quindi del 4%. Quindi i risultati ottenuti da questo studio confortano quelli dell'ACTG-076.

In base a questi dati la FDA degli USA ha approvato recentemente l'uso della zidovudina per la prevenzione della trasmissione materno fetale dell'HIV. Contemporaneamente il Public health Service degli USA ha emanato delle linee guida per l'uso della zidovudina nella pratica clinica. Queste sono presentate come sei distinti scenari clinici con raccomandazioni separate per ogni caso.

In tutti i casi si raccomanda un'ampia discussione con la gestante HIV+ per ciò che concerne i benefici ed i rischi potenziali dell'uso della zidovudina. La decisione finale dovrebbe essere presa con la piena consapevolezza della gestante.

Concludendo i risultati dei vari studi esaminati ed in particolare dell'ACTG-076, hanno messo in evidenza che la trasmissione dell'HIV può essere pervenuta da un intervento terapeutico che può essere farmacologico, immunologico o combinato. Questa acquisizione ha bisogno di ulteriori sviluppi per arrivare ad annullare la frequenza della trasmissione della malattia e per rendere possibile l'utilizzo di queste forme terapeutiche per tutte le gestanti infette del mondo, per molte delle quali non è ancora possibile accedere a questo tipo di risorse terapeutiche.

Importante sarà, inoltre, valutare a distanza anche la sicurezza e la tollerabilità di questo farmaco nelle gestanti e nei loro feti.

Situazione Umbra

L'infezione da HIV continua a propagarsi nella nostra regione essenzialmente nelle categorie a rischio (soprattutto tossicodipendenti 68,9% e, in misura limitata, omosessuali 4,5%), mentre la progressione nel gruppo "contatti

eterosessuali" appare fino ad oggi contenuta. Cumulativamente sono state censite, fino al 31-12-1993, 74 infezioni da HIV per contatto eterosessuale (4,1% del totale), e questa condizione di rischio ha dimostrato un modesto incremento dal 1987 al 1993; 172 infezioni (9,4%) risultano da "fattori non determinanti", sui quali si è chiamati, evidentemente, a processi analitici rigorosi.

Nel 1993 è stato confermato un netto incremento delle richieste di esami da parte dei SERT e dei Reparti di Malattie Infettive (34,5% del totale), rispetto ad una stazionarietà delle richieste dei Servizi di Igiene, mentre risultano addirittura in diminuzione e le richieste da parte di tutti gli altri servizi. Del tutto trascurabile o nullo è stato l'apporto dato dai servizi Dermatologici, da quelli Pediatrici, dai Distretti/Ambulatori e dalle Comunità di recupero per tossicodipendenti. I dati raccolti indicano una netta carenza di richieste e quindi, presumibilmente, anche di prestazioni sanitarie mirate all'infezione da HIV, proprio là dove deve incentrarsi l'azione di primo livello dei Servizi sanitari anti-HIV, che sono chiamati ad un ruolo sempre più rilevante con il persistente propagarsi dell'infezione.

Considerando che le classi di età più colpite in assoluto risultano essere quelle tra il 1955 e il 1969 (26-40 anni) con un tasso di prevalenza complessivo del 2,94% (pari al 93,1% del totale), che i nati tra il 1960 e il 1964 hanno un tasso di prevalenza dell'infezione dell'1,42% (pari al 44,8% del totale) e che il rapporto maschi-femmine è circa 1,9, risulta chiara ed evidente la portata del problema materno-feto-neonatale, se si considera che circa il 49% della popolazione dei sieropositivi è costituito da donne in età riproduttiva.

Come indice positivo va segnalata la persistente scarsa incidenza di HIV positività nei giovani nati dopo il 1969, il che sembra indicare una minore diffusione tra le nuove classi giovanili, probabilmente in relazione a diversi fattori tra i quali sono ipotizzabili un counselling più adeguato, un migliore educazione e forse diverse modalità di assunzione delle droghe "pesanti".

Permane limitata l'incidenza (e/o la documentazione) delle infezioni HIV nei soggetti di età inferiore ai 15 anni: nell'ultimo anno di cui si hanno dati ufficiali (1993) non sono riscontrati dall'Osservatorio Epidemiologico Regionale Umbro (OERU) nuove segnalazioni di neonati o di bambini sieropositivi.

Riguardo alla situazione feto-neonatale, data la scarsità dei casi riscontrati in Umbria, non è possibile avventurarsi in valutazioni di tipo statistico-epidemiologico: fino al 31-12-1993 si era a conoscenza di 4 neonati sieropositivi complessivamente, di cui due nati nel 1988 e due nel 1992. Tutti risultano essere figli di madre HIV+ di cui, uno per ognuno dei due nati nei due diversi anni, era figlio di madri HIV+ tossicodipendenti. Uno dei due neonati del 1988 è stato esaminato all'8° giorno di vita (il 3-8-1988) e l'altro al 39° giorno di vita (il 27-4-1988) e di loro non si è riusciti ad avere ulteriori notizie certe. Dei due neonati del 1992 uno è stato controllato ad un anno e mezzo dalla nascita ed

è risultato sieronegativo, dell'altro non si hanno conoscenze al di fuori della sua sieropositività alla nascita.

Nel nostro Istituto abbiamo avuto un solo caso di gestione HIV+, nel gennaio 1995, che ha partorito spontaneamente, con travaglio del tutto fisiologico, alla 38^a settimana, dando alla luce un neonato di sesso maschile, del peso di 2850 g, con Apgar di 9-10. La gestante (di 32 anni, ex tossicodipendente, con positività alla Clamidia, al virus HBV, HCV e con pregresso ca. epidermoidale in sede parianale, con coniuge HIV+, con numero di linfociti CD4+ > 400/ml, ha avuto un decorso della gravidanza fisiologico, se si esclude l'incremento ponderale che è stato di soli 5 Kg, ha assunto ZDV dalla 27^a settimana 500 mg/ die in due somministrazioni giornaliere. Ad un giorno di vita il neonato, al quale non è stata somministrata ZDV perché rifiutata dai genitori, è risultato essere negativo alla PCR.

Dimesso al settimo giorno di vita presentava un incremento ponderale definito "ottimo" dai neonatologi e condizioni generali buone. Ad un controllo successivo (dopo 4 mesi) è stata confermata la sua negatività. L'ulteriore controllo a 18 mesi ci dirà se effettivamente potrà essere considerato sano. La paziente è stata dimessa in terza giornata senza alcuna complicanza.

Al presente, stiamo seguendo una gestante sieropositiva asintomatica, non tossicodipendente, HCV+, con livello di CD4+ = 308/ml (25-4-95), alla 29^a settimana, in trattamento con ZDV 200 mg x3/die (terapia precedente la gestazione corrispondente a 250 mgx2/die). La gravidanza (sia per quanto riguarda i parametri biometrici fetali, i valori ematologici, ematochimici ecc., sia dal punto di vista clinico) sembra progredire con una evoluzione "fisiologica".

BIBLIOGRAFIA

- 1) I. Crivelli, G. Falcone, E. Garaci: *Microbiologia medica* (II edizione, 1991)
- 2) Harrison: *Principi di medicina interna* (XII edizione, 1992).
- 3) E.V. Cosmi, C. Falcinelli, M.M. Anceschi and G.C. Di Renzo: *Perinatal AIDS*. European Journal of Obstetrics and Gynecology, 1992 Vol. 44 165-173.
- 4) P. Rossi: *Early diagnosis of HIV Infection in Infants*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 1992, Vol. 5: 1169-1178.
- 5) Michael E. St. Louis: *Christopher Brown; et al.: Risk for Perinatal HIV-1 transmission according to material immunologic, virologic, and placental factors*. Jama, 1993, Vol. 269, n. 22.6.
- 6) P. Van de Perre, et al.: *infective and anti-infective properties of breastmilk from HIV1 infected women*. The Lancet, 1993, Vol. 341: 857-861.
- 7) Rhoda S. Sperling, et al.: *A survey of Zidovudine use in pregnant women with human immunodeficiency virus infection*. The New England Journal of Medicine, 1992, Vol. 326: 857-861.
- 8) Lynne M., Mofenson, et al: *Summary of the working group on perinatal intervention*. Aids Research and Human Retroviruses, Vol. 8 n. 8, 1992.
- 9) P.A. Pizzo, J. Eddy, et al.: *Effect of continuous intravenous infusion of AZT in children with sybtoomatic HIV infection*. The New England Journal of Medicine, 1988, Vol. 319: 889-896.

10) Henrietta N. Ukwu, Peter F. Wright, et al.; *Perinatal transmission of human immunodeficiency virus-1 infection and maternal immunization strategies for prevention*. *Obstetrics and Gynecology*, 1992, Vol. 80: 458-468.

11) R.E. McKinney, P.A. Pizzo, et al.; *Safety and tolerance of intermittent intravenous and oral AZT therapy in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients*. *The Journal of Pediatric*, 1990, Vol. 16; 640-647.

12) R.E. Mc Kinney, M.A. Maha, et al.: *A multicenter trial of oral AZT in children with advanced human immunodeficiency virus disease*. *The New England Journal of Medicine*, 1991, Vol. 324: 1018-1025.

13) D.J. Globeb, Shenghan Lai, et al.: *Survival and disease progression in human immunodeficiency virus-infected women after and index delivery*. *Am J. Obstet Gynecol*, 1992.

HIV NEL NEONATO: LA SITUAZIONE NELLE MARCHE

G. CARAMIA - P. OSIMANI - E. RUFFINI

*Divisione Pediatria-Neonatologia
Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ancona*

I primi casi di Aids sono stati descritti agli inizi degli anni '80 dapprima in uomini omosessuali e/o tossicodipendenti che facevano uso di droghe per via e.v. e successivamente in pazienti trasfusi e in partners eterosessuali di persone infette.

Da allora la malattia ha presentato un progressivo incremento tanto da costituire uno dei più importanti problemi della salute pubblica mondiale.

Benchè alcuni casi di AIDS pediatrico si possono far risalire al 1979, solo sul finire del 1982 comparvero le prime segnalazioni di AIDS in bambini emotrasfusi e dal 1988 si segnalò che il bambino poteva contrarre la malattia per trasmissione verticale dalla madre HIV positiva.

In Italia il numero di casi di AIDS pediatrico è andato sempre più aumentando nel corso degli anni e nel I° trimestre del 1995 risultavano segnalati 468 casi contro i 454 del 1994. Di questi il 93% ha contratto l'infezione per via verticale da madre tossicodipendente nel 51.5% dei casi e con contatti sessuali a rischio nel 32.6% dei casi (Tabella 1).

Nelle Marche al I° trimestre del 1995 i casi di AIDS segnalati erano 418 con un tasso di incidenza nel 1994 di 5 x 100000 abitanti. Nel 1992 i soggetti sieropositivi per l'HIV erano 548 di cui 388 maschi (71%) e 160 femmine (29%). Di questi il 78% erano tossicodipendenti, il 6% omosessuali o bisessuali, il 2.25% emofilici o politrasfusi ed il 13% denunciavano contatti sessuali a rischio (Tabella 2).

Non siamo in possesso di dati precisi sulla proporzione di donne infette che intraprendono una gravidanza, ma sappiamo che la prevalenza delle donne HIV positive fra le gravide è 1 su 1000 circa. Da questo si deduce che essendo i nati nella nostra regione circa 12000/anno noi ci dovremo aspettare 12 neonati HIV positivi/anno. Nel nostro Centro nel 1994 sono venuti ad osservazione 8 bambini nuovi nati provenienti da tutta la Regione e questo dato starebbe a dimostrare che praticamente i nostri dati, al pari di quelli di altri centri, sono sottostimati dato che nei vari anni parecchi nuovi nati HIV positivi sarebbero sfuggiti al controllo e non vengono seguiti nel Centro di riferimento Regionale pur rilevando che nei primi anni l'infezione era meno diffusa nel sesso femminile che derivava la HIV positività prevalentemente dall'uso di droghe per via e.v. e come tale meno facilmente intraprendeva una gravidanza (Tabella 3).

La nostra Sezione di Malattie Infettive ha iniziato la sua attività di cura ai pazienti HIV positivi nel 1986. Da allora sono stati seguiti 64 bambini (HIV positivi) provenienti da tutta la regione e anche da fuori regione (Puglia e Abruzzo). Più precisamente 32 pari al 50% dei pazienti sono nati nel nostro Ospedale, mentre 21 pari al 32.8% sono nati in Ospedali della regione Marche ed 11 pari al 17.2% sono nati fuori dalla nostra regione (Tabella 4).

Dei bambini nati nel nostro Ospedale 9 pari a circa il 25% provengono dalla Divisione Ostetrica e 23 pari a circa il 75% dalla Clinica Ostetrica (Tabella 4).

Nei 53 bambini HIV positivi nati nella nostra regione la trasmissione dell'infezione è per tutti quella verticale e in 26 pari al 49% le madri erano tossicodipendenti mentre nei restanti 27 pari al 51% le madri avevano avuto rapporti sessuali a rischio (Tabella 5). Questo dato dimostra che negli ultimi anni la trasmissione dell'infezione tramite contatto sessuale a rischio è in netto aumento a discapito della trasmissione per via omosessuale o attraverso l'uso di droghe per via e.v.. Dei 64 bambini seguiti dal nostro Centro 3 erano figli di extracomunitari pari al 4.6% del numero totale.

Nei 53 bambini nati nella nostra regione la trasmissione dell'infezione è stata dell' 11.3% valore che si discosta dai dati riportati dal Registro Italiano che è del 18.5% ma che è molto vicino a quello dello Studio Collaborativo Europeo che è del 15%.

Dei 64 bambini osservati nel nostro Centro 13 pari al 20% sono allo stadio P-0 e 38 pari al 59.3% si sono sieronegativizzati. I restanti 13 bambini malati sono o erano stati classificati allo stadio P-1 A 1 caso; P-2A 2 casi; P-2AC 3 casi; P-2 AD2F1 caso; P-2ACD2 1 caso; P-2AD1 4 casi; P-2ACE1 1 caso (Tabella 6). Dei 64 pazienti 5 sono deceduti a causa di patologie tipiche dell'AIDS come le infezioni opportunistiche o i tumori infatti 4 pazienti sono deceduti per infezione da *Pneumocystis carinii* ed 1 per un linfoma non-Hodgkin. Inoltre 3 bambini si sono persi al follow-up e di questi 1 era malato (stadio P-2AC) mentre altri 7 si sono trasferiti in altre regioni e quindi vengono seguiti in altri Centri. Di questi trasferiti 2 erano malati con stadi P-1A e P-2A (tabella 7).

Attualmente pertanto nel nostro centro vengono seguiti 49 bambini che vengono controllati in regime di D.H. o di ricovero in base allo stadio clinico della malattia. Infatti i bambini allo stadio P-0 vengono controllati 1 volta al mese per i primi 3 mesi e poi ogni 3 mesi se le PCR-HIV sono negative mentre se queste sono positive i controlli sono più ravvicinati e tengono conto dello stato generale del bambino e della presenza o meno di patologie o infezioni associate. I bambini allo stadio P-3 cioè che si sono sieronegativizzati vengono visti ogni 6 mesi o almeno una volta all'anno fino all'età scolare.

I bambini malati vengono al ricovero una volta al mese per praticare esami ematochimici, virologici (Ag p24; CMV-DNA) ed immunologici (tipizzazione linfocitaria) e per essere sottoposti a terapia (Ig e.v.). Almeno una volta all'anno

praticano un ricovero breve nel quale vengono effettuati controlli ECGrafici ed ecografici; Rx torace; fundus oculi; EEG nonché visita neuropsichiatrica. Nel caso che i bambini sviluppano patologie associate all'HIV come ad esempio infezioni opportunistiche, tumori, ecc. i controlli risultano piu' ravvicinati.

Attualmente sono in terapia antivirale specifica 6 bambini di cui 5 con AZT ed 1 con ddI; uno è in profilassi per la polmonite da P. carinii con Cotrimoxazolo mentre pazienti che eseguono profilassi con Ig e.v. sono 5.

Da quanto sopra esposto possiamo concludere che anche nella nostra regione è presente l'infezione da HIV in una percentuale che rispecchia sia per le madri che per i neonati le percentuali nazionali ed internazionali. Sarebbe però opportuno avere dati epidemiologici il piu' possibilmente aggiornati ma soprattutto favorire la conoscenza presso i soggetti in età feconda di tutte le possibilità di rischio e di prevenzione del contagio. Anche nel nostro Centro è seguito un bambino che ha contratto l'infezione attraverso una trasfusione di sangue. Ci auguriamo che questa evenienza non si verifichi piu' negli anni futuri come pure è auspicabile che un adeguato trattamento polifarmacologico possa in qualche modo portare dei risultati migliori nella prognosi di questi piccoli pazienti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Istituto Superiore di Sanità. Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia al 31 Marzo 1995.

Consensus Workshop, Siena. Maternal factors involved in mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1019-29.

European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV. *Lancet* 1992;339:1007-12.

Gabiano C, Tovo PA, de Martino M, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk of infections and correlates of transmission. *Pediatrics* 1992;90:369-74.

The Italian Register for HIV Infection in Children. Reduced perinatal HIV-1 transmission in children born by caesarean section. Torino 4 Giugno 1994.

The Italian Register for HIV Infection in Children. Epidemiology of HIV infection in children in Italy. *Acta Paediatr* 1994;(Suppl. 400):15-18.

The Italian Register for HIV Infection in Children. Epidemiological, clinical and immunological findings. Atti: Meeting BIOTHEC 1994 AIDS, Firenze 1994.

Scalise G. Programma di indagine epidemiologica rivolto ai soggetti anti-HIV positivi ricoverati nelle Marche. Dati al Settembre 1992.

Tabella 1 -Distribuzione dei casi pediatrici di AIDS in Italia per tipo di trasmissione.

Trasmissione	N.	%
Emoderivati	15	3.2
Trasfusioni	10	2.1
Altro/non determinato	8	1.7
Trasmissione verticale		
Madre tossicodipendente	241	51.5
Madre trasfusa	4	0.9
Madre con partner a rischio	154	32.9
Madre con rischio n.d.	36	7.7
Totale	468	100

Da: Istituto Superiore di Sanità - 31 Marzo 1995.

Tabella 2 -Distribuzione dei casi adulti di AIDS e HIV positivi* nelle Marche per sesso e tipo di trasmissione.

N. casi di AIDS	418
(tasso di incidenza x 100.000/ab)	5
N. soggetti HIV positivi	548
% maschi	71
% femmine	29
Rischio di trasmissione	
Uso di droghe e.v. (%)	78
Omosessualità/bisess. (%)	6
Trasfusioni (%)	2.25
Contatti sessuali a rischio (%)	13

* *Dati del 1992.*

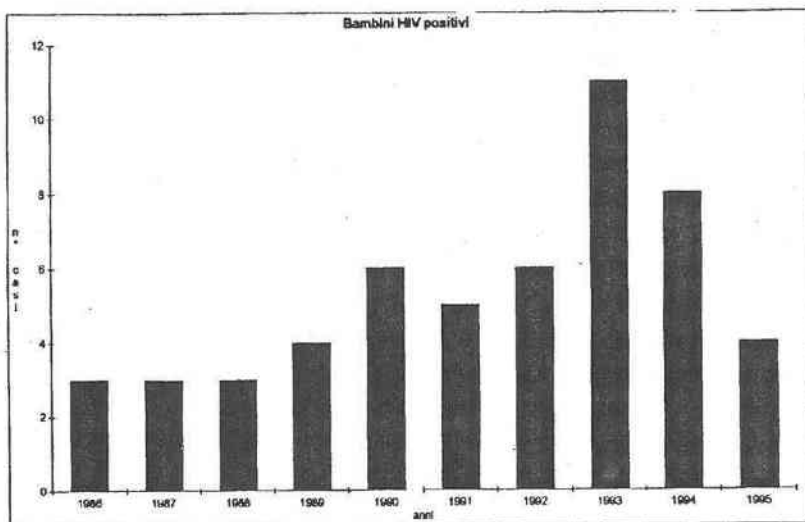


Tabella 3.

Tabella 4- Distribuzione dei bambini HIV positivi seguiti nel nostro Centro per provenienza.

	N.	%
Nati nel nostro Ospedale	32	50
- Clinica Ostetrica	23	72
- Divisione Ostetrica	9	28
Nati altri Ospedali della Regione	21	32.8
Nati Ospedali fuori Regione	11	17.2
N. totale bambini seguiti	64	100

Tabella 5 - Distribuzione dei bambini HIV positivi nati nella nostra Regione per tipo di trasmissione.

Trasmissione	N.	%
Trasmissione Verticale	53	100
Altre trasmissioni	—	—
Madre tossicodipendente	26	49
*Madre con contatti sessuali a rischio	27	51

* 3 bambini figli di extracomunitari.

Tabella 6 - Distribuzione dei bambini HIV positivi seguiti dal nostro Centro in base alla classificazione CDC.

Classe	N.	%
P-0	13	20.3
P-1	1	1.6
- P-1A	1	
P-2	12	18.8
- P-2A	2	
- P-2AC	3	
- P-AD2F	1	
- P-ACD2	1	
- P-2AD1	4	
- P-2ACE1	1	
P-3	38	59.3

Tabella 7 - Numero dei bambini HIV positivi e motivo per il quale non sono piu' seguiti dal nostro Centro.

Cause	N.
Deceduti	5
- Polmonite da Pneumocistys carinii	4
- Linfoma non-Hodgkin	1
Trasferiti (2 malati allo stadio P-1A e P-2A)	7
Persi al Follow-up (1 malato allo stadio P-2AC)	3
Totale	15

INFEZIONE DA HIV E GRAVIDANZA SITUAZIONE NEL LAZIO

G. SCARAVELLI - L. DELLE CHIAIE - M. STEGAGNO* - A. PACHI

II Clinica Ostetrica e Ginecologia

** Istituto di Puericoltura*

Università degli Studi "La Sapienza" di Roma

La distribuzione geografica della malattia in Italia ci evidenzia che le regioni più colpite sono la Lombardia, la Liguria, l'Emilia Romagna, la Sardegna e il Lazio, in cui sono stati registrati tassi di incidenza cumulativa di AIDS superiori a 60x100.000 abitanti.

Per quanto riguarda la distribuzione dei casi di AIDS per fasce di età, mentre negli uomini il maggior numero di casi si concentra nella fascia compresa tra i 30-34 anni, nelle donne, il tasso cumulativo più elevato si è registrato tra i 25 e i 29 anni (1).

Questa distribuzione evidenzia il coinvolgimento di una gran parte della popolazione femminile sessualmente attiva ed in età fertile, allargando ulteriormente le potenzialità di diffusione del virus, attraverso il meccanismo della trasmissione materno-fetale.

Nel Lazio, il tasso di incidenza cumulativa, al marzo '93, è stato di 67,5x100.000 ab. (0,0675%), e il tasso di incidenza nell'anno apr. '94-mar.'95 è risultato essere pari a 12,3x100.000 ab. (1).

Il numero di casi cumulativi di AIDS al mar. '95, è stato, nel Lazio, di 3.479; nelle diverse province, il numero delle segnalazioni e il tasso di incidenza hanno un andamento differente:

<i>Provincia</i>	<i>Numero segnalazioni al mar. '95</i>	<i>Tasso di incidenza apr. '94 - mar. '95</i>
Viterbo	126	7.8
Rieti	56	3.4
Latina	237	7.5
Frosinone	110	2.3
Roma	3.146	14.9

Da uno studio nazionale di sierosorveglianza, condotto da M. Stegagno, G. Ippolito e E. Guzzanti, è stato possibile valutare la prevalenza dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza.

Tale studio è stato realizzato attraverso l'osservazione della sieroprevalenza nei neonati, per valutare l'impatto dell'infezione da HIV nelle partorienti e nella futura popolazione pediatrica.

A partire dal 1990 la sieroprevalenza nei neonati ha subito una lieve ma progressiva diminuzione, ammontando allo 0,124% nel 1990, a 0,1% nel 1991, 0,085% nel 1992, 0,088% nel 1993 (2).

Focalizzando l'attenzione sul Lazio, si nota come la sieroprevalenza dei nuovi nati, sia risultata più elevata rispetto al modello nazionale: 0,32% nel 1990, 0,2% nel 1991, 0,151% nel 1992 e 0,133% nel 1993: anche nel Lazio, quindi, si è osservata una significativa diminuzione della positività sierologica all'HIV nei neonati.

Al marzo '95, nel Lazio, sono stati segnalati 81 casi di AIDS pediatrico; di questi il 93% ha contratto l'infezione per trasmissione materno-fetale, mentre il 3,2% da emoderivati, il 2,1% da trasfusione; nell'1,75% dei casi non è stato possibile risalire alla causa del contagio.

Presso la II Clinica e Ginecologia dell'Università "La Sapienza di Roma", Servizio Diagnosi Prenatale e Prevenzione Gravidanza a Rischio, che collabora con la III cattedra di Immunologia e Allergologia Clinica e con l'Istituto di Puericultura della stessa Università, sono state seguite, negli anni '92-'93-'94-mag. '95, 182 donne HIV-positivo, di cui 64 erano in gravidanza.

Analizzando in modo cumulativo gli anni '92-'93-'94-mag.'95, le *pazienti ginecologiche* con infezione da HIV, sono state 118.

La loro distribuzione secondo la categoria di rischio è la seguente:

Tossicodipendenti	62	52,5%
Eterosessuali	55	55%
Emofiliche	1	0,8%

Negli anni il rischio di esposizione ha subito questo andamento:

	Tossicodipendenti	Eterosessuali	Trasf./Emofil.	Tot.
92	19 (54%)	16 (46%)	—	35
93	23 (54.4%)	19 (49.6%)	—	42
94	13 (50.4%)	9 (49.4%)	1 (4,3%)	23
Mag. 95	7 (30.9%)	11 (69.1%)	—	18

In questo campione di donne, l'andamento del rischio non sembra essere variato molto nel corso del triennio '92-'94 (si esclude il '95), e sembra evidenziare una minima prevalenza nel gruppo delle tossicodipendenti, la quale appare abbastanza stabilizzata; nell'ultimo anno, però la prevalenza delle donne conta-

giatesi per mezzo di contatti eterosessuali è andata nettamente aumentando.

Le pazienti HIV-positivie *in gravidanza* da noi seguite ambulatorialmente negli anni '92-'93-'94-Mag. '95 sono state complessivamente 64.

La categoria più esposta al rischio è quella delle tossicodipendenti, ammontando al 62,5%:

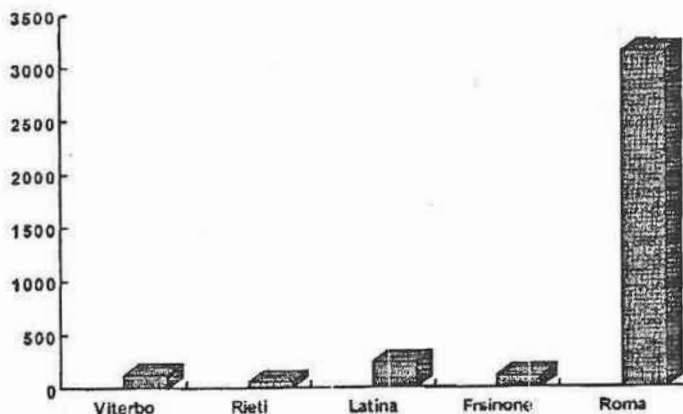
Tossicodipendenti	40	62,5%
Eterosessuali	21	32,9%
Emofiliche	1	1,5%
Non determinato	2	3,1%

La loro distribuzione nelle categorie di esposizione mostra delle oscillazioni negli anni: si evidenzia un "Trend" ascendente nel gruppo di donne che hanno contratto l'infezione per via eterosessuale, come si può vedere dalla tabella:

	Tossicodipendenti	Eterosessuali	Trasf./Emofil.	Totale
92	15 (75%)	5 (25%)	—	20
93	11 (50,7%)	7 (44%)	1 (5,2%)	19
94	8 (72,7%)	3 (27,3%)	—	11
Mag. 95	6 (42,8%)	8 (57%)	—	14

BIBLIOGRAFIA

- 1) Istituto Superiore di Sanità. Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia al 31 marzo 1995.
- 2) Istituto Superiore di Sanità. Seventh research project on AIDS (1994) Progress Report.



Numero di casi cumulativi di AIDS nelle diverse province del Lazio al mar. 95.

INTERROGATIVI APERTI SULLA TERAPIA ANTIVIRALE NEI BAMBINI HIV POSITIVI

C. GIAQUINTO - E. RUGA - S. COZZANI

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Padova

Dal 1984 seguiamo a Padova presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università, in collaborazione con l'Istituto di Oncologia, i figli nati da madre con infezione da HIV. Fin dall'inizio è apparso evidente come un approccio solamente medico non fosse sufficiente a garantire una adeguata assistenza a questi bambini le cui problematiche psicologiche e sociali sono particolarmente rilevanti. Abbiamo quindi costituito un gruppo multidisciplinare composto da pediatri, neuropsichiatri infantili, virologi, immunologi, assistenti sociali, psicologi, medici legali che fosse in grado di affrontare in modo "globale" le problematiche delle famiglie HIV positive indipendentemente dalla presenza dell'infezione da HIV nel bambino. Attualmente seguiamo oltre 300 bambini e in questi dieci anni di lavoro abbiamo elaborato un modello assistenziale le cui caratteristiche di flessibilità ci hanno permesso di seguire in maniera efficace i nostri piccoli pazienti e le loro famiglie.

Sotto l'aspetto più strettamente medico, una parte importante del nostro lavoro è stata dedicata allo studio della terapia antiretrovirale nei bambini HIV positivi, e attualmente coordiniamo una concerted action della Comunità Economica Europea (Pediatric European Network Treatment AIDS, Penta).

Negli ultimi anni l'introduzione della terapia antiretrovirale e la maggiore esperienza maturata nel trattamento delle infezioni opportunistiche hanno significativamente allungato la sopravvivenza sia negli adulti che nei bambini sieropositivi.

Nonostante diversi farmaci siano ormai disponibili e siano in corso studi per valutare l'efficacia della terapia di combinazione, la zidovudina (AZT) rappresenta ancora il trattamento di prima scelta per il paziente con infezione da HIV indipendentemente dall'età. Tuttavia sebbene il farmaco sia impiegato diffusamente negli adulti nei diversi stadi dell'infezione, non esiste ancora una uniformità di vedute sul momento migliore per iniziare il trattamento durante la fase asintomatica.

Nel bambino con infezione da HIV, la zidovudina viene utilizzata di routine durante la fase sintomatica. In Europa dal 1988 sono finora stati trattati con zidovudina oltre 1500 bambini nei diversi stadi della malattia; il farmaco è risultato essere ben tollerato, con una frequenza di effetti collaterali inferiore a

quella dell'adulto. Inoltre la possibilità di somministrare in età pediatrica l'AZT 2-3 volte al dì, ne facilita molto l'utilizzo nel bambino in cui i problemi di accettabilità e di riservatezza (si pensi alla scuola) sono di fondamentale importanza per garantire una buona compliance della terapia.

Mentre la zidovudina viene somministrata diffusamente nel bambino sintomatico, esistono ancora opinioni molto diverse sul trattamento precoce del bambino nelle fasi precoci dell'infezione da HIV. Recentemente si è iniziato in Europa uno studio controllato a doppio cieco per valutare l'efficacia del trattamento precoce con AZT nel prevenire la progressione dell'infezione. I risultati ottenuti nell'adulto non possono essere trasferiti "tout-court" nel bambino in quanto l'infezione da HIV presenta alcune importanti caratteristiche che la differenziano da quella dell'adulto:

- La storia naturale dell'infezione è diversa. Nei bambini la polmonite interstiziale linfocitaria, le infezioni batteriche ricorrenti e l'encefalopatia progressiva sono frequenti, mentre altre patologie, quali il sarcoma di Kaposi, sono molto rare.
- Il valore di alcuni markers immunologici (CD4) quali indicatori prognostici della progressione dell'infezione è maggiore nell'adulto. Nei primi mesi di vita infatti, i valori normali dei linfociti CD4 positivi sono molto variabili e non correlano con il quadro clinico di malattia da HIV, come invece avviene nel bambino grande e nell'adulto.
- La terapia precoce potrebbe giocare un ruolo maggiore in una situazione in cui interagisce con un sistema immunitario non ancora definitivamente maturo.
- Nel bambino il momento dell'infezione è determinabile con una buona approssimazione al momento del parto o durante la gravidanza. L'inizio della terapia immediatamente dopo l'infezione potrebbe rallentare il decorso e influenzare le caratteristiche della malattia.

Da queste considerazioni appare chiaro come la situazione del bambino nato da madre sieropositiva sia molto diversa rispetto all'adulto e come ciò possa influenzare il disegno dei trial clinici sia in termini di endpoints che di durata. Questo non significa che i risultati ottenuti nell'adulto non possono essere rilevanti anche nel bambino, tuttavia le informazioni sulla terapia in età pediatrica soprattutto per quanto riguarda la tossicità e la tolleranza non possono essere ottenute che mediante studi effettuati nel bambino.

Recentemente sono stati resi noti i risultati preliminari di uno studio (ACTG 152) in cui è stata valutata l'efficacia della terapia di combinazione AZT + ddI verso la monoterapia (AZT o ddI). Sebbene lo studio fosse ancora in corso il DSMC ha deciso di sospendere la monoterapia con AZT che era risultata meno efficace del "migliore trattamento possibile tra ddI + AZT e ddI monoterapia".

Questi dati anche se non definitivi hanno sollevato molti dubbi sulla migliore terapia in età pediatrica. Infatti nell'analisi valutata la minore efficacia dell'AZT è stata determinata con una frequenza di endpoint rappresentata per l'80% da scarsa crescita (definita nello studio in modo opinabile) e ritardo di sviluppo neurologico (parametro soggettivo), mentre considerando la sopravvivenza e la frequenza di infezioni opportunistiche non esistevano differenze tra i diversi trattamenti considerati nello studio.

Da quanto detto finora appare evidente come ancora molti siano gli interrogativi aperti sull'uso della terapia antiretrovirale e che solamente la sperimentazione all'interno di protocolli multicentrici coordinati ci permetterà di trovare delle risposte adeguate.

Nell'aprile 1994 sono stati resi noti i risultati di uno studio (ACTG 076) in cui veniva valutata l'efficacia dell'AZT, somministrata durante la gravidanza, il parto e al neonato, nel ridurre la trasmissione verticale.

L'AZT è risultato notevolmente efficace e la trasmissione è stata ridotta di oltre il 60%. Tuttavia esistono ancora alcuni importanti interrogativi che devono trovare risposta prima di poter consigliare la terapia antiretrovirale a tutte le donne gravide sieropositive. Infatti non si conoscono ancora la tossicità a lungo termine, il periodo di maggiore efficacia del farmaco, se i risultati possono essere applicati a donne con caratteristiche diverse da quelle studiate e la storia naturale dell'infezione nel bambino HIV positivo nonostante la madre sia stata trattata durante la gravidanza.

Comunque l'ACTG 076, al di là degli interrogativi ancora aperti, ha dimostrato che è possibile ridurre la trasmissione verticale dell'infezione mediante terapia antiretrovirale. Se sarà possibile identificare dei protocolli semplici da poter essere applicati con successo nei paesi africani ed asiatici, questo sarà il primo importante e tangibile successo nella lotta contro l'AIDS a livello mondiale.

Interventi preordinati

RECENT PROGRESS IN GENE THERAPY FOR HIV INFECTION

F. WONG-STAAAL

University of California, San Diego

Introduction

When HIV was first identified to be the cause of AIDS more than a decade ago, we were immediately provided with a tangible target for therapeutic intervention. Indeed, the first generation of antiviral drugs were directed at inhibiting HIV replication, with the best known agents being the reverse transcriptase inhibitors: AZT, ddI, ddC; and more recently the protease inhibitors. While these drugs may not yield the final solution for AIDS therapy, they have proven the principle that AIDS is a treatable disease, and that reducing the viral burden will confer clinical benefits, if only transiently. The major problems encountered in anti-HIV therapy so far have been the toxicity and pharmacokinetics associated with long term therapy and the emergence of resistant mutant viruses during treatment. We are attracted to the potential long term benefits of gene therapy as applied to HIV infection. The ultimate goal is to reconstitute the immune system with genetically altered cells that would resist virus infection or replication. There are currently many approaches being developed for interfering with the replication cycle of HIV: transdominant viral proteins, TAR and RRE decoys, intracellular antibodies etc. We have focused on the use of ribozymes as therapeutic genes because of a number of potential advantages: (i) the therapeutic molecule is RNA and therefore not likely to induce host immunity that eliminates the transduced cells; (ii) unlike many of the other approaches that target a specific step in the virus replication cycle, ribozymes can inhibit both preintegration and post-integration events, resulting in synergistic inhibition; (iii) although it functions like an antisense molecule in its sequence specific recognition of target RNA, its ability to cleave the target RNA catalytically makes it much more efficient than an antisense molecule.

To use an efficient system to deliver ribozymes to human hematopoietic cells, we have inserted the ribozyme gene into murine retroviral vectors, the most

extensively utilized gene delivery vectors so far. As a result, a lot of safety data have been generated, not only in animals, but also in man. One potential limitation of MLV vectors for treatment of HIV infection is its inability to transduce non-dividing cells, when one of the major target cells for HIV is the terminally differentiated monocyte/macrophage. Therefore, we are also trying to develop alternative vectors, such as AAV or HIV, which would be able to transduce non-dividing cells, or to transduce the hematopoietic progenitor cells with MLV vectors, ultimately generating transduced macrophages. We have constructed vectors which contain the neo gene controlled by the 5'LTR and the ribozyme controlled by an internal promoter. pMJT expresses the ribozyme gene from the human tRNA^{val} promoter in the opposite orientation of the LTR as shown, and pMJV utilizes the adenovirus VA1 promoter. The control vector, LNL6, does not contain a ribozyme insert, and expresses the neo gene from the MoMLV LTR.

Infectious viral vectors were generated and used to derive stably transduced T cell lines. The results of these studies can be summarized as follows: (i) the ribozyme is stably expressed in these cells, with no diminution of signal after more than six months; (ii) the transduced cells are resistant to both infection and cytopathic effects of diverse strains of HIV, including African viruses and clinical isolates; (iii) we observed synergistic inhibition of virus replication at the preintegration and post integration steps, resulting in greater than four logs of reduction of virus titer; (iv) there was no evidence for the rapid emergence of resistant viruses.

We have successfully transduced human PBMCs with the retroviral vectors pMJT and pLNL-6. Expression of the ribozyme gene had no deleterious effects on T cell proliferation or function. PBL transduced with the pMJT vector had identical proliferation kinetics as the LNL-6 transduced PBL, and remained IL-2 dependent and responsive to PHA activation. However, pMJT transduced PBL resisted infection by both laboratory and clinical isolates of HIV-1.

To attain more sustained immune reconstitution as well as target the monocyte/macrophage reservoir for HIV infection, we transduce the progenitor (CD34+) cells. CD34+ cells were enriched from placental and umbilical cord blood (PUBC) by the immunomagnetic bead technique and pre-stimulated with Stem Cell Factor (SCF), interleukin-3 (IL-3), and interleukin-6 (IL-6). These cells were then transduced with MJT, MJV or LNL6. The transduced cells were initially maintained in long term culture medium with SCF, IL-3 and IL-6 for three weeks, then the adherent cells were selected and maintained in 10% FCS, 10% human serum and GM-CSF (1 ng/ml) for three to four weeks. No G418 selection was carried out at any time. Under such growth conditions, most of the cells became macrophage/monocytes in 10 to 14 days. When challenged with a monocyte-tropic strain of HIV-1 (HIV-1bal), the progeny cells derived from both MJT - and MJV - transduced cells exhibited significantly reduced HIV-BAL

replication. Furthermore, expression of the ribozyme gene was maintained throughout differentiation of these cells.

In anticipation of a clinical trial to assess the safety and efficacy of our ribozyme gene therapy approach, we have experimented with PBL from infected patients. One modification in the transduction and cell expansion protocol was called for: because the conditions for T cell activation will also activate HIV expression, we have incorporated the use of two antivirals specific for HIV-1 during the transduction procedure, namely, nevirapine and CD4-PEA. The former is an inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase that will block virus spread and the latter specifically kills HIV env expressing cells. Complete virus inhibition was seen with high concentrations of both inhibitors in both ribozyme and control vector transduced cells. Interestingly, with reduced nevirapine concentration, virus broke through in the control vector transduced cells, but the ribozyme transduced cells still held. This result not only show that the ribozyme is effective against HIV acquired in vivo, but that gene therapy may be a feasible adjunct to conventional antiviral therapy as well.

Based on the positive preclinical data presented, we are currently pursuing several concurrent directions: (i) to continue to optimize and refine the gene constructs and gene delivery vectors. For example, in an effort to minimize viral resistance during long term in vivo therapy, we are using combinatorial approaches that involve ribozymes targeting more than one site on the HIV genome, or RNA decoy-ribozyme fusion molecules. (ii) To initiate studies in appropriate animal models for evaluation of in vivo efficacy. However, these experiments are time consuming, expensive and may not be ultimately predictive of what happens in man. Therefore, (iii) we are also preparing to initiate a small pilot study in man.

A protocol for phase 1 trial for infusion of *ex vivo* transduced peripheral blood lymphocytes from HIV-1 infected patients received institutional and NIH approval, with plans for initiating the trial in the fall/winter of 1995. The protocol calls for autologous reinfusion of CD4 lymphocytes obtained from PBL of HIV-positive donors (by leukapheresis), transduced with either MJT or LNL6, and expanded in vitro. The goals of the trial is to determine safety and feasibility, whether the ribozyme gene will be expressed long term in vivo, and whether the ribozyme transduced cells will have a relative survival advantage or resistance to HIV infection compared to the control vector transduced cells.

Although a lot of informatoin regarding the feasibility of this gene therapy approach can be obtained from the T cell protocol, it is not clear that sufficient T cells would have been replaced to make an impact on the viral burden, especially since the monocyte-macrophage reservoir would not be transduced. For these reasons, we have developed a second clinical protocol for autologous reinfusion of ribozyme vector transduced CD34+ cells derived from cord blood of babies infected with HIV-1 in utero. Newborns infected with HIV is a particularly

appropriate target population for gene therapy: cord blood of newborns has been shown to be a rich source of hematopoietic stem/progenitor cells which could engraft and repopulate the immune system: early intervention (at birth or shortly after) before the immune system is severely compromised should give a higher probability of success; and the usually aggressive course of pediatric AIDS provides a shorter clinical endpoint to evaluate efficacy of this novel form of therapy. This protocol has now received institutional approval, and would be initiated shortly after the T cell trial. Ultimately, allogeneic transplantation of cord or peripheral blood derived CD34+ cells into pediatric or even adult population is feasible.

TARGETING IMMUNE DISORDERS IN AIDS TREATMENT

D. ZAGURY¹ - V. CHAMS¹ - A. LACHGAR¹ - A. ACHOUR¹ - B. BIZZINI¹
- A. BURNY² - M. FELDMAN³ - A. GRINGERI⁴ - J.F. ZAGURY¹

¹Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

²Université libre de Bruxelles, Département de Biologie Moléculaire, Belgium

³Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

⁴Centro Emofilia e Trombosis A. Bianchi Bonomi, Milan, Italy

In addition to antiretroviral drugs (AZT, DDI, protease inhibitors) which are, up to now, suspensive but not curative, new developments of AIDS treatment should also target HIV-1 induced immune disorders (1).

Increase of viral load due to the release of virions from infected CD4 cells following their immune activation (2), does not appear to be the only mechanism mediating T cell loss in AIDS.

Indeed, interacting HIV-1-induced immune disorders should also contribute to AIDS pathogenesis (1). They are triggered by HIV proteins including env gp120 and tat protein which originate from the released virions and dead infected cells, after immune activation (2).

The gp120 protein which bears striking similarities with two major regulatory proteins, the CD4 and Fas/APO-1 molecules (Fig. 1) (1), could induce immune suppression of non infected T cells. *In vitro* proliferation of antigens (PPD or tetanus toxoid) or superantigen (SEB) stimulated T cells from normal seronegative individuals is inhibited in presence of either gp120 protein or its peptidic sequence corresponding to the CD4 identity (3). Also the tat protein inhibits, at least *in vitro*, proliferation of T cells following their immune activation (4).

Immune suppression is reflected in PBMC from AIDS patients by a reduction of their T cell proliferation (5) and a significant decrease of IL2 (6) and IL12 (7) secretion.

The cytokine impairment is also associated with an overproduction of both IFN γ (8) and α (9). As stressed in the model (Fig. 2) IFN α which has been described by pathologists in lymphoid organs at early stages of HIV infection (10) is likely to contribute to T cell depletion observed in AIDS.

1) by its cytostatic effects, it could enhance in a paracrine way the T cell immune suppression and 2) as inducer of cell differentiation, it could trigger terminal differentiation leading to apoptosis of T cells.

In addition to immune suppression and IFN overproduction, apoptosis of non infected T lymphocytes described in HIV infected individuals should also participate in the T cell loss (11-12).

In this context, we will stress why and how AIDS treatment, in combination or not with antiretroviral chemotherapy, should target immune disorders. In this line phase 1/2 clinical trials targeting either of these disorders have already been initiated. Infusions of IL2 to compensate defective production of this cytokines in AIDS patients have been administered (13); the use of corticoids to block immune activation has been initiated by Andrieu et al. (14); anti IFN α immunization associated or not with antiviral therapy is now ongoing since 30 months (15). Finally, the administration of T cell vaccination, as used in particular by I. Cohen for treatment of other autoimmune diseases (15) has also been suggested (17).

REFERENCES

- 1) J.F. Zagury et al., Cell Death & Differentiation. 1995, 2: 23.
- 2) D. Zagury et al., Science. 1986, 231: 850.
- 3) J.F. Zagury et al., PNAS USA 1993, 90: 7573.
- 4) N. Chirmule et al., J. Virol. 1995, 69: 492.
- 5) M. Clerici et al., J. Clin. Invest. 1989, 84: 1892.
- 6) D. Zagury et al., Lancet 1985, 2: 449.
- 7) M. Clerici et al., Science 1993; 262; 1721.
- 8) M.J. Boyle et al., Clin. Exp. Immunol. 1993, 92: 100.
- 9) J.L. Ambrus et al., Am. J. Med. 1989, 87: 405.
- 10) J.M. Orenstein, Lancet 1983, i: 284.
- 11) J.C. Ameisen et al., Immunol. Today 1991, 4: 102.
- 12) M.L. Gougeon et al., Science 1993, 260: 1269.
- 13) J.A. Kovacs et al., NEJM 1995, 332: 567.
- 14) J.M. Andrieu et al., J. Inf. Dis. 1995, 171: 523.
- 15) A. Gringeri et al., JAIDS 1994, 7: 978.
- 16) I. Cohen, Hospital Practice 1989, Feb 15: 57.
- 17) D. Zagury et al., JAIDS 1992, 5: 676.

Figure 1 - Peptide identity between env gp 120 and immunoregulatory molecules (CD4 and Fas/APO-1).

CD4	60	S	L	W	D	Q
		:	:	:	:	:
gp120	110	S	L	W	D	Q
Fas	101	I	N	C	T	R
		:	:	:	:	:
gp120	229	I	N	C	T	R

Figure 2 - Model of AIDS immunopathogenesis.

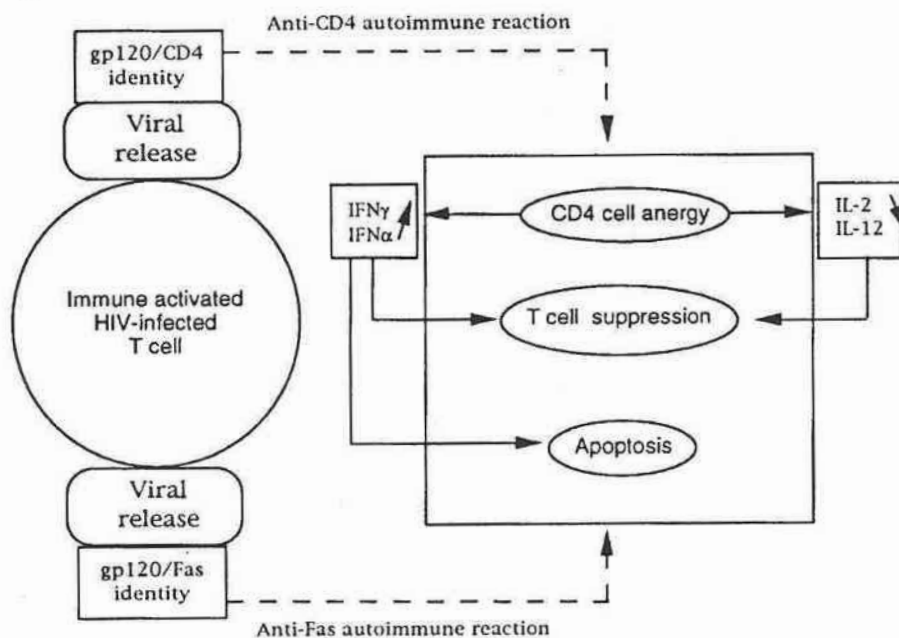


Tavola Rotonda

Round Table

Patologie su basi immunitarie
in medicina perinatale

Presidenti: **G. Garzetti - B. Leocani**

Coordinatore: **G.P. Salvioli**

MALATTIE AUTOIMMUNI IN GRAVIDANZA TRATTAMENTO DELL'APS

A. PACHI' - R. PAESANO - T. GIORGETTI - F. DI FRANCESCO - C.
CONTI PUORGER - A. GIANCOTTI - M.T. ROCINO - M. MARCECA
Il Clinica Ostetrica e Ginecologica - Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

La patologia autoimmunitaria è prevalente nel sesso femminile. La ragione di ciò non è ancora del tutto chiara, ma può essere messa in relazione alla possibilità che il gene responsabile sia situato sul cromosoma X, o all'influenza degli ormoni sessuali e della secrezione delle gonadotropine (1).

Queste sindromi costituiscono un insieme eterogeneo ma con una base comune, cioè la presenza di anticorpi rivolti verso antigeni propri.

La sindrome da antifosfolipidi (APS) è un disordine caratterizzato dalla produzione di alti livelli di anticorpi antifosfolipidi in associazione con trombosi arteriose e/o venose ricorrenti, aborti ripetuti o morti intrauterine, trombocitopenia.

Tali criteri diagnostici sono stati descritti per la prima volta da Harris nel 1987 (2), è quindi un'entità nosologica di recente acquisizione ed ancora poco nota alla classe medica.

Per poter porre diagnosi di APS è necessario riscontrare la positività di almeno un criterio clinico e di uno di laboratorio, quest'ultimo riconfermato a distanza di otto settimane (3).

Gli effetti clinici sono dovuti all'azione degli anticorpi antifosfolipidi (4). Nella pratica clinica la loro presenza può essere identificata dalla positività del Lupus Anticoagulant (LAC) e dalla titolazione degli anticorpi anticardiolipina (ACL).

Anticorpi simili ma non identici. E' ancora oggetto di discussione l'identificazione dell'uno o dell'altro come miglior indice predittivo di insuccesso gestazionale, è comunque noto che la percentuale di nati vivi non è superiore al 10% in presenza di LAC o di alti livelli di TgG ACI (1).

La APS primaria è esente da manifestazioni cliniche riferibili ad altra patologia autoimmunitaria.

Nella APS secondaria rientrano tutti i casi in cui la positività degli antifosfolipidi si sovrappone ad una patologia autoimmunitaria già definita.

La patologia autoimmunitaria più studiata da questo punto di vista è il lupus eritematoso sistemico (LES) essendo, tra le collagenopatie, quella che più frequentemente si riscontra in gravidanza, sia per la predominanza nel sesso femminile (9:1) che per la fascia d'età (15-40 anni) maggiormente interessata (7-8).

I criteri clinici e sierologici specifici per la diagnosi di LES sono stati resi noti nel 1982 dall'American Rheumatic Association (ARA) e vengono adottati ancora oggi (9).

Sindromi simili, ma con requisiti insufficienti secondo l'ARA vengono indicate come "Lupus-like disease".

L'andamento della malattia sistemica non sembra essere influenzato particolarmente dalla gravidanza o almeno non vi sono pareri univoci, sembra invece certa una esacerbazione della nefropatia lupica (se precedente la gravidanza) rilevata nel 30-35% dei casi con peggioramento fino all'insufficienza renale del 7-7,5% (10).

Gli effetti del LES sulla gravidanza sono (10):

- Interruzione spontanea della gravidanza: 10-46%
- IUGR: 23%
- Preeclampsia: 20-30% (molto spesso sulla base di alterazioni renali subcliniche preesistenti)
- Parto pretermine: 30% (quasi sempre iatrogeno)
- Lupus neonatale: 1-2%.

Quest'ultimo, caratterizzato da disturbi dermatologici, cardiaci ed ematologici è causato dal passaggio trans-placentare degli anticorpi materni e, come tale, è legato alla loro persistenza in circolo. Importanza particolare rivestono gli anti-Ro (SSA) ed anti-La (SSB) responsabili di infiammazione e conseguente fibrosi del sistema di conduzione cardiaco con blocco atrio-ventricolare completo che molto spesso necessita di pace-maker alla nascita (10).

Il riscontro di anticorpi anti fosfolipidi in una paziente affetta da LES delinea il quadro della sindrome APA secondaria che assume il ruolo di rischio aggiuntivo per la gravidanza.

Se si considera infatti che, nelle pazienti affette da LES, il 10-30% delle perdite fetali e la quasi totalità degli IUGR si riscontra in quelle che rientrano nella APS secondaria si comprende come questa possa costituire il principale fattore di rischio per il benessere fetale (9).

Considerando l'APS primaria un disordine subclinico, è fondamentale avere sempre presente l'eventualità di sovrapposizione con la APS secondaria potendo, la primaria, costituire l'esordio di una patologia connettivale in evoluzione.

Dal che deriva che essa debba essere sempre indagata e trattata, con la consapevolezza di potersi trovare di fronte alle prime manifestazioni di un LES.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su un campione di 320 donne giunte in osservanza presso la II Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università "La Sapienza" di Roma dal gennaio '88 al maggio 1995.

L'età media delle pazienti è di 32,6 anni (min. 20-max. 46). 193/320 pazienti

si sono rivolte a noi per consulenza pre-concezionale, mentre 127/320 nel corso del primo trimestre di gravidanza. Tra queste 78 con storia di precedenti insuccessi gravidici, 31 selezionate tra le pazienti seguite per piastrinopenia e 17 con diagnosi di LES. Tra le pazienti non gravide, 42/93 (22,2) risultavano affette da APS: primaria in 33 casi (76,7%) e secondaria in 10 casi (23,2%). Nelle pazienti in gravidanza la sindrome APA è stata riscontrata in 87/127 casi.

- APS primaria 74 casi (85%).
- APS secondaria 13 casi (15,0%).

La diagnosi di APAS primaria è stata posta in 55/74 casi (74,3%) per insuccessi gestazionali (media 2,3/donna) ed in 18/74 casi (1,35%) per tromboflebite degli arti inferiori.

Tra le pazienti affette da porpora trombocitopenica autoimmune (ATP) sono state selezionate quelle con anticorpi antifosfolipidi anche in caso di prima gravidanza o in assenza di precedenti gravidanze con esito infausto.

Nella APS secondaria la diagnosi di LES (in base ai criteri ARA) e di Lupus like (meno di quattro criteri ARA) è stata precedente alla gravidanza in tutti i casi.

Nelle pazienti con aborto abituale e/o morte intrauterina sono stati effettuati controlli atti ad escludere altre cause di insuccesso gravidico.

Gli accertamenti sierologici sono stati effettuati mediante ricerca del LAC e titolazione degli ACl. Il LAC è stato dosato mediante PTT, con caolino al 2% su pool fresco sottoposto a doppia centrifugazione, (3.000 giri per 10 minuti e poi 12.000 giri per 5 minuti). I valori di normalità sono considerati fino ad un rapporto di 1,20. Gli Acl sono stati dosati mediante tecnica ELISA su base solida.

La scala di valori per la valutazione dei risultati è stata suddivisa in (11):

- negativo <10 GPL o MPL;
- debolmente positivo >10<19 GPL o MPL;
- mediamente positivo >20<80 GPL o >20<50 MPL;
- altamente positivo >80 GPL o >50 MPL.

Il riscontro dell'andamento autoanticorpale è stato effettuato ogni otto settimane e comunque alla fine di ogni terapia.

Sono stati eseguiti controlli ecografici fetali seriati e studi velocimetrici del flusso dell'arteria ombelicale fetale e delle arterie uterine materne, utilizzando un ecografo Ansaldo Esacord 80, dotato di modulo doppler pulsato a sonde convexe e settoriale da 3,5 MHz. Le valutazioni velocimetriche sono state effettuate a partire dalla 24^a-26^a settimana di gestazione, effettuando, quando possibile, un rilievo precoce delle arterie uterine a circa 18-20 settimane.

Il protocollo terapeutico eletto consta di una somministrazione scalare, monodose, di prednisone, a partire da dosaggi medi, salvo trattamenti diversificati, ma pur sempre con steroidi, soprattutto per le pazienti inquadrare come APAS secondaria. In dettaglio il ciclo scalare da noi adottato prevede la somministrazione di prednisone nei dosaggi di 25 mg per gg 21, poi 15 mg per gg 10, 10 mg per altri

10 giorni ed infine 5 mg a giorni alterni, per gg 7. In caso di mancata negativizzazione degli ACL, si è adottato il dosaggio di mantenimento di 10 mg/die, sino al momento del parto. Le APAS secondarie hanno continuato la terapia di mantenimento specifica per la patologia di base: dai 5 ai 50 mg di prednisone/die. Per tutta la durata della terapia è stato associato un gastroprotettore.

L'associazione con acido acetilsalicilico è stata effettuata in tutte le pazienti, il dosaggio da noi utilizzato è di 50 mg/die per tutta la durata della gravidanza.

Gli eventuali effetti collaterali della terapia steroidea sono stati monitorizzati mediante esami suppletivi di funzionalità renale, metabolismo glicidico nonché controllo quotidiano della pressione arteriosa.

Le modalità di espletamento del parto non risultano aprioristicamente programmate, ma vengono singolarmente definite in base ad una valutazione collegiale delle specifiche condizioni materno-fetali.

Nei casi in cui si è reso necessario l'espletamento del parto pretermine, si è proceduto ad induzione della maturità polmonare fetale con betametassone e ad amniocentesi per valutazione del grado di maturità raggiunto, mediante test di Clements.

Risultati

Delle 87 gravidanze studiate 10 sono ancora in corso (tutte APAS primarie II-III trimestre), senza evidenza di complicazioni.

Tra le gravidanze concluse (n. 77), distinguiamo 62 APS primarie e 15 secondarie.

Nelle APS primarie l'andamento anticorpale è stato il seguente:

- ACL debolmente positivi in 21 casi (LAC negativo);
- ACL mediamente positivi in 33 casi (5 positivi per LAC);
- ACL altamente positivi in 4 casi (2 LAC positivi);
- LAC positivo in 4 casi (ACL negativo).

Nelle pazienti con APS secondarie sono state riscontrate le seguenti positività anticorpali:

- ACL fortemente positivi in 3 casi;
- ACL mediamente positivi in 6 casi (3 casi positivi anche per LAC);
- ACL debolmente positivi in 6 casi.

Nessuna paziente ha presentato il BFP-ST5.

Tutte le pazienti con APS secondaria erano in terapia di mantenimento, per la patologia di base, al momento del concepimento.

La maggior parte delle pazienti in cui è stata diagnosticata APS primaria era già in gravidanza al momento della prima consulenza, solo in 4 casi la diagnosi è stata effettuata in epoca preconcezionale pianificando il concepimento alla seconda negatività (a distanza di 1 mese) degli APA dopo il trattamento scalare. Tutte hanno ripetuto il trattamento in gravidanza per la ricomparsa di positività

di media entità. Le pazienti già in gravidanza hanno iniziato la terapia al momento della diagnosi, coincidente con la scoperta degli APA. In soli 11 casi è stato necessario prolungare il ciclo di terapia precedentemente detto con il dosaggio di mantenimento di 10mg/die.

Attualmente (maggio '95) si sono concluse 77 gravidanze, ma i risultati si riferiscono a 76 (è stato escluso il caso complicato da flebotrombosi bilaterale, non avendo potuto effettuare nessuna terapia).

Abbiamo registrato 5 casi di aborto spontaneo e 1 caso di MI tutti tra le APS secondarie. Va sottolineata, inoltre, l'alta incidenza di parti pretermine, che trova un suo razionale nella frequente scelta della via chirurgica per patologie e complicanze in atto o emergenti.

Le complicanze gravidiche riscontrate sul totale delle gravidanze concluse (37,6%) sono le seguenti:

- 5 casi (6,4%) di AS;
- 2 casi (2,5%) di preeclampsia grave: uno (1,3%) con MI a 26 settimane, l'altro con eclampsia ed edema polmonare acuto della paziente;
- 7 casi (9,1%) di preeclampsia medio-live;
- 11 casi (14,2%) di IUGR con peso alla nascita <10° centile;
- 4 casi (5,2%) di distress fetale acuto.

In 19 pazienti (24,6%) sono state riscontrate alterazioni doppler-flussimetriche e tra queste abbiamo avuto complicanze perinatali in 17 casi (89,4%).

L'espletamento del parto è stato effettuato mediante taglio cesareo (TC) in 56 casi (72,7%), ad un'epoca gestazionale (EG) media di 251,9 +/- 42,5 gg. (mediana 259 gg.) e mediante parto spontaneo (PS) in 21 casi (27,2% ad EG media di 257,8 +/- 61 gg. (mediana 274 gg.).

Il 21,6% dei TC è stato costituito da interventi ripetuti. 1 dei parti spontanei era da gravidanza gemellare.

I neonati (n. 66 su 65 gravidanze per un caso di gemellarità) hanno presentato le seguenti caratteristiche:

- nati da TC: peso medio: 2599,1 gr +/- 833,1, mediana: 2660 gr., Apgar: 6,2 +/- 1,9/8,2 +/- 1,6.
- nati da PS: peso medio: 2882,8 gr +/- 844,2, mediana: 2960 gr., Apgar: 6,9 +/- 1,8/8,2 +/- 2.

Tutti i neonati, anche quelli per cui è stata necessaria terapia intensiva, sono stati dimessi in buone condizioni. Non si è verificata nessuna morte neonatale. Due dei neonati da madre affetta da ATP sono risultati piastrinopenici con $PLT < 50.000/mm^3$. Nessun neonato da madre con sindrome APS secondaria ha presentato lupus neonatale.

Discussioni e conclusioni

La mancanza di un gruppo di controllo costituito da pazienti gravide

inquadrate nell'ambito della APAS e non sottoposte ad alcuna terapia specifica, è stata una scelta dettata dalla consapevolezza, acquisita mediante la pratica clinica e la revisione della letteratura specifica, che tale problematica in gravidanza necessita obbligatoriamente di un trattamento.

La valutazione retrospettiva degli insuccessi gestazionali delle stesse pazienti, ci ha permesso di rilevare l'incremento del buon esito delle gravidanze attribuibili alla terapia attuata. Il confronto tra la percentuale di esiti favorevoli pretrattamento (15,7%) e con trattamento (90,7%) dà una chiara indicazione di come la terapia steroidea, associata ad un'accorta condotta ostetrica, sia in grado di modificare drasticamente gli esiti gestazionali.

L'alta incidenza di preeclampsia (12%) va considerata con particolare attenzione in quanto, in entrambe le patologie, il momento etiopatogenetico saliente sembrerebbe da riferire a turbe della placentazione.

In tal senso vanno quindi inseriti alcuni studi in corso, tra cui quelli sul sistema maggiore d'istocompatibilità (con l'isolamento di un antigene, non polimorfo, definito HLA-G che sembrerebbe non riconosciuto dai linfociti materni) e quelli sulle modificazioni vascolari uterine al momento della placentazione, atti a dimostrare la persistenza della tonaca elastica delle arterie spirali, ipotizzata nella preeclampsia (12-13).

Anche l'incidenza dei parti pretermine (38,2%) è elevata, ma tale percentuale è pesantemente influenzata dall'approccio chirurgico. In ogni caso sia questo che il dato riferibile alla preeclampsia trovano riscontro nella letteratura specifica (14-15).

In mancanza comunque di una esatta conoscenza dei meccanismi etiopatogenetici responsabili della APS non ci resta che prendere atto del fatto che l'associazione di corticosteroidi ed acido acetilsalicilico, parallelamente ad una valida assistenza nel corso della gravidanza, consente a queste donne dei risultati gestazionali accettabili.

Si tratta comunque di gravidanze ad alto rischio, il cui successo è vincolato alla prevenzione del possibile danno fetale o alla sua individuazione nelle fasi più precoci. In tale ottica, finora, sembra significativa la presenza, ma non il titolo degli APA. Per quanto riguarda le metodiche strumentali la più affidabile, per individuare in fase precoce i danni correlati alla presenza di questi anticorpi rimane la Doppler-flussimetria.

In caso di complicanze, in epoca gestazionale congrua, riteniamo indicato l'espletamento chirurgico del parto, anche a rischio di "over-treatment".

Qualunque sia il protocollo terapeutico adottato in presenza di APS, riteniamo che si debba tenere ben presente che si sta effettuando una terapia per così dire "sintomatica".

E' di recente comunicazione un nuovo protocollo terapeutico basato sulla somministrazione a queste pazienti di un supplemento di acidi grassi poliinsaturi

contenuti nell'olio di pesce, in quanto risulterebbe avere un effetto antiinfiammatorio ed antitrombotico (16). Attualmente, in attesa e condividendo questi studi volti ad identificare un nuovo protocollo terapeutico che abbia caratteristiche di accettabilità, tollerabilità ed economicità superiori a quello con steroidi, quest'ultimo, da noi adottato, ci sembra possa essere considerato il più idoneo dal momento che, a parità di successo con altri tipi di trattamento (quali quelli con gamma-globuline ad alte dosi) offre un rapporto qualità prezzo nettamente più favorevole.

BIBLIOGRAFIA

- 1) W.R. Jones, *Autoimmune disease and Pregnancy*. Aust. NZ Obstet. Gynaecol., 34:3, 251, 1994.
- 2) E.N. Harris: *Syndrome of the Black swan*. Br. J. Rheum. 26: 324, 1987.
- 3) E.N. Harris, *Maternal autoantibodies and pregnancy I. The antiphospholipid antibody syndrome*. Bailliere's Clinical Rheumatology, 4,1:53-68, 1990.
- 4) H. Hadi, E. Treadwell, *Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in pregnancy: a review I-II. Immunochemistry and clinical implications*. Obst. Gyn. Surv. 45, 11, 1990.
- 5) A.L. Parke, *Antiphospholipid Antibody Syndromes*. Rheum. Dis. Clin. North Am. 15, 2, may 1989.
- 6) D.W. Branch, *Antiphospholipid antibodies and pregnancy: maternal implications*. Semin Perinat 14, 2:139-146, 1990.
- 7) M.L. Gimovsky, M. Montoro, *Systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in pregnancy*. Clin. Obst. Gyn, 34: 35-48, 1991.
- 8) L.G. Fine, G.M. Danovitch, *SLE and pregnancy*. Ann. Inter. Med. 94: 667-78, 1981.
- 9) E.M. Tan, A.S. Cohen, et al., *The revised criteria for the classification of SLE*. Arthritis and Rheumatism 25: 1271-77, 1982.
- 10) M. Silver Robert, D. Branch Ware, *Autoimmune disease in pregnancy*. Bailliere's Clin. Obst. Gyn. 6, 3, 565-95, 1992.
- 11) R.W. Bendon, L.E. Hayden, P.E. Hartubise, B. Gethaun, T.A. Siddiqui, H.I. Gluek, M.E. Luggen, P.S. Gartside, *Frenatal screening for anticardiolipin antibody*. Am. J. Perinat., 7, 3, 1990.
- 12) J.A. Hill, *Immunological contributions to recurrent pregnancy loss*. Bailliere's Clin Obst. Gyn. 6, 3, 1992.
- 13) J.A. Mc Intyre, W. Page Faulk, *Immunological aspects of human pregnancy*, in *Corso di immunologia della riproduzione*. Chapter 124, Verona 16-18 Sett. 93.
- 14) F.S. Cowchock, A.E. Reece, D. Balaban, D.W. Branch, L. Plouffe, *Repeated fetal losses with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment*. Am. J. Obst. Gyn., 166: 1318-23, 1992.
- 15) J. Kwak, A. Gilman-Sachs, K.C. Beaman, A.E. Beer, *Reproductive outcome in women with recurrent spontaneous abortions of alloimmune and autoimmune causes: preconception versus postconception treatment*. Am. J. Obst. Gyn. 166: 1785-98, 1992.
- 16) M. Costa, *Prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies*. In: Abstract Book 2nd World Congress of perinatal medicine. Rome 19-24 Spet. 1993.

ATTUALITA' DELLA MALATTIA CELIACA

LUIGI GRECO

Dipartimento di Pediatria, Università Federicoiana di Napoli.

L'intolleranza al glutine

Da molto tempo esistono svariate intolleranze alimentari, ma la gran parte di esse sono transitorie e non producono danni severi alla salute dell'uomo. Ma, tra esse, si distingue la Intolleranza al Glutine, cioè alla proteina principale del Frumento, dell'Orzo, della Segale e dell'Avena. Questa Intolleranza, chiamata Celiachia, costringe milioni di individui nel mondo, a stare lontani da pane, pasta, biscotti, dolci e tutti gli alimenti che possano contenere una farina dei cereali tossici. I Celiaci tollerano invece bene le farine di Mais, Riso, Sorgo, Soia.

La Celiachia (Intolleranza al Glutine) si manifesta a tutte le età, ma è legata ad una specifica predisposizione genetica presente nell'individuo dal concepimento. I Celiaci reagiscono in modo anomalo contro questa proteina (il Glutine) sviluppando una reazione tanto grave da rivolgersi contro il loro proprio organismo.

L'Intolleranza al glutine porta classicamente diarrea cronica, grave perdita di peso, distrofia, addome globoso, pallore, anoressia, sintomi carenziali. Nelle sue forme meno tipiche si presenta senza chiari sintomi gastrointestinali con anemia resistente al trattamento, bassa statura, epatite, lesioni dello smalto dentario, artrite, depressione psichica, ritardo puberale, amenorrea, ritardo dalla guarigione di malattie infettive, epilessia, linfoma intestinale. Abbiamo per 3 decenni pensato che i soggetti intolleranti al glutine, avendo una mucosa intestinale atrofica, manifestano in ogni caso dei sintomi severi.

Oggi sappiamo che questa non è tutta la realtà: tanti, forse la maggioranza, degli intolleranti al glutine oggi non hanno le manifestazioni classiche della malattia intestinale. Abbiamo identificato soggetti intolleranti al glutine che non hanno alcuna malattia. Esiste dunque un ampio spettro di espressione clinica: dal completo benessere alla crisi celiaca grave.

Come mai tanti di noi (uno ogni 300) hanno una reazione così abnorme ad una comunissima proteina alimentare?

L'Intolleranza al glutine ha una origine genetica: per creare una mutazione associata ad un qualsiasi problema nella specie umana occorrono in generale diversi millenni: dunque le origini genetiche dell'intolleranza partono da lontano.

Cacciatori e pescatori

L'essere umano è vecchio di più di 3 milioni di anni, ma l'Homo Sapiens

Sapiens, nostro certo ed intelligente progenitore, non ha che circa 100.000 anni. Per centinaia di millenni l'uomo ha vissuto di caccia, pesca e raccolta dei prodotti della natura.

Diecimila anni fa si concluse l'ultima glaciazione eurasiatica e si verificò un periodo Neotermale che esercitò una profonda influenza sul corso della storia dell'uomo.

Nella zona dell'Asia occidentale, ai confini della Mesopotamia esisteva un popolo Paleolitico detto Natufiano (da Uadi el-Natuf) che ha fornito le prime tracce del passaggio dalla raccolta di vegetali alla coltivazione. La loro economia era basata sulla caccia, ma si trovano per la prima volta nelle loro tombe falcetti con inserti di lame di ossidiana utilizzati infine per la mietitura, ma inizialmente per la sola raccolta di cereali spontanei. La selce appare lucidata dall'impatto continuo con lo stelo siliceo dei cereali. La presenza dei falcetti indica che erano ormai disponibili cereali che mantenevano il seme sulla pianta, consentendone il taglio, mentre nel Paleolitico i semi erano raccolti a terra. La maggior parte dei cereali selvatici avevano da 1 a 4 semi ed il progenitore del grano aveva un solo seme che cadeva al suolo prima di una possibilità di raccolta.

I primi agricoltori

Nella valle del Tigri ed Eufrate si erano da tempo insediate comunità paleolitiche: la zona di probabile sviluppo della agricoltura è localizzata sull'ampia fascia dalla Palestina alla Turchia meridionale all'Iraq settentrionale. Negli altopiani di queste zone con il periodo neotermale iniziarono copiose piogge: in queste regioni esisteva 10.000 anni fa allo stato selvatico il *Triticum dicoccoides* (grano) e l'*Hordeum Spontaneum* (orzo), mentre il *Triticum Monococcum* (farro piccolo), spontaneo nella penisola balcanica forniva un solo chicco ed era scarsamente produttivo (ed anche difficile da raccogliere).

In villaggi natufiani del 7800 avanti Cristo si viveva ancora cacciando gazzelle, ma la dieta era completata da grano raccolto e coltivato. Non vi erano ancora macinatori e mulini ed è probabile che prevalesse la raccolta sulla coltivazione. Ma nel Proto-neolitico superiore compare un mortaio cuneiforme, prova della diffusione del grano nell'alimentazione. 1000-2000 anni dopo (5000 a.C.) gli animali selvatici, resi più rari dalla diffusione di un periodo di siccità, sono solo il 5% della dieta, mentre i cereali ne costituiscono una parte importante, insieme agli animali allevati dall'uomo.

Lo sviluppo di una economia mista di caccia, raccolta ed agricoltura stimolò la creazione dei primi insediamenti stabili, in villaggi, che divennero vere e proprie cittadine, tra le quali Catal Huyuk in Turchia meridionale fu tra le prime: già lo strato di 9000 anni fa evidenzia un insediamento di 5000 abitanti.

Mentre nell'Asia Occidentale il progressivo inaridirsi delle terre aveva resa difficile la caccia e stimolato lo sviluppo dell'agricoltura, in Europa per ancora

5 millenni persisteva la cultura paleolitica di caccia e pesca, trasformandosi gradualmente in quella mesolitica. La diffusione dell'agricoltura avvenne prevalentemente nel bacino mediterraneo, mentre solo selettivamente risalì il corso del Danubio nell'Europa centrale e molto più tardi raggiunse le zone circum polari.

Dobbiamo all'intuizione ed all'intelligenza femminile, più che a quella del maschio cacciatore, l'inizio della coltivazione delle piante. La donna ha fatto la più grande scoperta della storia: l'agricoltura. Ella era abituata ad estirpare, aiutandosi con un bastone appuntito, radici e tuberi: in qualche modo usava il bastone come una zappa. Avendo probabilmente visto germogliare semi caduti di piante spontanee (ed in Asia Minore esistevano in forma spontanea quasi tutti i vegetali utili per l'alimentazione umana) pensò di interrare semi raccolti e di attenderne la produzione di nuove piante.

L'espansione degli agricoltori

La possibilità di disporre di riserve di cibo dalle culture e dall'allevamento permise, fin dagli albori dell'agricoltura, una enorme esplosione demografica. Da allora la popolazione umana (per decine di millenni sostanzialmente stabile) è aumentata più di mille volte. I cacciatori nomadi paleolitici e mesolitici infatti avevano nuclei familiari piccoli e distanziavano le nascite in modo da poter migrare continuamente (la donna portava un piccolo in braccio di 1-2 anni ed un altro di 4-5 per mano). I contadini ebbero invece vantaggio da una prolificità che produceva più braccia per lavorare la terra. Contemporaneamente la continua espansione dei nuclei familiari, e degli insediamenti, creò una spinta, mai prima conosciuta, alla graduale migrazione alla ricerca di nuove terre. L'espansione è durata da circa il 9000 a.C., partendo dall'Asia Minore, fino all'occupazione di tutti i terreni coltivabili circa 4000 anni più tardi. La migrazione verso il Nord Europa è stata limitata per ancora migliaia di anni, dal persistere di zone molto fredde, inadatte all'agricoltura. Solo 4000 anni a.C. gli agricoltori sono giunti in Danimarca, Svezia ed Irlanda.

L'evoluzione dei cereali

I primi cereali del genere *Hordeum* (orzo) e *Triticum* (grano) presenti in natura portavano pochi grani ed avevano un patrimonio genetico diploide. Questo consentiva una alta eterogeneità genetica e fenotipica con notevole variabilità nel contenuto proteico ed in amidi. Le attività di coltivazione facilitarono l'ibridazione con la produzione di cereali poliploidi. In natura vi era una scarsa possibilità di avere ibridazioni poliploidi vantaggiose che permettessero la sopravvivenza del cereale. Ma nell'ambiente controllato dall'agricoltore, e con l'irrigazione, poterono essere mantenuti (od anche ottenuti) organismi poliploidi vantaggiosi e persistenti. Il *Triticum Turgidum Dicoccoides* incrociato col *Triticum Fanchii* dettero

origine al *Triticum Aestivum*, che è il progenitore del grano moderno.

Ma nei grani poliploidi la possibilità di variazione divenne considerevolmente ristretta (ogni gene è infatti presente in forma ripetitiva) ed inoltre è più frequente la autoimpollinazione con conseguente progressivo aumento della uniformità genetica. Nel 6000 a.C. circa si verificò la formazione di cereali poliploidi, che, per le loro caratteristiche di stabilità ed omogeneità vennero preferiti per la diffusione delle attività agricole. Il *Triticum Aestivum*, esaploide con 42 cromosomi, contro i 14 del diploide *Monococcum*, fu uno degli elementi della diffusione dell'agricoltura anche nelle zone dove era ancora florida la caccia e la pesca di tipo mesolitico. La diffusione del grano poliploide portò alla rapida scomparsa delle numerose specie di cereali selvatici presenti in natura, tanto che ora sono presenti, in ogni parte del mondo, circa 20.000 varietà coltivate con lo stesso genoma del solo *Aestivum*. La grande variabilità genetica dei grani primitivi era allora essenziale per l'adattamento a climi e situazioni orografiche del tutto diverse: si adattavano bene ad aree con 1000 mm di pioggia, ma anche in aree con 100 mm di pioggia/anno. Ma ovviamente erano disomogee in grandezza, produttività, contenuto di amido e di proteine.

Il *Triticum Turgidum Dicoccoides* (2 grani), progenitore del grano duro, aveva due chicchi, avvolti in una cariosside spicata ed appuntita: in fase di maturazione i chicchi si distaccavano dalla pianta e si infliggevano al suolo, ove, con la pioggia, penetravano facilmente a causa della struttura della cariosside. 10.000 anni fa era dunque difficile anche la loro raccolta: per questo il tentativo dei neolitici fu quello di preferire, e dunque di selezionare, specie che mantenessero i chicchi sulla pianta almeno per un breve periodo alla maturazione.

Non dovunque grano

Ma il grano e l'orzo non si diffusero che in una parte piccola del mondo: nella transizione tra paleolitico e neolitico si diffuse in India e Cina la coltivazione del riso, in Africa centrale quella del sorgo e del miglio ed in America quello del mais. Erano tutte piante presenti allo stato selvatico in forme molto più piccole e meno produttive di quelle note attualmente.

Come è noto né il riso, né il mais né il miglio e sorgo contengono il glutine, la proteina cui sono intolleranti tanti uomini dell'epoca moderna. Nessuna delle popolazioni di questi continenti hanno avuto a base della loro alimentazione il pane, od, in seguito, la pasta.

La Celiachia è ovviamente inesistente tra i popoli che mangiano cereali diversi dal grano, orzo, segale ed avena.

Lo sviluppo del pane

Con l'insediamento si iniziò la coltura di cereali primitivi, i cui semi venivano consumati schiacciati tra pietre e cotti. La spiga del primo grano era

piccolissima, alta un centimetro circa, non sappiamo se conteneva glutine, ma molto probabilmente non ne conteneva affatto, od in minime tracce.

Durante i millenni sono stati selezionati quei cereali che, una volta schiacciati, avessero maggiore capacità di “attaccarsi” (cioè di contenere collante, il glutine) per fare una specie di focaccia. E' noto che con il mais, riso, miglio e sorgo non si riesce a panificare, proprio perché manca il glutine, che è la colla che tiene insieme la farina del grano.

Dunque i primi cereali avevano pochissimo contenuto di glutine, ma l'uomo li ha selezionati progressivamente aumentando sempre il loro contenuto in glutine, fino ad ottenere la grande spiga del grano moderno, che dà un'ottima resa in pasta e pane, proprio perché è ricchissimo di glutine. La metà del suo patrimonio proteico è infatti costituita da questa proteina collosa cui sono intolleranti i celiaci.

Lo sviluppo dell'intolleranza al glutine

Ma queste drastiche modifiche alimentari sono state sempre ben tollerate dalla specie umana?

Non da tutti.

I discendenti delle tribù di cacciatori e pescatori, che più tardi di altre popolazioni hanno conosciuto la pastorizia e la coltivazione della terra, hanno mantenuto un patrimonio genetico non abituato alle grandi modifiche alimentari. Molti di loro non sopportano bene, ancora oggi, il lattosio del latte dopo il periodo infantile.

Probabilmente una parte di questi discendenti di cacciatori e pescatori non riconoscevano nel glutine una fonte di alimenti “tollerabile”. Finché nei cereali vi erano quantità molto piccole di glutine, probabilmente la maggioranza di essi non ne riceveva un gran nocimento, ma quando la quantità di glutine è stata artificialmente decuplicata nel grano, essi sono stati esposti a quantità “industriali” di glutine. Il loro organismo ha reagito non riconoscendo il glutine come alimento, e per questo non lo hanno tollerato, ma hanno invece sviluppato una reazione immunitaria di difesa tanto energica da divenire incontrollata e contro il loro proprio organismo.

Questi discendenti di fiere tribù di cacciatori e pescatori, esposti a questo sottile nemico, non hanno avuto le difese della tolleranza ed hanno sviluppato la malattia.

Nell'ultimo millennio i bambini che non tolleravano il glutine hanno in gran parte avuto una sorte infelice: il malassorbimento e la denutrizione, associati alle frequenti infezioni, hanno dato a questi indifesi discendenti di cacciatori e pescatori poche possibilità di sopravvivere. La diarrea acuta è stata, fino a solo 50 anni fa, il flagello numero uno dei nostri bambini e fino a 15 ogni 100 nati morivano nel primo anno di vita per questa condizione. Tra di loro certamente si

trovavano i discendenti dei cacciatori e pescatori.

Poche possibilità di sopravvivere, dunque nessuna conoscenza ed identificazione dell'intolleranza al glutine e relativa rarità della malattia, perchè pochi celiaci raggiungevano l'età riproduttiva.

Allora tutti gli intolleranti correvano il rischio di estinguersi, di essere cancellati dalla specie umana, come è successo per tante altre patologie che non avendo dato possibilità di sopravvivenza sono estinte.

Ma non tutte le popolazioni della terra hanno coltivato il grano: taluni hanno vissuto di Mais, altri di tuberi (Tapioca, Manioca, Cassave) altri di Riso, altri ancora di legumi. Tutte queste popolazioni non hanno dunque ricevuto direttamente il danno dovuto alle grandi quantità di glutine presente nel grano moderno. Ed hanno potuto dunque trasmettere quei geni che non riconoscevano il glutine.

L'allattamento al seno ha probabilmente anche avuto un ruolo predominante nella protezione dei bambini intolleranti al glutine. Il latte materno li ha infatti protetti dalle mortali diarree infettive ed ha in ogni modo rinviato il momento della reazione patologica contro il glutine. Per questo alcuni bambini nati con la predisposizione all'intolleranza al glutine hanno potuto, nel passato come nel presente, superare l'infanzia e sopravvivere fino all'età riproduttiva trasmettendo i loro geni alla discendenza.

Nell'ultimo secolo le condizioni di vita dei bambini sono cambiate profondamente. Le infezioni, e le diarree infettive non uccidono più bambini nel mondo sviluppato, mentre continuano ad essere il più grande flagello per la maggioranza dell'umanità.

Questa minoranza di fortunati ha dunque superato il periodo critico dell'infanzia e per questo i discendenti dei cacciatori e pescatori, che crescevano benissimo e senza rischi fino all'epoca dello svezzamento, una volta esposti alle quantità massive di glutine preente nelle moderne farine (alcune addirittura "glutinate" cioè arricchite di glutine puro), hanno conosciuto la malattia, proprio perchè incapaci di riconoscere nel glutine un alimento. Essi hanno sviluppato la "moderna" intolleranza al glutine. All'inizio degli anni 60 per di più con manifestazioni di tipo classico nei primi anni di vita, negli anni più recenti inecce con fenomeni di reattività immunologica abnorme in organi diversi dall'intestino.

Prospettive della ricerca sulla malattia celiaca

La malattia celiaca è una intolleranza permanente al glutine responsabile negli individui geneticamente suscettibili di alterazione della mucosa intestinale. Responsabili del danno sono non solo le gliadine del grano, ma anche le corrispondenti proteine degli altri cereali tossici, le prolamine di orzo, segale ed avena. Si tratta di proteine cosiddette di riserva, la cui funzione principale è quella di fornire materiale per la crescita del germe. Recentemente progressi sono stati compiuti nella conoscenza della loro sequenza, della successione cioè degli

aminoacidi di cui sono composte. E' perciò oggi possibile costruire in laboratorio pezzi di queste molecole, la cui tossicità potrà essere esaminata in studi in vitro su mucosa intestinale coltivata in provetta, e in vivo.

Quesiti aperti: l'immunologia

Per quanto concerne i meccanismi che sono alla base della intolleranza al glutine, è sempre più chiaro il coinvolgimento di reazioni immunologiche. Nei soggetti con intolleranza al glutine sono evidenti anomalie sia della risposta cellulare che di quella anticorpale. In realtà, le stesse alterazioni morfologiche della mucosa, la scomparsa dei villi, l'aumento delle cellule nella mucosa, sono una prova indiretta di una alterazione della risposta immune intestinale, dal momento che lo stesso quadro si osserva in animali nei quali è stata artificialmente indotta una abnorme reazione immunologica a livello dell'intestino. I linfociti presenti nella mucosa dei soggetti celiaci presentano inequivocabili segni di attivazione.

Questi stessi segni possono essere riprodotti in provetta incubando in presenza di gliadina frammenti biotici ottenuti da soggetti celiaci in remissione. Questo sistema di studio è particolarmente importante perché consente di studiare in vitro le alterazioni indotte dal glutine, e di compiere osservazioni che sarebbe difficile e complesso (per motivi etici e per motivi pratici) effettuare in vivo. Il sistema è infatti prezioso per la definizione degli epitopi della gliadina e delle altre prolamine tossiche responsabili del danno immunologicamente indotto. I risultati ottenuti in vitro nei sistemi di cultura d'organo vanno successivamente confermati in vivo in studi di perfusione. Il sistema della cultura d'organo del celiaco in remissione consente inoltre la precisa caratterizzazione della risposta immune ai peptidi delle gliadine, con lo studio nel tempo dei vari marcatori immunologici e, tra questi anche le citochine. In questi sistemi è già possibile realizzare i primi tentativi di terapia immunologica, ad esempio desensibilizzando la mucosa con peptidi modificati.

Quesiti aperti: la genetica

Resta naturalmente il problema del perché nei soggetti con malattia celiaca la tolleranza immunologica nei confronti della gliadina si rompa. I soggetti celiaci hanno un corredo di geni abbastanza peculiari, certamente responsabili del fatto che in essi e non negli altri soggetti si realizza una risposta immunologica contro il glutine. Il 100% ha particolari geni del sistema HLA, ma questi ultimi sono presenti anche in una certa proporzione di soggetti normali. Certamente sono in gioco anche altri geni, probabilmente geni che modulano la risposta immune.

Uno sforzo importante va condotto per individuare quali tra questi geni "candidati" è realmente associato alla malattia celiaca.

Quesiti aperti: la clinica

Da un punto di vista clinico l'introduzione nella pratica del dosaggio degli anticorpi antigliadina e antiendomizio ha contribuito in maniera importante alla identificazione di nuovi quadri clinici con cui si può presentare l'intolleranza al glutine. Ha pure contribuito a comprendere la reale prevalenza dell'intolleranza al glutine nella popolazione generale. Dopo il riconoscimento di casi prima misconosciuti perché affetti da sintomi che non si ritenevano in rapporto con il glutine, e dopo la scoperta di casi completamente muti da un punto di vista sintomatico (identificati per caso indagando per esempio tra familiari di primo grado), è apparso chiaro che il numero di soggetti celiaci è certamente più alto di quanto si pensasse; si può oggi dire che probabilmente la frequenza della malattia è vicina ad un soggetto ogni 300 individui.

E' anche chiaro oggi che esistono soggetti con sensibilità al glutine, ma senza il classico quadro della atrofia della mucosa intestinale. Per essi è stato coniato il termine celiachia "potenziale" perché è possibile che essi possano sviluppare in futuro il danno severo dell'intestino. E' necessaria oggi una più precisa definizione di celiachia potenziale da un punto di vista clinico, da un punto di vista genetico, da un punto di vista immunologico. Una volta precisati i marcatori della intolleranza al glutine, sia conclamata che "potenziale" occorrerà ridefinire la prevalenza della condizione. E' infine necessaria una più precisa valutazione dei rischi cui sono esposti i soggetti sensibili al glutine, con particolare riguardo all'insorgenza di neoplasie.

LETTERATURA

- 1) G. Clark, *La preistoria del mondo*. Garzanti 1973.
- 2) F. Heichelheim, *Storia economica del mondo antico*. Laterza 1979.
- 3) H. Muller-Karpe, *Storia dell'età della pietra*. Laterza 1976.
- 4) H. Cambel, R.J. Braidwood, *Un antico villaggio agricolo in Turchia*. *Le scienze*, 1970, 22: 96-103.
- 5) Ph. Raven, R.F. Evert, S. Eichorn, *Biology of plants*. 4th d. Worth Publ. Inc, New York, 1986.

LA MALATTIA CELIACA UPDATE IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA

P. MARTINELLI* - U. MONTEMAGNO* - C. ZAMPELLA* - C. CIACCI**
G.E MAZZACCA **.

(*) *Istituto di Ginecologia ed Ostetricia - Università Federico II di Napoli.*

(**) *Cattedra di Gastroenterologia - Università Federico II di Napoli.*

Introduzione

Generalità

L'inquadramento nosografico della celiachia ha subito negli ultimi anni una notevole trasformazione. La più fine comprensione dei meccanismi etiopatogenetici e il miglioramento delle tecniche diagnostiche hanno infatti permesso l'identificazione di una vasta area di forme subcliniche che si discostano dalle forme classiche dell'infanzia.

Parlare di malattia celiaca oggi è come esplorare un "iceberg", in cui esiste una stragrande maggioranza di asi paucisintomatici o subclinici che sono misconosciuti, ed una quota molto più bassa di forme conclamate, di prevalente interesse pediatrico, che giungono invece all'osservazione ed alla diagnosi [1]. L'esistenza quindi di forme minori o latenti, accanto al classico concetto di "enteropatia da glutine", ha dato nuova linfa agli studi sull'argomento e, soprattutto, la scoperta di un coinvolgimento sempre più esteso di numerose sedi extraintestinali ha prodotto un approccio multidisciplinare nei confronti della materia.

Si è venuta così delineando una nuova fisionomia della malattia celiaca, che ha comportato una profonda revisione dei dati epidemiologici precedenti, i quali sicuramente sottostimavano l'entità e la diffusione del problema, ed una nuova valutazione prospettica in cui la celiachia viene vista come tra le più frequenti patologie da intolleranza alimentare.

L'interazione tra assetto genetico, risposta immune e fattori ambientali (esposizione alla gliadina ed alle prolamine, frazioni proteiche presenti nel glutine) viene visto oggi come il substrato indispensabile su cui viene a prodursi ed a manifestarsi la celiachia.

La malattia celiaca è una mancanza della tolleranza da parte dell'organismo nei confronti di antigeni della dieta rappresentati da frazioni proteiche presenti nei cereali: se nell'alimentazione di soggetti suscettibili sono presenti gliadina e prolamine, derivate da frumento, orzo, segale, avena, si verificano una serie di importanti modificazioni a livello della mucosa intestinale che portano alla

distruzione dei villi e, pertanto, della superficie assorbente, con tutte le ovvie conseguenze sul processo di digestione e assorbimento dei nutrienti. D'altra parte, l'alterato assetto immunologico rende molto più esteso e complesso il quadro clinico, mostrando il coinvolgimento di vari e numerosi organi ed apparati.

La mancanza della fisiologica tolleranza si esprime in una iper-risposta immunologica verso la gliadina. Questo aspetto sembra avere una base genetica: è stato da più autori confermato che i geni associati alla sensibilità al glutine sono situati sul cromosoma 6 nella regione dei geni di classe II del Complesso Maggiore di Istocompatibilità. L'aplotipo maggiormente associato alla malattia (90-95% dei pazienti) sembra essere il Dqw2 [2].

Dei fattori che sottendono la malattia, quello immunologico suscita certamente il più vivo interesse da parte del ginecologo per tutte le ripercussioni che può avere sulla fertilità e sulla gravidanza: queste condizioni sicuramente vengono compromesse dalla presenza di anticorpi, autoanticorpi o modificazioni dell'assetto immunitario, sia esso umorale che cellulo-mediato, che la celiachia riesce a produrre. Infatti, l'associazione tra intolleranza al glutine ed alcuni insuccessi riproduttivi non può non far riflettere sui meccanismi patogenetici immunitari della malattia celiaca e sulla simiglianza di alcune patologie specifiche della gravidanza che hanno ugualmente una patogenesi immunitaria. In particolare non può sfuggire il ruolo svolto dalla decidua nell'interazione immunitaria madre-feto, che fisiologicamente regola i meccanismi della tolleranza immunitaria dell'omoinnesto embrio-fetale

Cenni epidemiologici ed inquadramento clinico

Dai più recenti studi risulta che l'incidenza della malattia è di 1/300; i casi diagnosticati sarebbero invece 1/1000, mentre le diagnosi disattese 2/1000.

In Italia su una popolazione femminile di 23 milioni, circa 1/3 è in età riproduttiva; tra queste ci si attenderebbe una presenza di circa 27.000 donne celiache. Invece su un totale nazionale di 600.000 gravidanze/anno, il numero di potenziali gestanti celiache ammonterebbe a 2.000: tale è pertanto il numero di gravidanze esposte ai rischi di un outcome sfavorevole o a complicanze di vario tipo solo perché non è stata ancora effettuata la diagnosi di intolleranza al glutine. In Campania su 70/80.000 parti /anno, il numero atteso di intolleranti al glutine sarebbe 210-240. [3]

Questi dati vanno chiaramente interpretati alla luce degli effetti che la celiachia produce sulla 'riproduzione' e sulla 'gravidanza': è ormai dimostrato un aumento di incidenza di infertilità, di subfertilità, di minaccia d'aborto, aborto ricorrente, MEF, parto pretermine, IUGR, PROM, anemia sideropenica resistente alla terapia, basso peso alla nascita [4]. Alcuni Autori hanno anche dimostrato che diverse fasi della vita, come la gravidanza, il puerperio, traumi conseguenti

a grossi interventi chirurgici, possono comportarsi da cause scatenanti capaci di slantizzare una celiachia misconosciuta, o di riattivare una malattia celiaca già diagnosticata in precedenza ed in fase asintomatica [5,6].

Lo spettro di presentazioni cliniche della celiachia può essere suddiviso in:

- a) forma classica dei primi anni di vita;
- b) forme latenti e subcliniche prevalenti nell'età adulta.

La forma classica, di interesse pediatrico, si correde di un corteo sintomatologico spesso abbastanza imponente che vede il prevalere delle alterazioni intestinali: si va dalla diarrea cronica al vomito, dalla perdita di peso alla distrofia, dal pallore all'addome globoso, dall'anoressia ai sintomi carenziali.

Le nuove modalità di presentazione, invece, hanno fatto conferire alla celiachia l'appellativo di 'simulatrice', visto il gran numero di patologie che essa riesce a mimare ed il gran numero di sintomi che riesce a produrre; è molto più frequente l'interessamento extraintestinale. I sintomi in questi casi sono molti e di intensità variabile, rendendo ragione pertanto dei numerosi casi che restano, purtroppo, senza diagnosi. A livello del cavo orale è possibile la presenza di afte ricorrenti e di ipoplasia dello smalto dentario; la cute può essere coinvolta, e si può avere alopecia, dermatite erpetiforme; l'ipertransaminasemia e la steatosi sono segni di compromissione epatica; implicazioni endocrinologiche possono comportare ritardo puberale, bassa statura; artrite ed osteoporosi sono segni di coinvolgimento dell'apparato locomotore; è osservata associazione tra celiachia ed epilessia con calcificazioni cerebrali occipitali; l'interessamento intestinale produce diarrea, disturbi dispeptici, malassorbimento, astenia; da chiarire l'associazione con nefropatie ad IgA; segnalato un alto rischio di sviluppare linfomi non Hodgkin dell'intestino e tumori del tratto bocca-faringe-esofago [2,7].

Frequenti i problemi di ordine ostetrico-ginecologico, come anemia sideropenica resistente alla terapia marziale, ipoalbuminemia, deficit di folati, infertilità, amenorrea, minaccia d'aborto, aborto ricorrente, MEF, IUGR, parto pretermine, basso peso alla nascita, lattazione puerperale scarsa, natimortalità. [8,9]

Considerato che l'intolleranza si manifesta in epoche diverse e che negli ultimi vent'anni le manifestazioni cliniche più frequenti sono molto cambiate, la possibilità di effettuare diagnosi di celiachia dipende dalla capacità di indagine dell'osservatore: se si cercano solo le forme classiche con malassorbimento, è poco probabile che si possano identificare, oggi, la maggioranza dei celiaci.

La maggior parte dei casi di celiachia viene diagnosticata in età adulta, anche se è abbastanza frequente la diagnosi fatta nel bambino al di sotto dei cinque anni di età.

Materiali e metodi

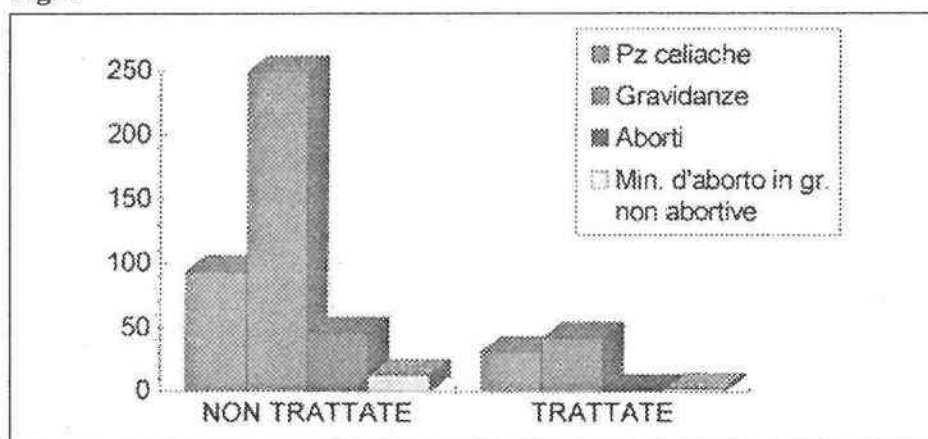
Abbiamo condotto uno studio retrospettivo sull'outcome in gravidanza su

125 pazienti celiache, allo scopo di dimostrare le correlazioni tra la malattia e gli eventi riproduttivi.

In questa osservazione, delle 125 pazienti 94 (75%) non erano trattate e 31 (25%) erano invece sotto trattamento. Si sono verificate 300 gravidanze, di cui 258 (86%) in pz non trattate, e 42 (14%) in pz trattate; di queste gravidanze, 47 hanno avuto esito abortivo, e cioè 46 (97.8%) in pz non trattate e 1 (2.2%) in pz trattate, con $p < 0.005$ [fig.1].

L'incidenza di aborto sul totale delle gravidanze risulta essere del 17.8% nelle pazienti fuori trattamento, e del 2.3% nelle pazienti correttamente trattate. Il rapporto minaccia d'aborto/ gravidanze non abortive è stato di 0.062 ± 0.0023 nelle pazienti non trattate, 0.050 ± 0.037 nelle pazienti in trattamento [tab.1].

Fig. 1



Tab. 1 - Celiachia e gravidanza (125 pazienti)

Variabile in osservazione	Non trattate	Sotto trattamento
N° di donne	94 (75%)	31 (25%)
N° di gravidanze	258 (86%)	42 (14%)
Aborti	46 (97.8%)	1 (2.2%)
Aborti/gravidanze (%)	17.8	2.3
Min. d'aborto / grav. non abortive	0.062 ± 0.002	0.050 ± 0.037

Discussione

I dati emersi dal nostro studio dimostrano chiaramente come vi sia un reale incremento della percentuale di minaccia d'aborto e di aborti tra la popolazione di donne celiache non trattate, rispetto al gruppo in trattamento (17.8% vs 2.3%):

in quest'ultimo gruppo, invece, il rischio è comparabile a quello della popolazione generale. Tali risultati si presentano in linea con quelli della letteratura sull'argomento. Un recente studio condotto da Scher e Mayberry nel Regno Unito ha mostrato alcuni dati interessanti che si riferiscono all'incidenza di infertilità, aborto e mortalità perinatale, età al menarca ed alla menopausa in pazienti con celiachia rispetto alla popolazione di controllo [10]. Più tardiva l'epoca del menarca (13,6 anni) rispetto ai controlli (12,7 anni); più precoce l'epoca della menopausa (47,6 anni rispetto a 50,1), risultandone così ridotto anche l'arco della vita riproduttiva di circa quattro anni; difficoltà nel concepimento; frequente aborto spontaneo (15% vs 6% prima della diagnosi; 7% vs 12% dopo diagnosi e trattamento); aumentata natimortalità.(vedi tab. 2)

Tab. 2

CONDIZIONE ANALIZZATA	I.G.	CONTROLLI
- età media al menarca	13.6	12.7
- età media alla menopausa	47.6	50.1
- N° totale nati vivi	120	161
- N° totale nati morti	7	1
- N° medio di figli	1.9 ± 0.9 SD	2.5 ± 1.2 SD
< diagnosi	1.4	1.8
> diagnosi-terapia	0.5 ± 0.9 SD	0.7 ± 1.2 SD
- aborti < diagnosi	15 %	6 %
- aborti > diagnosi	7 %	12 %

Digestion, 1994, 55, 4, 243-6

Una volta effettuata diagnosi di celiachia, il passo successivo ed inevitabile è l'adesione del paziente ad una dieta priva di glutine. Il protocollo di trattamento dietetico prevede l'esclusione sistematica, completa e scrupolosa di frumento, segale, orzo, avena e di tutti quei prodotti derivati che contengono gliadina e prolamine. Possono invece tranquillamente essere consumati il riso ed il mais. Ovviamente si presuppone il trattamento di tutte quelle alterazioni che possano rappresentarsi come urgenti al momento della diagnosi.

Le difficoltà all'aderire ai nuovi criteri alimentari sono soprattutto dettate dalla ubiquitarietà dei derivati del frumento, e quindi dalla necessità di abolire dai propri pasti gran parte dei prodotti del commercio, dalla fatica ad adattarsi ai nuovi sapori e dalla minore variabilità del panorama gastronomico.

Un'insidia alla corretta esecuzione della dieta è rappresentata, talvolta, dalla

incompletezza delle etichette circa gli ingredienti degli alimenti e dalle piccole quantità di glutine che pertanto passano inosservate; talvolta, dai lievi 'strappi alla regola' che sembrano tranquillizzare il paziente, ma solo perché non producono danni immediati.

Il celiaco osservante una dieta corretta non può in alcun modo ritenersi diverso dagli altri soggetti nell'ambito della popolazione generale. Il dato più interessante è rappresentato dal fatto che il solo trattamento dietetico, purché scrupoloso, in un paziente con intolleranza al glutine, rappresenta un valido presidio per modificare la storia naturale della malattia permettendo di riallineare i propri rischi a quelli della popolazione generale.

Il celiaco non a dieta, o magari non diagnosticato, ha invece un rischio significativamente aumentato di sviluppare patologie ostetrico-ginecologiche e neoplasie: questo risulta particolarmente evidente quando ci si riferisce ai tumori di bocca-faringe-esofago o, ed in maniera ancora più chiara, quando si parla dei Linfomi Non Hodgkin dell'intestino, per i quali il soggetto celiaco sembra avere un rischio aumentato di ben 70 volte.

Degna di nota sembra essere la presenza in circolo, nel paziente intollerante al glutine, di anticorpi 'antiendomio' (IgA AEA o IgA EMA). Gli anticorpi AEA sono autoanticorpi di classe IgA che cross-reagiscono con i componenti simil-reticolinici associati alla muscolatura liscia sottoepiteliale del tratto gastrointestinale, e rappresentano anche un marker molto sensibile e molto specifico del danno mucosale prodotto dal glutine: come tali trovano valido impiego anche in fase diagnostica. E' stato osservato che il cordone ombelicale umano è ricco di determinanti antigenici che rappresentano altrettanti target per questi anticorpi. Tale ritrovamento risulta essere di non poca importanza: in primo luogo ha consentito di migliorare la specificità e la sensibilità diagnostica delle IgA EMA quando, per la loro ricerca in laboratorio, si usano, come substrato, fibrocellule muscolari lisce di cordone ombelicale umano al posto dello strato muscolare di esofago di scimmia [11,12]; in secondo luogo risulta facile intuire quali implicazioni cliniche e prognostiche possano scaturirne, quando questi anticorpi si ritrovano in una donna in gravidanza.

I dati della letteratura, quindi, unitamente alla nostra esperienza preliminare, spingono a considerare gli insuccessi riproduttivi, unitamente al menarca tardivo, le anemie sideropeniche non responders, gli aborti, come dei markers, dei segnali di allarme che debbono spingerci a ricercare l'eventuale presenza di intolleranza al glutine. Tutto questo induce a ritenere estremamente interessante l'attuazione di ampi programmi di screening per individuare i soggetti asintomatici o paucisintomatici sia per impedire che la malattia celiaca evolva verso le forme di compromissione sistemica dell'organismo, sia perché appare evidente che la sola attuazione della terapia dietetica può già di per sé portare alla risoluzione spontanea dei medesimi problemi riproduttivi.

Conclusioni

Indubbiamente sono stati fatti notevoli passi avanti nella comprensione delle differenti fasi attraverso cui la malattia progredisce, e nella definizione dell'intero spettro delle manifestazioni cliniche della malattia celiaca, ciò grazie anche al sempre maggiore ricorso a test non invasivi più specifici e sensibili; di sicuro la comprensione dei più fini meccanismi patogenetici porterà in futuro a definire nuovi approcci terapeutici, di sicuro tesi a stimolare lo sviluppo della tolleranza negli individui intolleranti.

Per adesso è necessario perseguire alcuni obiettivi più immediati:

- identificare i soggetti sensibili al glutine onde migliorarne la prognosi;
- promuovere una sana informazione sull'argomento;
- auspicare una maggiore diffusione dei prodotti senza glutine ed una più seria documentazione degli ingredienti o degli additivi dei prodotti generici del commercio;
- diffondere la cultura che esiste tuttora la possibilità di modificare il decorso della 'malattia' con una dieta scrupolosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Catassi C; Ratsch I-M; Fabiani E. et al. *Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg*. The Lancet vol 343, January 22, 1994, 200-203
2. Troncone R; Auricchio S. *La malattia celiaca: nuovi aspetti patogenetici e clinici*. Prospettive in Pediatria 23, 1993, 219-227
3. Greco L. *Dagli Assiri Babilonesi al DQW2: la conquista del grano*. 1-15
4. Roget L; Peresse JF; Opoix E; Keddari E; *Maladie coeliaque et grossesse*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 21, 1992, 79-81
5. Puzner R; Rothman P; Schwartz E; Neumann G; Farfel Z; *Acute onset of C.D.. in the Puerperium*. Am J of Gastroenterology vol 87, N.8, 1992, 1037-1039
6. Erdozain JC; Martin de Argila C; Cerezo E; Lizasoain J; Presa M; *Adult Celiac Disease: Reactivation During Pregnancy and Puerperium*. Am J of Gastroenterology vol 88, N.7, 1993, 1139-40
7. Cliona O'Farrelly. *The spectrum of gluten sensitive disease*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology vol 3 N°2, 1991, 129-135
8. Corazza GR; Frisoni M; Treggiari EA. et al. *Subclinical Celiac Sprue (Increasing occurrence and clues to its Diagnosis)*. J Clin Gastroenterol 16(1), 1993, 16-21
9. Goggins M; Kelleher D. *C.D. and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract*. Am J of Gastroenterology vol 89, N. 8, 1994, S2-S17
10. Sher KS; Mayberry JF; *Female fertility, Obstetric and Gynaecological history in C.D.* Digestion 55(4), 1994, 243-246
11. Landiser B; Rossipal E; Pittschieler K. *Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method*. Gut, 35, 1994, 776-778
12. Cataldo F; Trippiedi MA; Marino V; Maltese I. et al. *Anticorpi antiendomiso ed anticorpi antigliadina nella diagnosi e nel follow-up della malattia celiaca*. Minerva Ped. 45, 1993, 29-33

COMUNICAZIONI

LE INDICAZIONI ALLA NUTRIZIONE PARENTERALE TOTALE IN PEDIATRIA.
ESPERIENZA DEL SERVIZIO DI FARMACIA, AZIENDA OSPEDALIERA G.SALESI

V. Moretti, G. Casale, A. Pompilio, M. Pugnali

Servizio di Farmacia, Azienda G. Salesi, 60123-Ancona

La Nutrizione Parenterale Totale (N.P.T.) costituisce un'opportunità terapeutica di sicuro vantaggio per la risoluzione o per il miglioramento clinico e la riduzione dei tempi di guarigione di una gran numero di patologie o di condizioni cliniche in cui è impedito, controindicato o insufficiente l'apporto nutritivo per via enterale (1).

Il Servizio centralizzato di N.P.T. operante presso il Servizio di Farmacia dell'Ospedale G. Salesi, ha raccolto l'esperienza di Farmacisti e Medici "pionieri" della N.P.T. in pediatria, attivata presso l'Ospedale dei Bambini fin dal 1975.

Attualmente le indicazioni più spesso riscontrate in campo pediatrico riguardano:

- * neonati prematuri
- * coma traumatico
- * neoplasie
- * chirurgia addominale maggiore
- * malformazioni congenite
- * ileo paralitico e sindrome da intestino corto
- * morbo di Crohn - colite ulcerosa
- * altre (gastroenteriti acute con diarrea profusa,

periodo post-operatorio, anoressia nervosa, sepsi, ustioni, ecc.)

In particolare va osservato che la grande variabilità delle condizioni cliniche e soprattutto dell'età dei pazienti, comporta una accentuata flessibilità delle formulazioni per l'allestimento della N.P.T., in considerazione anche della spiccata variabilità dei fabbisogni calorici e di elettroliti (2). Tali condizioni obbligano ad una formulazione della N.P.T. personalizzata e modificabile giornalmente sulla stregua dei parametri ematochimici e clinici (3).

Note bibliografiche:

- 1- E. Galli, "Alimentazione parenterale ed enterale", Masson, III ed., Milano, 1993;
- 2- P. Durand, P. Cornaglia Ferraris, "Farmaci e bambino", Ambrosiana, Milano, 1993;
- 3- C. Matuchansky, B. Messing, K.N. Jeejeebhoy, P. Beau, M. Bellah, J.P. Allard, Lancet, 10, pp.105-109, 1993.

CERRATO S. PERRICONE C? CIOFFI C?^MOZZILLO S.^
VENDEMMIA S. ^^

OSPEDALE PAUSILIPON NAPOLI Chirurgia Ped.

^^OSPEDALE MOSCATI AVERSA NEONATOLOGIA.

^OSPEDALE PAUSILIPON Centro Trasfusionale.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE ATIPICHE IN CHIRURGIA PEDIATRICA.

Il successo di ogni procedimento chirurgico dipende anche dall'integrità dei meccanismi emostatici. Specie in chirurgia pediatrica ciò è fondamentale altrimenti, anche la chirurgia minore può essere accompagnata da un episodio emorragico, difficilmente dominabile, se esistono alterazioni dei meccanismi fisiologici dell'emostasi. Allo stato attuale, con l'avvento ed il perfezionamento delle varie metodiche di studio dell'emostasi, si è avuto un importante progresso, sia sotto il profilo terapeutico che diagnostico, anche per quelle alterazioni del sistema emocoagulativo piuttosto rare. Nei bambini, infatti, solitamente non si hanno segni evidenti e sicuri di alterazioni del sistema emocoagulativo, per cui affezioni silenti non vengono messe in evidenza con le numerose indagini di laboratorio. Da uno studio scaturito dalla collaborazione della sezione malattie della coagulazione e della chirurgia pediatrica dell'ospedale "Pausilipon" su pazienti ricoverati presso la divisione di chirurgia pediatrica, che dovevano essere sottoposti ad intervento chirurgico e che non avevano mai presentato prima alcun segno di alterazione del sistema emocoagulativo è emersa la necessità di eseguire tests di secondo livello anche in caso di variazioni patologiche dei tests di primo livello.

TABELLA 1

TESTS	VALORI NORMALI	POSSIBILI CAUSE
1 Conta piastrine	150.-350.000/mmc	Trombocitemia
2 Tempo di sanguinamento	0-8 minuti	Trombocitemia
3 Tempo di protrombina	11-13 secondi	Deficit fattori II, V, VII,X Deficit vit. K Anticoagulanti orali Inibitori fattori II, V, VII,X
4 Tempo di tromboplastina parziale	25-33 secondi	Deficit fattori II, V, VII, IX, X, XI, XII, precallcreina, chinogeno ad alto peso molecolare Grave deficit di vit. K Anticoagulanti orali, eparina. Coagulazione Intravasale Disseminata (CID) Malattia epatica Anticorpi contro i fattori della coagulazione Inibizione coagulazione da LES Asparaginasi
5 Tempo di trombina	13-20 secondi	Ipfibrinogemia Disfibrinogenemia Eparina Antitrombine patologiche Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina

MATERIALI E METODI

Nel biennio 1990-94 sono stati screenati 2628 bambini di ambo i sessi, di età compresa tra i 1 e 10 anni, ricoverati nel reparto di chirurgia dell'ospedale Pausilipon di Napoli. Tutti presentavano anamnesi negativa per eventi emorragici. In tutti sono state eseguite le indagini di primo livello, conta piastrine, tempo di sanguinamento (secondo Ivy), PT, PTT, fibrinogeno. Questi esami preliminari permettevano di valutare sia la fase vasopiastrinica che quella emocoagulativa. Tutti i pazienti che presentavano variazioni, anche minime dei valori normali venivano sottoposti ad ulteriori indagini di 2° livello secondo lo schema che noi abitualmente usiamo.

TABELLA 2

TEST ALTERATO	2° LIVELLO D'INDAGINE
Conta Piastrine	Anticorpi antiplastrine
Conta Piastrine	Aggregazione piastrinica
Test di Ivy	Dosaggio GP piastriniche con citofluorografia
FT	Dosaggio dei fattori VII-V.
APTT	Dosaggio degli inibitori
PT	Dosaggio dei fattori VIII-IX-XI.
APTT	Dosaggio degli inibitori
PT	Dosaggio V-X
APTT	
Tempo di trombina	Dosaggio funzionale e immunologico del fibrinogeno

Venivano, inoltre, eseguite l'aggregazione piastrinica secondo Born, e la determinazione delle proteine di membrana delle piastrine, con l'analisi al citofluorimetro, se vi era sospetto di piastrinopatia.

RISULTATI

I dati ottenuti hanno messo in evidenza patologie emocoagulative e di varia natura. In 85 soggetti, risultati patologici, sono state riscontrate le seguenti variazioni:

- 1) 3 portatori di difetto a glicoproteine di membrana (GLANZMAN)
- 2) 2 casi di trombocitemia (≤ 750.000 piastrine/mm³)
- 3) 9 casi di carenza di fattore V
- 4) 71 casi di carenza di fattore VII

In tutti i casi di deficit di fattore VII l'attività era inferiore al 50% e nei pazienti con attività inferiore al 30% è stato somministrato fattore VII concentrato.

MANAGEMENT

Tutti i soggetti che presentavano carenza di fattore VII sono stati sottoposti ad ulteriori indagini al fine di poter diagnosticare se la carenza fosse congenita o acquisita.

In questa seconda eventualità, qualora il test di correzione sia risultato negativo è stato sufficiente, per poter tornare a valori normali, la somministrazione di vit. K.

Negli altri casi, nei quali la carenza risultava inferiore al 25%, si è resa necessaria la somministrazione di fattore VII (PROVERTIN),

la cui somministrazione era legata alla necessità dell'aumento del fattore secondo la formula suggerita dalla casa produttrice.

CONCLUSIONI:

I nostri dati suggeriscono che è necessario nei soggetti apparentemente sani, che dovessero presentare anche minime variazioni del range della normalità dei tests emocoagulativi, eseguire le indagini suppletive di 2° livello, come riportato nella tabella 2. Questa condotta consente al chirurgo di evitare complicanze emorragiche nel post-operatorio, eseguendo, come è nostra abitudine, preventivamente, terapia sostitutiva con fattore VII.

EFFETTI COLLATERALI DELLE VACCINAZIONI ANTIPOLIOMIELITICA ORALE SABIN E ANTIDIFTOTETANICA: RISULTATI SU 2924 DOSI.

BACCIARDI M.* ; TURLINI M. **

* PEDIATRA DI BASE AZIENDA U.S.L. N°11 - EMPOLI (FI)

** U.O. PEDIATRIA AZIENDA U.S.L. N°11 - EMPOLI (FI).

Introduzione: in questo studio abbiamo voluto rilevare gli effetti collaterali delle vaccinazioni antipoliomielitica orale Sabin e della vaccinazione antidiftotetanicca e di confrontare i dati ottenuti con quelli della letteratura. Materiali e metodi: sono state valutate complessivamente 2.924 dosi di vaccino (1.462 per ciascuno dei due tipi di vaccinazione); il vaccino antipoliomielitico è rappresentato dal vaccino trivalente orale Sabin costituito da virus vivi attenuati tipo 1, 2 e 3, mentre il vaccino antidiftotetanicco è costituito dalle due anatossine difterica e tetanica mescolate, entrambe purificate a mezzo di precipitazioni saline e di ultrafiltrazione ed infine adsorbite ad idrossido di alluminio come adiuvante. Lo studio comprende le vaccinazioni effettuate in un periodo di 5 anni (1987-1991), fino a quando non è stata introdotta la vaccinazione antiapatite B. I bambini sono stati vaccinati presso il distretto socio-sanitario del comune di residenza seguendo le schedule vaccinali raccomandate; prima della vaccinazione i bambini sono stati visitati dal medico vaccinatore. I genitori sono stati informati a grandi linee sui possibili effetti collaterali delle vaccinazioni ed invitati a mettersi in contatto con il pediatra alla comparsa di sintomi entro 48 ore dalla vaccinazione. I sintomi quindi sono stati valutati ed annotati.

Risultati: essi sono riportati in maniera particolareggiata nelle tabelle 1, 2 e 3. Non sono stati segnalati come effetti collaterali la sonnolenza e l'irritabilità, che vengono invece riportati da un autorevole studio di Cody C.L., perchè a nostro parere troppo soggettivi e di difficile valutazione. Inoltre sottolineiamo che l'incidenza del vomito e dell'inappetenza è stata ripartita in misura uguale fra i due tipi di vaccinazione: infatti ambedue li possono provocare e quindi, data la contemporaneità della somministrazione, risulta impossibile attribuirli all'uno o all'altro tipo. Conclusioni: Come riferimento di letteratura abbiamo preso lo studio su menzionato di Cody per quel che riguarda la vaccinazione antidiftotetanicca e i dati riportati da Pontecorvo M. in "Vaccini, sieri, immunoglobuline" per il vaccino antipoliomielitico. I dati non differiscono in modo statisticamente significativo da quelli della letteratura. Da segnalare per il vaccino antidiftotetanicco l'incremento degli effetti collaterali locali con l'aumentare delle dosi effettuate dovuto a reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato. Quindi concludiamo che le vaccinazioni antipoliomielitica ed antidiftotetanicca sono ben tollerate dalla popolazione infantile e rappresentano una pratica importantissima nella prevenzione delle malattie naturali con protezione dalle complicazioni ad esse correlate. Si auspica infine che gli organi competenti rendano obbligatorie anche altre vaccinazioni come quelle antipertosse, antimorbillosa, antiparotite epidemica e antirosolia affinchè si possano debellare queste malattie che possono determinare danni gravi e permanenti alla salute dei bambini nella consapevolezza che senza l'obbligatorietà non riusciremo mai a raggiungere questo fine.

BIBLIOGRAFIA.

- 1) CODY C.L. ET AL. : " NATURE AND RATES OF ADVERSE REACTIONS ASSOCIATED WITH DTP AND DT IMMUNIZATIONS IN INFANTS AND CHILDREN " J. PEDIATRICS, 68, 650, 1981.
- 2) PONTECORVO M.: " VACCINI, SIERI, IMMUNOGLOBULINE " 1985.

EFFETTI COLLATERALI DELLE VACCINAZIONI ANTIPOLIOMIELITICA ORALE SABIN
E ANTIDIFTOTETANICA: RISULTATI SU 2924 DOSI.

BACCIARDI M.* ; TURINI M. **

* PEDIATRA DI BASE AZIENDA U.S.L. N°11 - EMPOLI (FI)

** U.O. PEDIATRIA AZIENDA U.S.L. N°11 - EMPOLI (FI).

TABELLA 1

VACC. ANTIPOLIO	%
Diarrea	5,4
Inappetenza	6
Vomito	1,6
TOTALE	13

TABELLA 2

VACCINAZIONE ANTIDIFTOTETANICA	
REAZIONI	%
LOCALI	
arrossamento	7,3
edema	7,3
GENERALI	
febbre fra 37,5°C e 39°C	8,3
febbre > 39°C	0,4
vomito	1,6
inappetenza	6
planto prolungato	0,2

TABELLA 3

VACCINAZIONE ANTIDIFTOTETANICA		
DOSE	REAZIONI LOCALI %	REAZIONI GENERALI %
1°	0,7	3,8
2°	2,9	4,2
3°	3,2	4,3
Booster	7,8	4,2
TOTALE	14,6	16,5

DISCITE INTERVERTEBRALE : UNA PATOLOGIA SPESSE MISCONOSCIUTA

T. RICCI - A.M. CASCIATI - G. BAROCCI

DIVISIONE PEDIATRICA FANO (PRIMARIO : TULLIO RICCI)

La discite è un processo infiammatorio acuto dello spazio del disco intervertebrale che di solito colpisce la prima infanzia e la prima fanciullezza. Risultano maggiormente colpiti gli spazi lombari superiori e toracici inferiori. E' una flogosi relativamente benigna in quanto di solito non vi è nessun coinvolgimento osseo vertebrale primitivo. L'eziologia è spesso spiegata da una infezione batterica acuta del disco, può essere comunque dovuta ad una infezione virale o ad un processo infiammatorio sconosciuto. I bambini che ne sono colpiti diventano irritabili, rifiutano di sedersi, di camminare o di rimanere in posizione eretta ed assumono una esagerata postura lordotica lombare con impossibilità alla flessione anteriore. Il segno di Gowers è spesso positivo. La febbre non sempre è presente così come anche l'elevazione degli indici di flogosi. I sintomi durano in genere per un periodo inferiore a dieci giorni. Non vi sono deficit neurologici. Gli esami strumentali di regola danno esito negativo (Rx, TAC, scintigrafia, EEG). Problemi di diagnosi differenziale vanno posti con affezioni del S.N.C. e periferico, con affezioni muscolari, con infezioni ossee (osteomielite, spondilite t.b.c., coxite, etc.), neoplasie, traumi. La terapia si basa sul riposo a letto (raramente occorre la immobilizzazione con busto gessato), antiinfiammatori non steroidei. Antibiotico terapia nei casi con eziologia batterica. Segnaliamo tre casi clinici uno di sesso femminile e due di sesso maschile rispettivamente di 14 mesi, 3 anni e 8 anni e mezzo venuti alla nostra osservazione. In tutti i casi la sintomatologia non si è discostata da quella sopra esposta. Nel 1° caso si è avuta febbre per 5 giorni, aumento della VES (67), modesta leucocitosi (13.600) con neutrofilia (66%), iperalfa 2 (17,4%); negli altri due casi, invece, solo un modesto isolato rialzo termico domiciliare con normalità degli indici di flogosi. In tutti e tre i casi sono risultati negativi gli altri accertamenti eseguiti, comprese le ricerche virologiche, il fundus oculi, gli esami strumentali (Rx rachide, Rx torace, EEG, TAC, scintigrafia). Da segnalare nel terzo caso una concomitante paralisi periferica del n. facciale di sinistra. Il trattamento è consistito nel riposo a letto, somministrazione di antiinfiammatori non steroidei e, limitatamente al primo caso, antibiotico terapia. La remissione della sintomatologia più prolungata nel primo caso clinico (10 giorni circa) è stata, invece, inferiore negli altri due casi dimessi completamente guariti rispettivamente in sesta ed in settima giornata di degenza.

LA TUTELA DEL BAMBINO MALTRATTATO: INTERVENTO INTEGRATO FRA
CONSULTORIO PEDIATRICO E SERVIZIO PER LA TUTELA DEI MINORI

Miola F. (+) - Piccini V. (++)

+ Psicoterapeuta familiare - Azienda USSI. Ambito 35 - Magenta (MI)

++ Pediatra consultoriale

Vengono riferite le modalità operative di intervento relative ad un progetto di tutela dei minori previsto dal piano socio-assistenziale dell'Azienda USSI Ambito 35 di Magenta (MI). Tali modalità - che prevedono una completa integrazione fra operatori psico sociali, servizi di base, reparto ospedaliero e magistrato - hanno permesso di elaborare un processo di protezione e presa in carico sia del minore maltrattato che della sua famiglia, caratterizzato principalmente da precocità e coordinazione negli interventi. Viene richiamata in particolare l'attenzione sull'importanza della costante integrazione fra l'Unità operativa minori, l'Unità di terapia familiare del Servizio sociale e la Divisione di Pediatria dell'Ospedale, dalla quale dipende il Consultorio di Adolescentologia dell'USSI di Magenta. Da questa stretta collaborazione interdisciplinare è scaturita la possibilità di una presa in carico di minori e famiglie "ad alto rischio" sociale, basata sulla particolare attenzione verso i segnali di allarme presentati dai bambini, colti anche durante il periodo della loro ospedalizzazione. Si è potuto in tal modo interrompere, in numerose situazioni, il circolo vizioso che tanto spesso sfocia nel dramma dell'abuso c/o del maltrattamento.

Viene presentata la casistica relativa all'attività svolta dal gennaio 1991 al gennaio 1995.

RISULTATI DEGLI INTERVENTI DI MEDICINA PREVENTIVA SCOLASTICA.

Maddaloni D, Grassi R, Bolzonetti P, De Ales A, Corbo R, Carletti R, Paolucci P, Pellei R, Lombardi M.

Dipartimento Materno-Infantile. Azienda Sanitaria Locale n°6 Fabriano (AN)

Il Dipartimento Materno-Infantile della A.S.L n°6 di Fabriano (AN) ha operato interventi di medicina preventiva scolastica per l'anno '94-'95 sia nell'ambito delle scuole materne che in quello delle scuole medie inferiori.

Presso le scuole materne sono stati eseguiti interventi di Prevenzione delle malattie dell'età evolutiva. Nei 31 accessi scolastici sono stati visitati 207 bambini per ognuno dei quali si è svolto un colloquio con i genitori, è stata compilata una cartella clinica, sono state controllate le vaccinazioni effettuate, è stata eseguita una visita medica con rilevazione di dati antropometrici e sono stati effettuati interventi atti alla prevenzione della carie e delle patologie allergiche nonché dei difetti di vista e di deambulazione. Nell'ambito degli interventi di medicina preventiva rivolta a tutti i ragazzi che nell'anno scolastico 1994-1995 frequentavano la 1ª classe delle Scuole Medie Inferiori invece, l'intervento è stato volto alla rilevazione di paramorfismi scheletrici, scoliosi, obesità e patologie della pubertà.

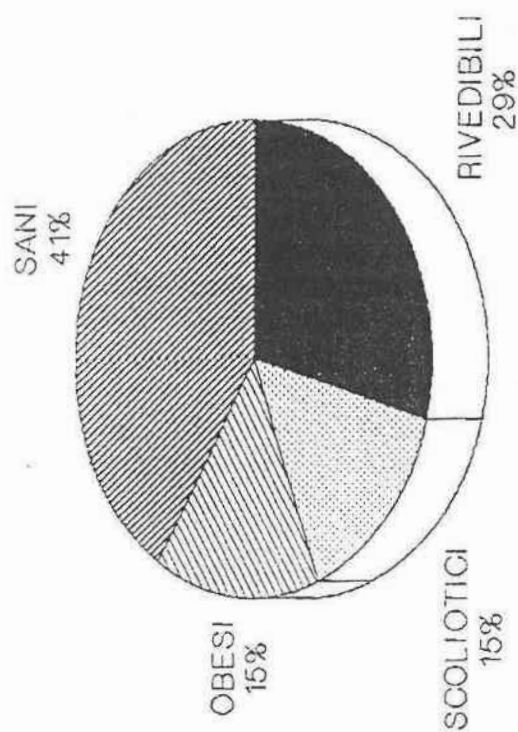
Globalmente sono stati controllati 486 alunni.

Dei 486 visitati ed attentamente controllati, 200 sono risultati nella norma e dunque sani per i parametri considerati (paramorfismi scheletrici ed obesità), rappresentando il 41% del totale; 142 sono stati considerati "rivedibili" in occasione della visita scolastica del prossimo anno rappresentando il 29% del totale e 144 sono risultati patologici per i parametri considerati rappresentando il 30% del totale dei bambini controllati.

In particolare, dei 144 patologici, 72 risultavano affetti da scoliosi (15% del totale) e 72 da obesità (15% del totale dei bambini controllati) ed in condizioni tali da meritare un controllo specialistico di secondo livello.

I risultati sono ben visibili nella tabella allegata.

A.S.L. n 6 MEDICINA PREVENTIVA SCOLASTICA
TASSO DI OBESITA' E SCOLIOSI



TASSO % BAMBINI VISITATI

Una banale colica addominale

B.Guida° A.d'Amore° M.Sergi°° S.Vendemmia°°° C.Cioffi°°°

°Serv.di Radiologia Ospedale"G.Moscatti",Aversa (Primario Dr.A.d'Amore).

°°Rep.di Chirurgia d'Urgenza Ospedale"G.moscatti",Aversa (Primario Dr.M.Sergi).

°°°Rep.di Neonatologia Ospedale"G.Moscatti",Aversa (Resp. Dr.S.Vendemmia).

In data 20.1.95 giunge in P.S. del nostro Ospedale T.M. ragazza di 11 anni, lamentando dolore in sede ipogastrica ed in fossa iliaca dx, sintomo comparso già da qualche settimana; non vengono riferiti altri sintomi ascrivibili a patologie addominali quali stipsi, diarrea, vomito nè rialzo della temperatura corporea. Si ricovera presso il Reparto di Pediatria.

Vengono eseguiti: prelievo per es.ematochimici di routine, ECG, Rx del torace ed Rx diretto dell'addome. Quest'ultimo, eseguito in clino ed ortostatismo, non evidenzia anomalie della distribuzione del gas intestinale, nè segni di ostruzione o di pneumoperitoneo. Nello scavo pelvico, in sede mediana, si apprezzano alcune immagini radio-opache, addossate le une alle altre, riferibili a multipli abbozzi dentari. (foto n° 1).

Gli esami di laboratorio, l'ECG e l'esame Rx del torace risultano negativi. L'indagine ecotomografica della pelvi, eseguita nelle ore successive, dimostra la presenza di versamento liquido libero in sede para-vescicale e nello sfondato

retto-uterino. In sede para-retro-uterina si apprezza una formazione ovalare, a pareti nette e regolari, con diametro max. di 8cm. ad ecostruttura solida, di tipo iso-iperecogeno, nella quale appaiono inclusi "spot" iperecogeni, con tenue cono d'ombra posteriore. Tale formazione sposta in avanti ed in alto l'immagine uterina, senza segni di infiltrazione d'organo. L'utero appare a conformazione tipicamente infantile con netta prevalenza del collo sul corpo, ad ecostruttura rispettata. Gli annessi non risultano esplorabili.

L'integrazione dell'indagine ecotomografica con l'esame Rx diretto dello scavo pelvico lascia quindi propendere verso la diagnosi di una patologia disembrigenetica focale di aspetto non infiltrante (teratoma cistico o cisti dermoide).

Si dispone per una TC addomino-pelvica presso altra struttura (nel nostro Ospedale non disponiamo di tale apparecchiatura).

Nel corso della serata la paziente lamenta una riacutizzazione della sintomatologia dolorosa addominale; l'esame clinico fa rilevare una spiccata resistenza parietale. Si decide quindi per l'intervento chirurgico d'urgenza.

Il reperto macroscopico operatorio e l'esame istopatologico hanno confermato pienamente il sospetto diagnostico strumentale e clinico (foto 2) La paziente è stata dimessa dopo qualche giorno; attualmente gode ottima salute.



FOTO Nº I

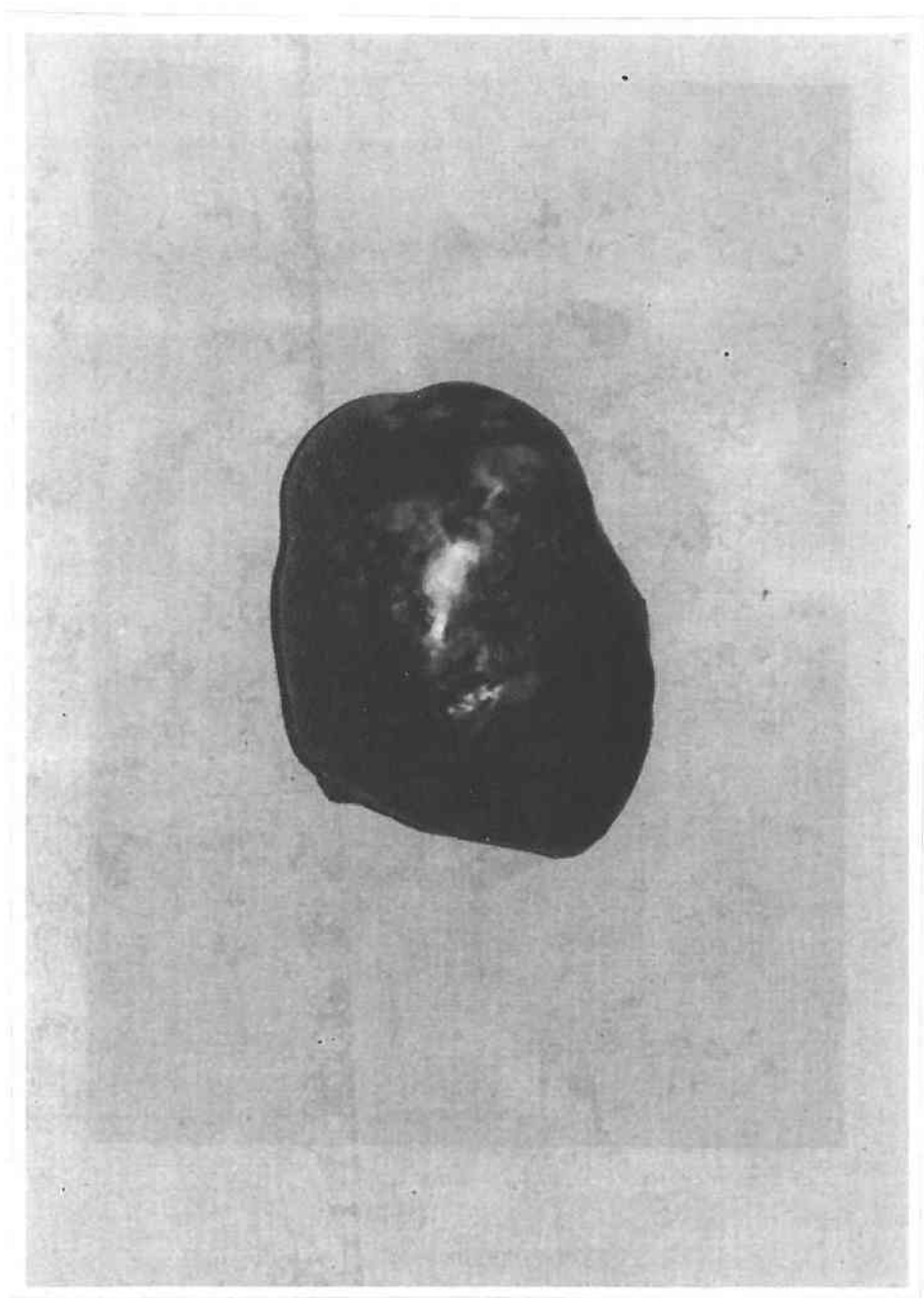


FOTO N° 2

FALSO ADDOME CHIRURGICO

CERRATO S. PRATO M. CIOFFI C. ^ VENDEMMIA S. ^

COLELLA A. ^ AMATO A. E. ^ ^

Osp. Pausilipon Napoli Chirurgia Pediatrica .

^ Osp. Moscati Aversa Neonatologia.

^^ Osp. Moscati Aversa Radiologia.

Apley nel suo libro "the child with abdominal pains" notò che molto spesso il dolore addominale non era conseguenza di cause organiche ma, anzi, il più delle volte era dovuto a cause extra-addominali, ed in una gran parte dei casi non se ne riusciva ad individuare la causa, ciò ha indotto spesso ad un nihilismo diagnostico o quanto meno a diagnosi di comodo che però non risolvono la situazione algica, determinando solo un indebito ritardo diagnostico. A questo punto ci è parso utile riferire di una causa di falso dolore addominale ricorrente che non abbiamo vista citata in alcuno degli studi sull'argomento: il dismorfismo e l'asimmetria delle articolazioni D12 - L1.

In questo tratto di transizione e specialmente al passaggio della dodicesima dorsale alla prima lombare sono dimostrabili nelle articolazioni apofisarie frequenti asimmetrie e dismorfismi.

Nel tratto dorsale è massima la vicinanza delle radici posteriori e dei gangli spinali alle interlinee apofisarie. Di conseguenza le formazioni nervose si trovano più facilmente coinvolte nei disturbi circolatori e trofici dell'area adiacente all'articolazione affetta. Ne deriva, quindi, una reazione infiammatoria della membrana sinoviale e della capsula artrodiale, la condizione irritativa si fa sentire sulla radice e specialmente sulla posizione gangliare della stessa. I primi dati di rilievo per riconoscere un'addominalgia radicolare si possono già raccogliere, nella maggioranza dei casi, con l'anamnesi. Il paziente riferirà che il dolore è aggravato da tutte quelle condizioni che accrescono la funzione endorachidea.

L'esame, poi, della regione dorsale permette di raccogliere i segni rivelatori della sofferenza radicolare curvatura antalgica, per altro incostante, della colonna può essere un segno indicativo, o ancora una scoliosi. Nella più comune neuralgia radicolare D12, molto frequente a destra, il dolore si manifesta nel quadrante inferiore destro dell'addome e l'esaminatore può essere indotto a diagnosticare una malattia chirurgica dell'addome.

Ci è parso, quindi, utile richiamare l'attenzione sulle cause extra addominali del dolore, che sono meno rare di quanto possa pensare ed incoraggiare un approccio decisamente conservativo nelle indagini diagnostiche, pianificando un approccio logico alla diagnosi ed alla terapia, contribuendo, in tal modo, a raggiungere un risultato positivo per il paziente ed il curante.

Patologie associate alla malattia celiaca: Un caso di poliendocrinopatia e celiachia

R. Gagliardini, A. Rosini, M. Jorini, G. Caramia
Divisione di Pediatria. Azienda Ospedaliera "G. Salesi"-Ancona

Le modalità di presentazione della malattia celiaca variano in maniera considerevole e dipendono molto dall'età di presentazione. La manifestazione classica tipica dei bambini che vengono alla diagnosi nei primi due anni di vita è caratterizzata dalla prevalenza dei sintomi intestinali. Ciononostante, la maggiore attenzione clinica verso una possibile diagnosi di malattia celiaca, l'introduzione nella pratica di efficaci tests di screening quali il dosaggio degli AGA e degli Ab Anti endomisio (EMA) e l'uso più frequente della biopsia intestinale, hanno contribuito all'identificazione di nuove modalità di presentazione della malattia. Queste sono più frequenti nella seconda infanzia ed in età adulta (forme tardive) e sono caratterizzate da un più frequente interessamento di sedi extraintestinali (atipiche) (v. Tab.1).

FORME ATIPICHE EXTRAINTESTINALI

Bassa statura
Ritardo puberale
Turbe comportamentali
Anemia sideropenica
Ipoplasia smalto dentario
Afte ricorrenti
Amenorrea
Aborti ripetuti
Osteoporosi
Infertilità

Tab.1

Esistono poi forme cosiddette latenti (pre-celiachia o celiachia potenziale) e forme silenti. Le prime sono caratterizzate dall'assenza di sintomatologia clinica e di danno mucoso e dalla presenza di tipiche caratteristiche genetiche, immunologiche, e tissutali. Le seconde presentano mucosa atrofica con assenza di sintomatologia clinica e sono di possibile riscontro nello screening della popolazione generale e tra i familiari di primo grado di pazienti celiaci (circa il 10%).

Dobbiamo infine segnalare come le indagini di laboratorio, la biopsia intestinale, e le nuove conoscenze sulla patogenesi della malattia hanno portato anche alla identificazione di sempre nuove associazioni tra malattia celiaca e altre patologie.

(v. Tb.2)

PATOLOGIE ASSOCIATE ALLA CELIACHIA

MALATTIE IMMUNOLOGICHE

Diabete mellito
Tiroide: Tiroiditi ed ipertiroidismo
Morbo di Addison
Pericarditi ricorrenti
Miastenia grave
Porpora trombocitopenica
Vasculiti con crioglobulinemia
Anemia emolitica autoimmune
Cirrosi biliare
Epatite cronica
Connettiviti
Sindrome di Sjogren
Malattie infiammatorie intestinali
Nefropatia ad IgA
Atopia
Intolleranza alle proteine del latte vaccino

MALATTIE NEUROLOGICHE E PSICHIATRICHE

Encefalopatia progressiva e sindromi cerebellari
Poli neuropatie
Demenza con atrofia cerebrale
Autismo e schizofrenia
Leucoencefalopatia e neuropatia assonale
Epilessia con calcificazioni cerebellari posteriori

ALTRE ASSOCIAZIONI

Fibrosi cistica
Sindrome di Down
Cistinuria
Malattia di Hartnup
Cardiopatie congenite
Neoplasie

Tab.2 (da Auricchio 1993)

Caso clinico:

B.A.: nata alla 37^o settimana di gravidanza, di Kg. 2,7, con taglio cesareo da madre affetta da diabete mellito insulinodipendente insorto a sei anni di età e da vitiligo.

Viene alla nostra osservazione all'età di dieci anni e otto mesi per un quadro di diabete che è stato evidenziato in occasione di accertamenti eseguiti per un incidente stradale.

Dai vari accertamenti eseguiti risulta:

	val. normali	
Iperglicemia a digiuno:	>140	<140
Glicosuria :	presente	assente
Fruttosamina:	4,5	<2,8
HbA1c :	6	<7
Peptide C:	basso	
Anticorpi anti insula:	presenti	assenti
Anticorpi anti parete gastrica:	assenti	assenti
Anticorpi anti tiroide:	presenti	assenti
TSH:	50	
Anticorpi anti gliadina (AGA):		
IgA	1	<7
IgG	51	<15
Anticorpi anti endomisio (EMA):	positivi	negativi
Ecografia tiroidea:	positiva	
Scintigrafia tiroidea:	positiva	
Biopsia intestinale:	subatrofia	
IgA sieriche:	<39	>39
IgA salivari:	assenti	
HLA:	A1-B8(w6)	
DR:	3-4	

Pertanto si è potuta formulare la diagnosi di **Malattia autoimmune polighiandolare di tipo II** (IDDM tipo 1b; ipotiroidismo; celiachia; deficit completo di IgA; iposomia; assetto HLA A1, B8 (w6), DR3-4).

Considerazioni:

La diagnosi di celiachia è stata prodotta seguendo un algoritmo diagnostico piuttosto insolito: Incidente stradale---> esami laboratorio---->glicosuria--->diagnosi di diabete----> ricerca di patologie associate---> diagnosi di ipotiroidismo, celiachia, deficit IgA e conoscenza del genotipo HLA-DR.

Il caso in questione ci è sembrato meritevole di segnalazione perché, pur essendo rara in età pediatrica, questa associazione, che costituisce il modello classico di malattia su base multifattoriale, andrebbe ricercata sistematicamente e, una volta individuata, andrebbe fatta la valutazione del rischio di malattia anche nei familiari dei pazienti affetti.

Se la malattia della mamma della nostra piccola paziente fosse stata studiata più attentamente forse la diagnosi di malattia autoimmune polighiandolare di tipo II sarebbe stata fatta molto tempo prima e non in occasione di un incidente stradale.

A nostro avviso l'algoritmo ideale dovrebbe essere il seguente:

Identificazione del malato (diabetico, celiaco, ipotiroidico, anemico pernicioso, ecc.)

---> perfezionamento della diagnosi ----> valutazione del rischio di malattia nei familiari. Siamo convinti che in questo modo si potrebbero fare diagnosi precoci di malattie che altrimenti potrebbero anche passare inosservate perché al momento silenti o ad esordio atipico.

Bibliografia:

- 1) Visakorpi J.K.: "Silent coeliac disease: the risk groups to be screened."
In: Common food intolerances 1. Epidemiology of coeliac disease.
Auricchio S., Visakorpi JK (eds). Dyn. Nutr. Res. Karger, Basel 1992, 84-92
- 2) Savilahti E., Simell O., Koskimes S., et al.: Coeliac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. J.Pediatr. 108, 690-693, 1986
- 3) Troncone R., Auricchio S., "La malattia celiaca: nuovi aspetti patogenetici e clinici".
Prospettive in Pediatria 23, 219-227, 1993.

TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION
IN CHILDREN:OUR RESULTS.

G.D'Angelo,M.Vignini,E.Ruffini,R.Lucchi*,P.Frontini**,
M.P.Amati**,G.Caramia
Divisione Pediatria,*Divisione Chirurgia Pediatrica,
**Laboratorio Analisi
Azienda Ospedaliera "G.Salesi" - Ancona

Serum antibodies (IgG-Elisa) anti-Helicobacter pylori (H.p.) were determined in 305 children of both sexes with recurrent abdominal pain:antibodies were found in 67 patients.36 of them underwent gastroscopy and multiple antral biopsies for the histological diagnosis and H.p. research through Gram's stain,urease test and colture:30 children (range:6,4-10,2,mean:8,2 years) showed H.p.-associated gastritis and consequently were entered into a comparative open trial of medical therapy (for a three-week course):five patients (group A) were treated with daily oral ranitidine(6 mg/kg),five patients (group B) were treated with daily oral amoxycillin (50mg/kg),ten patients (group C) were treated with daily amoxycillin and colloidal bismuth subcitrate (8 mg/kg),ten patients (group D) were treated with daily amoxycillin,colloidal bismuth subcitrate and metronidazole (20 mg/kg).No collateral effects were observed in any group;H.p.colonization,healing of gastritis and resolution of symptoms were observed in 40% of group A,60% of group B,70% of group C and 90% of group D.Three children in group A,two in group B,three in group C and one in group D showed relapse of symptoms and H.p.infection within a year from therapy.Our results,though preliminary and obtained on a numerically restricted and not homogeneous sample,are likely to confirm greater effectiveness of the triple therapy in healing of H.p.infection,as already reported in pediatric literature.

NECESSITA' DEL TRATTAMENTO PREVENTIVO IN BAMBINI CON IPERREATTIVITA' BRONCHIALE ASPECIFICA (IBA).

TURINI M. *; BACCIARDI M. **.

* U.O. PEDIATRIA - ALLERGOLOGIA PEDIATRICA AZIENDA U.S.L. N° 11 - EMPOLI

** PEDIATRA DI BASE AZIENDA U.S.L. N°11 - EMPOLI

Introduzione: scopo del nostro lavoro è quello di rilevare la necessità del trattamento oltre che sintomatico anche preventivo in bambini con iperreattività bronchiale aspecifica ancorchè cutinegativi per aeroallergeni e allergeni alimentari, onde evitare che l'IBA possa diventare permanente. Vi è ormai unanime accordo nella moderna letteratura internazionale in materia sul trattamento, anche per lungo termine, dell'iperreattività bronchiale aspecifica se è sintomatica. L'IBA è classicamente distinta in: 1) Primaria e 2) Secondaria. La forma primaria è determinata su basi genetiche; la forma secondaria si distingue a sua volta in: iperreattività pregiudizionale e postgiunzionale. La prima consegue a modificazioni della risposta bronchiale a stimoli spasmogeni, modificazioni dovute ad alterazione dei sistemi di controllo neuroumorali in seguito a flogosi ripetute. L'iperreattività postgiunzionale è dovuta a variazioni della meccanica bronchiale con modificazioni meccaniche dei bronchi e dei tessuti peribronchiali sempre in seguito ad eventi flogistici. L'etiopatogenesi della IBA può configurarsi nei seguenti fattori causali: 1) l'atopia favorisce l'IBA; 2) ridotta retrazione elastica a livello dell'apparato muscolo scheletrico tracheobronchiale come può trovarsi nel primo anno di vita; 3) anomalie dei β_2 -recettori; 4) anomalie dei neuromediatori; 5) flogosi ripetute anche in soggetti cutinegativi favoriscono un danno epiteliale della mucosa tracheobronchiale a cui consegue una maggior penetrazione di irritanti ed allergeni; una diminuita produzione di PGE2 e dell'endopeptidasi neutra. Da quanto suddetto deriva come l'IBA coinvolga a livello tracheobronchiale non solo la muscolatura liscia, ma anche l'epitelio, vasi, nervi, interstizio e ghiandole.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato 10 bambini dal 7 ai 9 anni (età media 7,3 anni), non sensibilizzati per allergeni alimentari o aeroallergeni (testati con skin prick test, PRIST e RAST). Tutti presentavano all'anamnesi patologica prossima ripetuti episodi infiammatori a carico delle prime vie aeree (laringiti ricorrenti, tosse cronica, broncospasmi ecc.). I soggetti entrati nello studio avevano un valore medio di PC 20 VEMS di 14 mg/ml al test di provocazione bronchiale alla metacolina e una variabilità giornaliera media del PEF del 15%. All'inizio dello studio i pazienti erano asintomatici. Dopo 6 mesi di profilassi continua con cromoni (nedocromil sodico) a cicli di 20 giorni alternati a beclometasone somministrato tramite aerosol dosato, si è assistito ad un miglioramento dello score sintomatologico e farmacologico nei soggetti trattati statisticamente significativo ($p < 0,05$). Il test di provocazione bronchiale con metacolina ha rilevato dei valori medi di PC 20 maggiori o uguali a 20 mg/ml; si è riscontrata inoltre una variazione media giornaliera del PEF inferiore all'8%. Conclusioni: questo studio dimostra che il trattamento farmacologico dell'IBA produce miglioramento clinico e funzionale a carico delle vie aeree ed inoltre, come sappiamo dalla più recente letteratura, è in grado di impedire un danno strutturale a carico delle varie componenti anatomiche dell'apparato respiratorio che potrebbe portare a patologie permanenti.

BIBLIOGRAFIA.

- 1) CHUNG K.F.: "2 ROLE OF INFLAMMATION IN THE HYPERREACTIVITY OF THE AIRWAYS IN ASTHMA" Thorax 1986 41: 657-662.
- 2) COCKCROFT D.W.: " AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS: THERAPEUTIC IMPLICATIONS" Ann. of Allergy 1987 59: 405-414.
- 3) D'AMATO G. " PATOLOGIA ALLERGICA RESPIRATORIA" 1993.

TERAPIA ANTIINFIAMMATORIA A LUNGO TERMINE CON NEDOCROMIL NELLE BRONCOPNEUMOPATIE CRONICHE (ASMA E FIBROSI CISTICA)

G.Caramia, F.Franceschini, R.Gagliardini

Divisione Pediatria-Neonatologia Azienda Ospedaliera G.Salesi - Ancona

La flogosi svolge un ruolo fondamentale nel complesso meccanismo di induzione e mantenimento dell'asma e della Fibrosi Cistica (FC); per questo motivo negli ultimi anni la terapia antiinfiammatoria con sodiocromoglicato (SCG) e nedocromil (NC) ha attirato l'attenzione degli studiosi. Nell'asma recenti studi suggeriscono una maggiore efficacia del Nedocromil nei confronti del SCG nella prevenzione dell'asma, ma sono al momento disponibili nel bambino pochi studi clinici comparativi sull'efficacia preventiva dei due farmaci. Entrambi comunque hanno dimostrato di indurre una significativa riduzione del numero di eosinofili nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) mentre il NC riduce anche la liberazione di interleuchina 8 dalle cellule dell'epitelio bronchiale e agisce sui linfociti T(2) e sulla regolazione della chemiotassi eosinofila indotta da alcune citochine. Nella fibrosi cistica si riscontra con frequenza elevata l'iperreattività bronchiale (IRB), che sembra favorire una malattia polmonare più severa con un più rapido deterioramento polmonare. I cromoni, indicati nella IRB, sono stati però oggetto di sporadiche segnalazioni nella letteratura dei fibrosi cistici nei quali la IRB è spesso dovuta alla mucosa bronchiale danneggiata piuttosto che alla concomitanza di asma. Ci è sembrato pertanto interessante valutare l'efficacia e la tollerabilità del NC in bambini affetti da asma di media gravità non allergici e in pazienti affetti da fibrosi cistica non atopici, in quanto l'uso prolungato dei cortisonici, efficaci nella flogosi sia dell'asma che della FC, potrebbe non essere scevro da effetti collaterali, ed inoltre l'impiego di beta-2 stimolanti (alcuni dei quali hanno anche attività antiinfiammatoria) può essere a volte controindicato nei pazienti con FC. **Materiali e metodi:** Sono stati arruolati 20 pazienti di età compresa tra i 6 e i 22 anni, di età media a 10 e 1/12, 12 maschi (62,5%) e 8 femmine (37,5%): 10 erano affetti da asma intermittente e positività al test di IRB da sforzo, 10 erano affetti da fibrosi cistica con compromissione polmonare di media entità, e con IRB aspecifica (valutata con la variazione di almeno il 6% del FEV1 dopo inalazione di beta-2 stimolante). Quattro pazienti con FC sono stati esclusi perché durante l'indagine hanno presentato riacutizzazione respiratoria a causa di infezione intercorrente. Lo schema sperimentale prevedeva nei pazienti con asma intermittente la valutazione di FEV1, FVC e FEF25-75 e IRB al tempo 0, dopo 1 mese e dopo 2 mesi di terapia con NC (tutti questi pazienti assumevano NC come unico trattamento a lungo termine). L'IRB è stata valutata in questi pazienti con il test da sforzo, considerando normali valori <15%. Nei pazienti con FC veniva valutato il FEV1, FVC, FEF 25-75 (l/sec) e IRB al tempo 0 e dopo 2 mesi di terapia con NC. L'IRB è stata valutata in questi casi col test di risposta al beta-2. Tutti i pazienti con f.c. assumevano terapia standard FKT respiratoria, mucolitici per os e per aerosol, enzimi pancreatici, polivitaminici) e non avevano praticato cicli antibiotici da almeno 2 mesi. La valutazione soggettiva è stata eseguita in tutti i casi tramite score clinico al tempo 0, 15 g, 30g, 60g dall'inizio della terapia. lo score clinico è stato eseguito basandosi sulla valutazione dei seguenti parametri: tosse diurna, tosse notturna, espettorato, attività fisica di giorno. La valutazione dei suddetti parametri soggettivi doveva essere effettuata con lo score: 0=assenza di sintomo, 1=sintomo lieve, 2=sintomo medio, 3=sintomo grave.

La posologia di NC inalatorio era per tutti i pazienti di 4mgx4 volte/die(2 puffx4). **Risultati:** Le valutazioni funzionali e soggettive sia nei bambini con asma che in quelli con fibrosi cistica sono riportate nelle Tab 1, 2 e 3. Dall'analisi dei dati statistici emerge quanto segue:

Bambini con asma: Il trattamento con NC è stato sempre in grado di determinare incrementi dei principali parametri spirometrici(in particolare del FEV1 e del FEF 25-75) nei pazienti esaminati. Il "Plateau" dell'effetto del NC si raggiunge entro il primo mese di trattamento mentre nessuna differenza significativa si è evidenziata nel confronto tra le rilevazioni effettuate al 1° e 2° mese di terapia L'IRB, che nei nostri pazienti era sempre patologica nei valori basali, (VN<15%) è spesso di molto migliorata e rientrata nel range di normalità. La terapia con NC è stata in grado di modificare significativamente la sintomatologia basale, in particolare i parametri "Tosse diurna" e "Tosse notturna", ma anche di permettere al bambino di poter riprendere la attività fisica normale Il NC è sempre ben tollerato e scevro di effetti collaterali indesiderati

Bambini con fibrosi cistica: I valori spirometrici nei pazienti con FC dopo 2 mesi di terapia con NC evidenziano in 3 casi(66%) un discreto miglioramento dei parametri spirometrici basali in particolare del FEV1 e del FEF25-75); in 2 casi(33%) il prodotto non è stato assunto regolarmente, in 1 caso il FEV1 è risultato negativo mentre il FEF 25-75 è migliorato.I tests di broncodilatazione con beta-2 hanno evidenziato un miglioramento dell'IRB buono in 4 casi (66%) trattati con NC mentre i restanti 2 casi non possono essere presi in considerazione per la scarsa compliance terapeutica.In generale si è dimostrato un aumento del FEV1 in media del 6% al tempo 0 e del 2% a 2 mesi,dato che è suggestivo da un lato di una IRB e dall'altro di efficacia della terapia. 1 paziente che ha presentato irritazione del cavo orale (bruciore e vescicole),un altro ha manifestato alterazione del gusto. Il farmaco è stato in tutti i casi ben tollerato. **Conclusioni:** I dati da noi riportati ci permettono di confermare che per l'asma di media gravità con IRB aspecifica i cromoni, ed in particolare il NC,hanno efficacia preventiva ben definita e documentata, per cui per il trattamento a lungo termine i cromoni rappresentano il trattamento di scelta che dà un buon risultato già dopo un mese di terapia.Dopo tale periodo pertanto la terapia va protratta per evitare una perdita dell'effetto protettivo antiflogistico con ricomparsa della sintomatologia.Gran parte dell'efficacia del farmaco è però a nostro avviso subordinata ad una ottimale somministrazione del prodotto, che deve essere assunto regolarmente, 4 volte al giorno, possibilmente con apposito distanziatore ed educando il bambino e la famiglia ad una corretta tecnica di inalazione. L'uso dei cortisonici a nostro avviso è opportuno nell'asma cronico grave ma non nell'asma di media gravità, dove il NC da solo è in grado di migliorare i parametri spirometrici e di ridurre l'IRB a livelli accettabili. La terapia con NC potrebbe comunque essere integrata con cortico-steroidi inalati nei casi in cui dopo un idoneo periodo di terapia(1-2 mesi) non si sia ottenuta una remissione completa dei parametri spirometrici e dell'IRB. Nei pazienti con FC i risultati sono discordanti e mal interpretabili per il limitato numero dei casi fino ad oggi studiati e per la diversa eziopatogenesi dell'IRB nel paziente con CF.Infatti in tali pazienti la IRB può migliorare dal 70% nei mesi freddi al 25% nel periodo estivo, probabilmente per l'elevata incidenza invernale di infezioni virali, e anche la terapia antibiotica anti-Pseudomonas sembra contribuire a ridurre l'IRB. I dati da noi ottenuti fanno ritenere comunque utile tale farmaco nel ridurre l'IRB nella FC: bisogna ricordare però che nella FC l'IRB può migliorare o peggiorare per fattori concomitanti. Il farmaco pertanto va usato tenendo sempre presente che in occasione di una grave riacutizzazione respiratoria può apparire poco efficace e che nei periodi di benessere soprattutto d'estate può sembrare particolarmente utile. Sicuramente altri studi a lungo termine saranno necessari per avallare un uso più adeguato del NC nella prevenzione della IRB del paziente con FC.

Tab.1 VALUTAZIONE FUNZIONALE

Pazienti con asma				Pazienti con FC					
Paz.	Par.	Base	3 m	Var. %	Paz.	Base	3 m	Var. %	
LA	PEF	82%	83%	84%	+3,2	CS	72%	74%	+2,7
	FEV1	87%	97%	99%	+13		66%	71%	+7,5
	FLF	76%	76%	76%	-		47%	54%	+14
	IR3	20%	12%	13%	+7,5		+2,8		
LL	PEF	81%	85%	85%	+5,1	BP	97%	98%	+1
	FEV1	91%	91%	94%	+3,2		94%	96%	+2
	FLF	84%	84%	84%	-		77%	83%	+7,7
	IR3	18%	5%	5%	+6,3		+2%		
LC	PEF	77%	87%	87%	+13	CM	51%	53%	+7,8
	FEV1	81%	81%	82%	+2,4		44%	54%	+22
	FLF	84%	86%	85%	+20		30%	38%	+25
	IR3	18%	10%	10%	+20%		0		
CL	PEF	88%	100%	100%	+13	CK*	89%	94%	+22
	FEV1	87%	100%	101%	+15		82%	80%	-2,3
	FLF	71%	82%	83%	+15		73%	70%	-4,1
	IR3	18%	15%	14%	+6%		+5%		
NC	PEF	99%	108%	108%	+9	ME*	100%	85%	-15
	FEV1	106%	106%	107%	+0,9		85%	71%	-16
	FLF	79%	79%	95%	+20		60%	52%	-13
	IR3	30%	20%	9%	+7%		-2%		
CO	PEF	95%	83%	83%	-7,3	PI	89%	83%	-6,7
	FEV1	94%	95%	96%	+1,0		84%	83%	-1,1
	FLF	76%	86%	85%	+13		62%	70%	+13
	IR3	15%	10%	10%	+8,3		+2,5		
PL	PEF	64%	93%	97%	+42,5				
	FEV1	72%	82%	99%	+37,5				
	FLF	51%	61%	75%	+69,3				
	IR3	32%	18%	16%					
PP	PEF	86%	94%	95%	+7,9				
	FEV1	84%	88%	89%	+5,0				
	FLF	60%	70%	73%	+21,6				
	IR3	23%	18%	13%					
AL	PEF	85%	93%		+8,1				
	FEV1	71%	92%		+29,5				
	FLF	50%	74%		+48				
	IR3	21%	15%						
PC	PEF	70%	81%		+15,7				
	FEV1	79%	92%		+16,4				
	FLF	83%	100%		+13,6				
	IR3	15%	10%						

*Pazienti che hanno eseguito la terapia solo parzialmente

**PEF=FEF 25%+73%/(100)

La IR3 è stata valutata con il test di risposta al beta-2(CP) e col test di sforzo(armaz) tempo 0 e dopo 1-2 mesi di terapia con NC

Tab 2 - Valutazione soggettiva pazienti con fibrosi cistica

Sintomo	Score clinico	Base n. paz.	16g n. paz.	32g n. paz.	62g n. paz.
Tosse diurna	0	2	2	3	4
	1	1	2	2	1
	2	2	1	0	0
	3	1	1	1	1
Tosse notturna	0	2	2	3	4
	1	2	2	2	2
	2	1	1	1	2
	3	1	1	1	2
Espettorato	0	1	2	3	3
	1	3	3	2	3
	2	2	1	1	1
	3	0	0	2	2
Attività fisica	0	4	4	5	5
	1	1	1	1	0
	2	1	1	0	0
	3	0	0	0	0

Tab 3 - Valutazione soggettiva pazienti con asma

Sintomo	Score clinico	Base n. paz.	16g n. paz.	32g n. paz.	62g n. paz.
Tosse diurna	0	4	6	9	10
	1	2	1	1	0
	2	3	2	0	0
	3	1	1	0	0
Tosse notturna	0	5	5	7	9
	1	2	1	2	1
	2	2	3	1	0
	3	1	1	0	0
Espettorato	0	1	2	3	3
	1	3	3	2	2
	2	2	1	1	1
	3	0	0	0	0
Attività fisica	0	2	3	7	8
	1	4	2	3	1
	2	1	2	1	1
	3	2	2	1	0

IMMUNOTERAPIA SPECIFICA CON VACCINO E.P.D. (ENZYME POTENZIATED DESENSIBILISATION): NOSTRA ESPERIENZA.

Franceschini F., Caramia G.

Divisione Pediatria-Neonatologia. Azienda Ospedaliera G. Salesi - Ancona

Introduzione - L'immunoterapia specifica con vaccino EPD (Enzyme potenziated desensibilisation) è un recente trattamento desensibilizzante che consiste nella inoculazione per via intradermica di bassissime dosi di diversi allergeni coniugati all'enzima beta-glicuronidasi. Tale modalità di trattamento si differenzia dalla terapia desensibilizzante specifica tradizionale che, oltre ad utilizzare estratti a dosaggi di molto superiori, si basa sulla somministrazione di dosi di allergeni progressivamente crescenti al fine di indurre, con le alte dosi raggiunte, una tolleranza all'allergene stesso. Pur non essendo ancora chiarito l'esatto meccanismo di azione, è verosimile che l'efficacia dell'estratto EPD (messo a punto da Mc Ewen et al 1967) si basi sulla azione adiuvante dell'enzima beta-glicuronidasi, che favorisce la fase di presentazione dell'antigene ai linfociti T da parte dei macrofagi. (Ippoliti et al 1993).

Obiettivo - Ci è sembrato utile valutare in età pediatrica la efficacia clinica e la affidabilità dell'estratto EPD, in quanto la sua praticità di somministrazione e la mancanza di effetti collaterali di rilievo finora segnalati lo rendono particolarmente adatto alla terapia iposensibilizzante specifica del bambino.

Materiali e metodi - Sono stati inclusi nello studio 35 pazienti (19 m, 16 f) di età compresa tra i 4 e i 16 anni (età media a 7 e 4/12) dei quali 8 erano affetti da rinocongiuntivite, 7 affetti da asma e 20 erano affetti da rinocongiuntivite e asma. Dal punto di vista allergologico 8 erano affetti da positività a Graminacee e 27 agli Acari della polvere. Alcuni di questi (15) erano affetti anche da positività allergica, di minore entità, ad altri allergeni (Parietaria, Ambrosia, Allergeni alimentari). La diagnosi allergologica è stata formulata in base alla anamnesi, ai prick tests cutanei (con positività 3° e 4° classe secondo la standard proposto dalla Società Italiana di Allergologia e Immunologia clinica), e al dosaggio delle IgE totali e Specifiche sieriche. I bambini sono stati suddivisi in 3 gruppi:

-Il primo gruppo comprendeva 8 bambini affetti da allergia a Graminacee. Quattro di loro erano affetti da rinocongiuntivite e gli altri quattro da rinocongiuntivite ed asma. I pazienti sono stati sottoposti a vaccino EPD nel Marzo 94: la valutazione clinica è stata fatta considerando la sintomatologia nella Primavera 93 (mesi Aprile-Settembre) nei confronti di quella presentata nella Primavera 94 (Aprile-Settembre).

-Il secondo gruppo comprendeva 10 bambini affetti da positività per Acari della polvere di casa. Di questi 2 erano affetti da asma, 3 da rinocongiuntivite e 5 da rinocongiuntivite e asma. La loro prima dose di EPD è stata somministrata nel Novembre 93. Questi pazienti sono stati monitorizzati attraverso score clinico ogni 6 mesi fino al Marzo 95.

-Il terzo gruppo comprendeva 17 bambini affetti da allergia a Acari della polvere, dei quali 5 erano affetti da asma e 12 da asma e rinocongiuntivite. La loro prima dose di EPD è stata somministrata nel Nov 94, ed è stata fatta una valutazione clinica nel Marzo 95.

Con il trattamento attivo è stata somministrata una miscela estemporanea di 0,05 ml di EPD composta da 0,01 ml di soluzione di beta-glicuronidasi (corrispondente a 40 U di Fishman) e da 0,04 ml di soluzione allergenica corrispondente a 0,02 B.U. di ogni allergene. La somministrazione è stata effettuata per via intradermica. Il materiale è stato fornito dalla Mc

Ewen Laboratories. Il punteggio clinico attribuito ai singoli bambini è basato su un diario giornaliero per il rilievo della manifestazioni patologiche (asma diurno e notturno, tosse, congiuntivite, rinite ecc) tramite score quantitativo composto di 3 o 4 livelli a seconda del sintomo preso in esame. E' stato inoltre valutato il consumo di farmaci antiistaminici, cortisonici, DSCG e altri tra il periodo precedente e quello successivo alla somministrazione del vaccino. Si è tenuto conto sia dell'uso dei singoli farmaci che dell'impiego generale di essi (come somma dei singoli farmaci). Sono state anche valutate il n. delle giornate in cui non è stato assunto alcun farmaco. Abbiamo infine chiesto ai genitori un parere complessivo personale sulla efficacia del trattamento nel ridurre o eliminare la sintomatologia presentata dal bambino.

Risultati - Dalla analisi dei dati clinici è emerso quanto segue.

-Nei pazienti appartenenti al 1° gruppo, allergici a graminacee, si è notata una significativa riduzione del punteggio clinico, sia nei pazienti affetti da rinocongiuntivite sia in quelli affetti da asma + rinocongiuntivite, nella primavera successiva rispetto a al primavera precedente la somministrazione di EPD (Marzo 94).

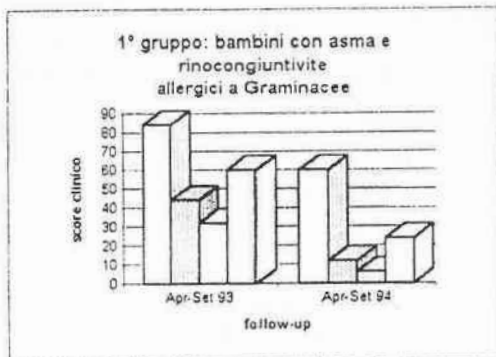
-Nel 2° gruppo, costituito da pazienti allergici ad acari, seguiti clinicamente ogni 6 mesi dal Nov 93 i pazienti con asma hanno dimostrato un significativo miglioramento già dopo 6 mesi di terapia. Quelli con rinocongiuntivite sono migliorati in modo evidente solo dopo 12 o anche 18 mesi di terapia.

-Nel 3° gruppo, costituito da pazienti allergici ad acari della polvere, dopo 6 mesi dalla somministrazione di EPD eseguita nel Nov 94, si è notato un miglioramento generale anche se di lieve entità e non in tutti i casi.

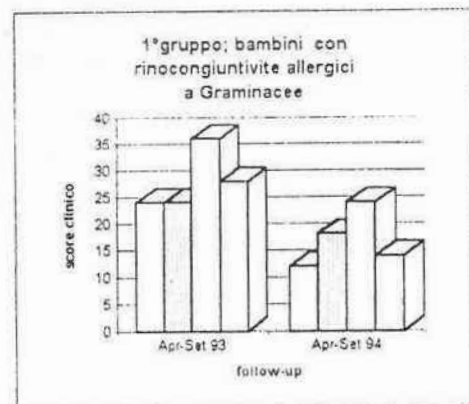
In generale quindi si è visto che nei pazienti allergici agli Acari della polvere c'era una migliore efficacia dell'EPD nei pazienti affetti solo da asma, (per i quali occorrono però almeno 12 mesi di terapia) che in quelli affetti solo da rinocongiuntivite, i quali comunque migliorano dopo un tempo più lungo. Nei nostri pazienti affetti da asma si è evidenziata in tutti i nostri casi la completa scomparsa della sintomatologia dopo 18 mesi di terapia. Nel caso di rinocongiuntivite non si è assistito, dopo 18 mesi, alla scomparsa dei sintomi ma solo a un miglioramento degli stessi. Anche nei pazienti allergici a Graminacee si è assistito a un evidente miglioramento clinico sia nei pazienti affetti da asma e rinocongiuntivite sia (in misura minore), nei pazienti affetti da sola rinocongiuntivite.

Conclusioni - Pur essendo il campione limitato e non siano omogenei i tempi di somministrazione ci sembra di poter confermare la globale efficacia clinica del trattamento EPD, che si è dimostrato utile sia nelle manifestazioni riniche e rinocongiuntiviche sia in special modo nelle manifestazioni asmatiche. La presenza di positività allergica a più allergeni non ci sembra aver influenzato l'efficacia finale del trattamento, che appare particolarmente indicata nei soggetti pollinosici, in particolare in quelli con diverse positività (Graminacee, Parietaria, Olivo).

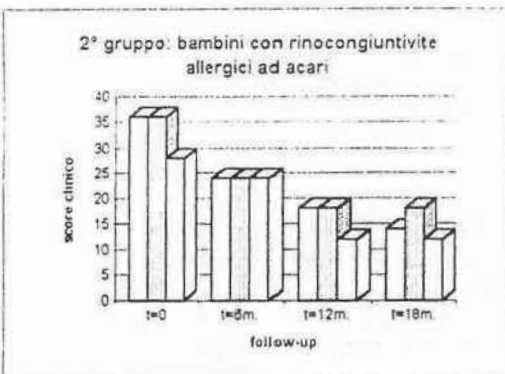
Periodo	Punteggi clinici			
Apr-Set 93	84	44	32	60
Apr-Set 94	60	12	8	24



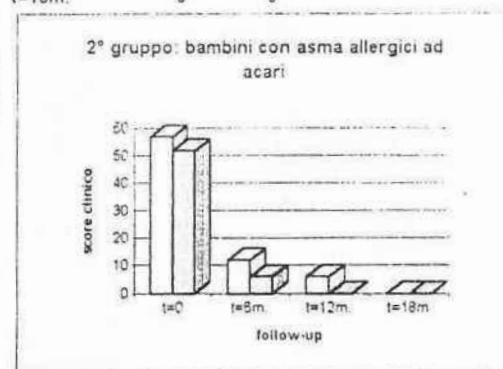
Periodo	Punteggi clinici			
Apr-Set 93	24	24	36	28
Apr-Set 94	12	18	24	14



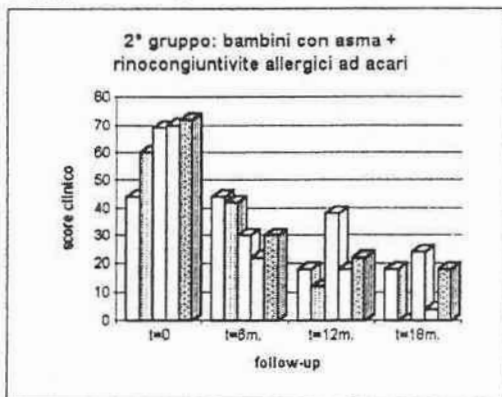
Periodo	Punteggio clinico		
t=0	36	36	28
t=6m.	24	24	24
t=12m.	18	18	12
t=18m.	14	18	12



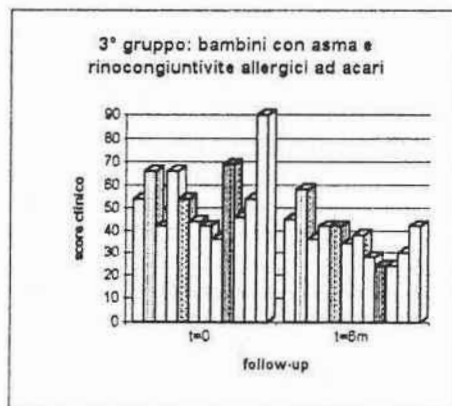
Periodo	Punteggio clinico	
t=0	57	52
t=6m.	12	6
t=12m.	6	0
t=18m.	0	0



Periodo	Punteggio clinico				
t=0	44	60	69	70	72
t=6m.	44	42	30	22	30
t=12m.	18	12	38	18	22
t=18m.	18	0	24	4	18



Periodo	Punteggio clinico					Periodo	Punteggio clinico			
t=0	46	84	48	29	36	t=0	54	66	42	66
t=6m	46	72	41	12	18	t=6m	45	58	38	42
						t=0	38	89	48	54
						t=6m	28	24	24	30
						t=0	54	44	42	90
						t=6m	42	34	38	42



EFFICACIA DI UN IDONEO TRATTAMENTO TOPICO SUL MIGLIORAMENTO DEL DECORSO CLINICO DELLA DERMATITE ATOPICA DEL BAMBINO.

TURINI M.*; BACCIARDI M.**

* U.O. PEDIATRIA - ALLERGOLOGIA PEDIATRICA AZIENDA U.S.L. N° 11 EMPOLI.

** PEDIATRA DI BASE AZIENDA U.S.L. N° 11 EMPOLI

Introduzione. La dermatite atopica (DA) viene classicamente riconosciuta come la più frequente malattia cutanea dell'infanzia; il suo esordio avviene nell'80% dei casi entro il primo anno di vita e nella quasi totalità (95%) entro il 5° anno. E' un'affezione di tipo infiammatorio e disimmunitario della cute ad andamento cronico recidivante, riconosce una genesi multifattoriale. Etiopatogenesi: non è ancora completamente delineata, ma ritroviamo senza dubbio tra i meccanismi più importanti alterazioni immunologiche, allergie, squilibri di lipidi di membrana e della composizione degli acidi grassi essenziali (AGE): nel siero di bambini e adulti con DA è stato evidenziato un aumento dell'acido linoleico (LA) e una diminuzione dell'acido gamma linoleico (GLA). Ciò è ormai notoriamente da imputarsi ad una alterazione dell'enzima δ -6 desaturasi che promuove reazioni enzimatiche con le quali vengono prodotti metaboliti fisiologicamente attivi. Sono almeno 15 anni che è stata evidenziata l'importanza degli AGE nella struttura e fisiologia della cute. Ricordiamo fra le principali funzioni degli AGE: 1) funzione protettiva, mantenimento della barriera cutanea; 2) importante ruolo nel metabolismo delle prostaglandine, leucotrieni e di altri metaboliti ossidati con conseguente modulazione della risposta delle cellule cutanee ai vari stimoli flogogeni ecc.. Scopo del lavoro: vogliamo dimostrare l'importanza dell'idonea detersione cutanea e dell'applicazione topica di preparati arricchiti con olio di borragine sul numero e sull'intensità delle recidive in bambini con DA. Materiali e metodi. Abbiamo effettuato uno studio comparativo in un gruppo selezionato di bambini di età compresa tra i 10 e i 18 mesi (età media 13,8 mesi) affetti da DA diagnosticata secondo i criteri proposti da Hanifin e Rajka (presenza di 3 criteri maggiori e 3 minori). Abbiamo ammesso al nostro studio bambini nella fascia di età suddetta che presentavano tra i criteri minori: 1) positività agli skin prick test per alimenti (latte vaccino e/o albume d'uovo), diametro del pomfo corrispondente e fino al doppio rispetto al pomfo istaminico; 2) IgE totali elevate in rapporto all'età (valore medio 98 U.I./ml). Inoltre l'estensione delle lesioni cutanee doveva interessare almeno il 9% della superficie corporea. Al momento dell'entrata nello studio la sintomatologia della DA era in remissione dopo terapia dietetica di esclusione (latte vaccino e uovo), terapia farmacologica topica e sistemica. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi di 5 bambini ciascuno "at random". In entrambi i gruppi è stata continuata dieta di esclusione per latte vaccino e uovo per 6 mesi ed è stata prescritta terapia cortisonica topica in caso di recidive ed antistaminici per os al bisogno. Inoltre al gruppo 1 è stata prescritta la detersione della cute con olio per bagno arricchito con olio di borragine e applicazione di crema arricchita anch'essa con olio di borragine per due volte al giorno. Al gruppo 2 è stata invece indicata detersione con un bagno olio non arricchito e applicazione di crema base due volte al giorno. Tali provvedimenti sono stati protratti in entrambi i gruppi per 6 mesi. La valutazione clinica veniva effettuata tramite compilazione di un questionario da parte dei genitori dove erano riportati eventuali sintomi (score 0-3): secchezza cutanea, prurito, eritema, essudazione, desquamazione. Venivano registrati inoltre eventuale uso di cortisonico topico e di antistaminici per os. Risultati. Nel gruppo 1 abbiamo evidenziato 23 recidive di cui 2 di forte intensità, 10 di media e 11 lieve intensità. Nel gruppo 2 abbiamo rilevato 31 recidive di cui 6 di forte intensità, 16 di media e 9 di lieve intensità. Inoltre si è rilevato un minor uso di farmaci sistemici e topici statisticamente significativo ($P < 0,05$) nel gruppo 1 nei confronti del gruppo 2. Conclusioni. Nel nostro studio si è evidenziato che l'uso di prodotti topici arricchiti con olio di borragine è più efficace, in maniera statisticamente significativa dell'uso di preparati topici non arricchiti con olio di borragine stesso nel migliorare l'andamento clinico della DA.

BIBLIOGRAFIA. 1) WRIGHT S. " BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY " 1991; 125: 503-515. 2) MANKU M.S., HANSEN D.F.: " BR. J. DERMATOL. " 1984; 110: 643-648. 3) WRIGHT S.: " PEDIATR. ALLERGY IMMUNOL. " 2 (SUPPL 1) : 23-30; 1991.

**IL REFLUSSO VESCICO-URETERALE (RVU) : CONSIDERAZIONI ATTUALI SU
UNA CASISTICA OSPEDALIERA.**

RIPANTI G., RICCI T.

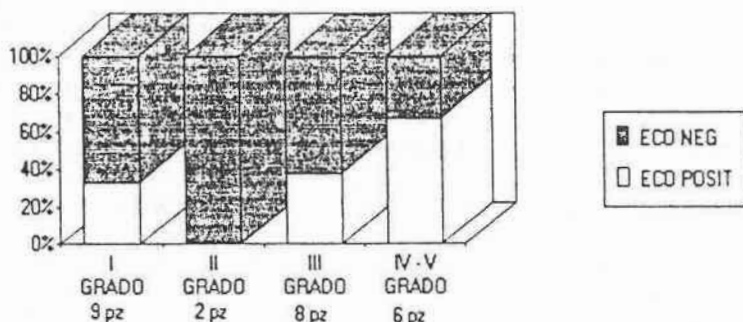
DIVISIONE PEDIATRICA FANO (PRIMARIO : TULLIO RICCI)

Nel periodo gennaio '89 - giugno '94 (5 anni e 1/2) sono stati diagnosticati presso la nostra Divisione Pediatrica 90 pazienti (pz) con uropatia. Di questi il gruppo più numeroso è rappresentato da 25 pz (27,8%) con RVU, con età d'esordio compresa tra 2 mesi e 8 anni, suddivisi in 13 femmine e 12 maschi, con 14 reflussi bilaterali ed 11 monolaterali, per un totale di 39 unità refluenti (UR). Secondo la classificazione internazionale dei reflussi in 5 gradi (gr) (ISCRG), 9 pz (36%) presentano un RVU di I gr (14 UR), 2 pz (8%) di II gr (4 UR), 8 pz (32%) di III gr (11UR) e 6 pz (24%) di IV-V gr (7UR). Altre patologie associate al reflusso comprendono 3 pz con diverticolo vescicale, 1 pz con doppio distretto e 4 pz con dissinergia vescico-sfinterica. L'età d'esordio mostra una significativa quota di reflussi diagnosticati entro i primi 6 mesi di vita (9/25 = 36%), nessun pz tra i 6 e 12 mesi ed un 28% tra 1 e 2 anni. Il restante 36% ha esordito dopo i 2 anni di età. La valutazione del sesso dei pz non mostra significative differenze considerando l'insieme del gruppo, ma si evidenziano sensibilmente invece se si scompongono per età d'esordio in quanto nei primi 2 anni di vita sono rappresentati in grande maggioranza i maschi (11M /5F) mentre nell'età successiva diventano quasi esclusivamente presenti le femmine (8F/1M). Inoltre questo unico pz maschio diagnosticato dopo i 2 anni di età venne riconosciuto affetto da RVU sin. di II gr con diverticolo di Hutch all'età di 8 anni e 1/2, in seguito ad una pielonefrite. La presenza poi di una cicatrice renale omolaterale al reflusso alla scintigrafia renale con DMSA e l'anamnesi di febbri indeterminate nei primi anni di vita testimonia la natura congenita del reflusso e la possibilità che la diagnosi potesse venir posta molto più precocemente. Le modalità d'esordio sono state per 22/25 una infezione urinaria (18 pielonefriti e 4 IVU basse), per 2/25 una diagnosi ecografica primitiva riscontrata durante lo screening ecografico effettuato nel nostro ospedale a tutti i neonati nei primi 2-3 mesi di vita, e per 1/25 la presenza di microematuria persistente. L'ecografia renale è risultata positiva per idronefrosi o idroureteronefrosi soltanto in 10/25 pz (40%), risultando del tutto negativa nel 67% dei RVU di I grado, nel 100% di quelli di II grado e nel 62% di quelli di III grado. Solo nei RVU di IV-V grado la percentuale di positività ha superato la maggioranza dei casi, attestandosi nella nostra casistica sul 67% (4PZ su 6). L'esito generale del gruppo vede 10/25 pz (40%) operati e cioè tutti i 6 pz con RVU di IV-V grado, 3/8 dei pz di III ed il pz con reflusso di II grado, con diverticolo vescicale di Hutch e scars renali. Dei restanti 15 pz, 10 sono guariti (6 pz con RVU di I gr, 1 pz di II gr e 3 pz di III gr), 1 migliorato (1 pz di III gr), 3 stazionari (2 pz di I gr e 1 pz di III gr) e di 1 non conosciamo l'esito (RVU di I gr). Suddividendo infine i pz in 2 sottogruppi, a seconda della positività o meno per idronefrosi ecografica, non si notano differenze fra i 2 gruppi per quanto riguarda l'età d'esordio, mentre diversa risulta l'incidenza di pielonefriti, essendo maggiore nei reflussi senza idronefrosi (73% versus 50%).

In conclusione alcune considerazioni si possono trarre dalla nostra casistica: 1) La prevalenza dei reflussi di grado maggiore (32% di III gr e 24% di IV-V gr), rappresentanti oltre il 50% della casistica, e molto probabilmente destinati ad un esito chirurgico. 2) La forte prevalenza dei maschi nei primi 2 anni di vita ed il quasi esclusivo interessamento delle femmine dopo tale età, esprimente forse una differente eziopatogenesi del reflusso nei

2 sessi. 3) La scarsissima attendibilità dell'ecografia renale nella diagnosi di uropatia quando è in gioco il RVU, non solo per i gradi di reflusso minori (quasi sempre negativo) ma anche per i RVU di IV-V gr (ecografia negativa nel 37% dei casi) (fig.1). 4) L'utilità dello screening ecografico renale al II - III mese di vita, valido soprattutto per altri tipi di uropatie, ma con qualche significato anche nei reflussi, in quanto, pur in piccola misura, (2/25 pz) è stato ugualmente importante per evidenziare 2 casi di reflusso, di grado elevato, entrambi poi sottoposti ad intervento chirurgico, in assenza di infezioni renali e quindi di danno renale acquisito. 5) La problematica terapeutica, tuttora aperta, sul trattamento medico o chirurgico del reflusso, specialmente per i gradi intermedi (III e forse IV). Tra i nostri 8 pz con RVU di III gr infatti la percentuale dei pz operati (3 pz) risulta inferiore al 50% ed uguale a quella dei pz guariti sotto profilassi antibiotica (37,5%). Un altro pz è migliorato e l'ultimo è attualmente stazionario (vescica neurologica di base).

RVU : PERCENTUALE DI POSITIVITA' ECOGRAFICA PER I VARI GRADI DI REFLUSSO



BIBLIOGRAFIA :

- Allen T.D. : *Vesicoureteral reflux as a manifestation of dysfunctional voiding*. In : *Reflux Neuropathy*. Edited by C.J. Hodson and P. Kincaid-Smith. New York : masson Publishing Inc., cap 18:171-180, 1979.
- Avni E.F., Gallety E., Rypens F., Hall M., Deire S. and Schulman C.C. : *A hypothesis for the higher incidence of vesico-ureteral reflux and primary megaureters in male babies*. *Pediatr. Radiol.*, 22:1-4, 1992.
- Yeung C.K., Dhillon H.K., Duffy P.G., Ransley P.G. : *Vesicoureteric reflux in infants with prenatally diagnosed Hydronephrosis*. *J. Urol.*, 146:64, 1991
- Goldraich N.P. and Goldraich I.H. : *Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux : A prospective study*. *J.Urol.*, 148:1688-1692, 1992.
- Duckett J.W., Walker R.D. and Weiss R. : *Surgical results : International Reflux Study in Children- United States branch*. *J.Urol.*, 148:1674-1675, 1992.
- Birmingham Reflux Study Group : *Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children : Five years' observation*. *Br. Med. J.*, 295:237-241, 1987.
- Ripanti G., Ricci T. : *Moderne vedute in tema di reflusso vescico-ureterale* "Fano Pediatrica. Attualità in tema di prevenzione, diagnosi e terapia." Editrice Fortuna Fano, 1993; 67-73

UNA STRANA POLLACHIURIA.

VENDEMMIA S. CIOFFI C. GUIDA B: CERRATO S:°

Ospedale " Moscati " A.S.L. CE-2 AVERSA

° Radiologo °° Chirurgo Ped. Osp. Pausilipon NA

Abbiamo osservato una bambina di quattro anni che da IO giorni presentava pollachiuria e non migliorava, nonostante le terapie praticate.

Gli esami culturali sulle urine erano perfettamente normali. Durante la visita, alla palpazione dell'addome, a livello della regione vescicale, si apprezzava "qualcosa" non ben definibile, ed una esplorazione plessica evidenziava una marcata ottusità in regione vescicale ed in fossa iliaca dx e sx.

Una esplorazione rettale non evidenziava grandi cose ma una manovra di ballottamento consentiva di apprezzare tra le dita una massa della dimensione di una grossa arancia.

Gli esami ecografici evidenziavano un difetto di riempimento della vescica, ma una successiva cistografia non ci chiariva molto le idee, poiché la vescica non risultava interessata.

L'esame T.C. dell'addome e della pelvi evidenziava che l'intera cavità addominale e lo scavo pelvico erano occupati da una grossolana lesione solida, disomogenea, del diametro di 12x8 cm, che si apprezzava in basso fino alla regione utero-annessiale e comprimeva la vescica.

Nulla a carico del fegato, vie biliari, reni, capsule surrenali, grossi vasi retroperitoneali ed addominali.

Poiché le condizioni generali peggioravano rapidamente, con rapida progressiva anemizzazione della piccola e cospicuo aumento della VES, si è proceduto subito ad intervento di exeresi della massa.

All'apertura dell'addome si apprezzava una grossa massa di consistenza dura, bernoccoluta, adesa al peritoneo parietale, all'epiploon, al colon trasverso, al sigma, alla vescica, alle tube. Si procedeva al distacco delle ade-

renze ed alla asportazione della neoformazione che risultava delle dimensioni di 15x10 cm.

All'esame istologico: rabdosarcoma a cellule alveolari.

Il caso descritto ci è sembrato interessante per evidenziare quanto una banale sintomatologia (pollachiuria!) possa celare l'insidia di un enorme sarcoma.

Un caso di Sindrome di Imerslund-Grasbeck (malassorbimento selettivo del complesso fattore intrinseco-Vit B₁₂ associato a proteinuria) trattato con Vit B₁₂ ed Enalapril.

A.Rosini, R.Gagliardini; M.Jorini; G.Caramia
Divisione di Pediatria. Azienda Ospedaliera "G.Salesi"-Ancona

La malattia di Imerslund-Najman-Grasbeck è caratterizzata dal difetto di assorbimento intestinale selettivo di vitamina B₁₂-fattore intrinseco associato a proteinuria. L'interessamento glomerulare è riferito spesso come consistente in una proliferazione mesangiale e la prognosi ai fini della funzionalità renale è comunemente ritenuta buona e non richiede profilassi farmacologica.

La trasmissione avviene con carattere autosomico recessivo.

La terapia deve essere continua, per sempre, con vitamina B₁₂ per via parenterale. Segnaliamo il caso di una bambina di anni 10 che è in cura presso la nostra Divisione per una sindrome di Imerslund-Najman-Grasbeck diagnosticata in base ai seguenti rilievi:

- 1) anemia macromicrocitica con note di anisopoichilocitosi e piastrinopenia e leucopenia;
- 2) bassi livelli plasmatici della vit.B₁₂;
- 3) quadro midollare con evidenti segni di diseritropoiesi; iperplasia della serie eritroide con aspetti megaloblastici;
- 4) AGA- Ac anti parete gastrica- Ac anti piastrine- Ac anti nucleo-T. COOMBS negativi;
- 5) ematuria dismorfica;
- 6) proteinuria glomerulare non selettiva con evidente banda monoclonale in zona gamma (normale la microglobulinuria e appena aumentata l'enzimuria);
- 7) Biopsia renale (effettuata all'età di tre anni per ematuria e proteinuria): glomerulopatia con proliferazione mesangiale;
- 8) ipocomplementemia;
- 9) determinazioni degli acidi metilmalonico e orotico non significative;
- 10) ecografia renale normale;
- 11) correzione del quadro ematico e del dosaggio della vit. B₁₂ plasmatica non possibile con la terapia orale e possibile con la somministrazione parenterale della vitamina.

Una volta fatta la diagnosi abbiamo iniziato la terapia con vitamina B₁₂ per via parenterale, prima alla posologia di 5000 γ una volta alla settimana e poi 1000 γ una volta al mese.

Subito si è notato un miglioramento delle condizioni generali, la correzione della complementemia, la perdita della banda monoclonale in zona gamma nella elettroforesi delle proteine urinarie.

In un secondo momento si è assistito all'aumento di peso della bambina, che ha richiesto il ricorso ad una dieta ipocalorica e, contemporaneamente, la creatininemia è aumentata passando progressivamente da 0,5 mg% a 0,7 mg% (pari ad una clearance della creatinina di 73 ml/min/1.73mq).

Le considerazioni che si potevano fare, a nostro avviso erano:

- la proteinuria, come era previsto dalla letteratura, non traeva beneficio dalla terapia vitaminica (dopo l'iniziale scomparsa della frazione gamma nella elettroforesi delle proteine urinarie rimaneva pur sempre una proteinuria di media importanza, glomerulare selettiva);
- la creatininemia era aumentata nel contesto di un aumento globale della massa magra secondario all'introduzione della vitamina B₁₂ e quindi del migliore trofismo;
- la creatininemia era aumentata in relazione ad una riduzione del GFR nel contesto di una glomerulopatia mesangiale con proteinuria significativa.

A questo punto si è introdotto in terapia l'Enalapril alla dose di 5 mg/die e, nei sei mesi successivi, si è ottenuto il ritorno ai valori iniziali del GFR a confermare l'ormai noto effetto protettivo dell'ACE inibitore.

Bibliografia:

- 1) Abdelaal-M-A, Ahmed-A-F
Acta Paediatr. Scand. 1991 Nov, vol.80(11),p:1109-12
- 2) El-Bez-M, Sould-M, Kalley-J, ed altri
Ann.Pediatr.(Paris) 1992 May, Vol:39(5),p:305-8
- 3) Dan Mariam C ed altri
Pediatrie (France), 1993, vol/ISS/pg 48/10 (693-695), ISSN:0031-4021
- 4) Rumpelt-H-J, Mich-W
Clin.Nephrol.,1979,11/4 (213-217)

EMORRAGIA SURRENALICA BILATERALE CON ASSOCIATA
EMORRAGIA DELL'EMISCROTO ,
VENDEMMIA S. CIOFFI C. PICCOLO F. GUIDA B°
GRANATO R. VENDEMMIA M. CAPASSO M.P. GRIFFO A.
Ospedale "G. Moscati" ASL CE-2 AVERSA
Reparto Assistenza Neonatale e Patologia Neonatale.
° Sezione di Radiologia ed Ecografia.

INTRODUZIONE

La corteccia surrenale del feto e del neonato presenta due distinte componenti: una porzione esterna (la vera corteccia surrenale) ed una interna o corteccia fetale che alla nascita rappresenta l'80 % del volume ghiandolare. Il tessuto fetale subisce una involuzione del 50% nelle prime due settimane di vita fino a scomparire verso il VI° mese di vita. Alla nascita la zona fetale della corteccia surrenale presenta una intensa congestione vascolare e la sua involuzione è accompagnata da episodi di necrosi emorragica.

Non è ben nota l'etiopatogenesi dell'emorragia surrenale. Vengono, comunque, considerate cause predisponenti il trauma da parto, l'ipossia neonatale, il diabete materno, le sepsi.

L'emorragia si sviluppa nelle prime ore o nei primi giorni dal parto, spesso è asintomatica e può rappresentare un reperto occasionale.

La nostra abitudine di sottoporre ad ecografia del rene e vie urinarie tutti i nuovi nati, ci ha fatto constatare che tale patologia è di non raro riscontro.

In molti casi l'ematoma della surrenale può raggiungere cospicue dimensioni e può essere apprezzato come una massa addominale palpabile, più spesso localizzata all'ipocondrio destro.

Le emorragie più modeste possono essere evidenziate facilmente con gli ultrasuoni.

CASO CLINICO

Sesso maschile, nato da parto eutocico al termine della prima gravidanza. Peso 2,800 Kg, I.A. 8-10, marcata ecchimosi (post-emorragica?) dell'emiscroto sinistro. Buone le condizioni generali.

Normale la diuresi nelle prime 48 ore di vita ed anche gli esami emato-chimici, l'esame elettrocardiografico ed elettroencefalografico.

L'esame ecografico dei reni e vie urinarie, praticata in quarta giornata di vita evidenziava quanto segue: "reni in sede, regolari per forma e dimensioni. Regolare l'ecostruttura parenchimale senza immagini da dilatazione delle vie escrettrici o da lesioni focali. Bilateralmente aumento di dimensioni delle ghiandole surrenali che presentano ecostruttura francamente anecogena, come da raccolta ematica in atto: tale reperto depone per emorragia surrenalica bilaterale in atto". Anche i successivi controlli settimanali hanno evidenziato un ematoma surrenale bilaterale.

La pressione arteriosa del nostro piccolo paziente è sempre stata normale, e così pure i valori del cortisolo plasmatico ed urinario, i 17 KS ed i 17 OHCS.

Il neonato è stato dimesso a 20 giorni di vita in buone condizioni cliniche. Tutti i successivi controlli ecografici hanno evidenziato una progressiva riduzione degli ematomi fino al loro completo riassorbimento.

Il caso segnalato ci è sembrato interessante sia per l'associata emorragia dell'emiscroto sinistro, sia per la dimensione e la bilateralità degli ematomi, sia per l'assenza di ittero e di segni clinici.

E' inoltre importante tenere d'occhio questa patologia non tanto rara da quando gli screenigs ecografici vengono praticati ai nuovi nati per la prevenzione delle nefrouropatie malformative.

Nel nostro reparto, nei primi quattro mesi del '95, abbiamo avuto ben quattro casi di emorragia delle surrenali: due casi bilaterali e due monolaterali.

LASINDROME DI McCUNE ALBRIGHT:PRESENTAZIONE DI UN CASO

G.Chessa Ricotti , M.c.Simoni

Ospedale di Torregalli , U.O. Pediatria, Firenze

La sindrome di McCune-Albright (MAS:displasia ossea fibrosa,macchie cutanee caffelatte e multipleendocrinopatie)è causata da una mutazione spesso puntiforme postzigotica di una subunità delle proteine G attivatorie (G_s alfa).Tale mutazione è usualmente letale,ma può risultare compatibile con la vita nei mosaici.Il mosaicismo spiega la grande variabilità del quadro endocrinopatico,in quanto tutti i recettori per gli ormoni che mediano il loro messaggio tramite un'attivazione delle G_s possono risultare coinvolti(FSH,LH,TSH,GHRH,ACTH,PTH). Noi descriviamo un caso di MAS relativamente atipico perchè accompagnato da ipercortisolismo transitorio. Si tratta di M.R. che all'età di tre mesi si presentò con osteodistrofia, chiazze ipercromiche e segni clinici e strumentali di sindrome di Cushing. Fra i segni clinici: ritardo di crescita, facies cushingoide, ipertensione, aumentata peluria al volto e al pube. Il cortisolo plasmatico e libero urinario era decisamente patologico e non sopprimibile col desametazone. Questo dato,insieme ad un quadro tomografico di iperplasia bilaterale delle surreni e negatività ipotalamo-ipofisaria, indicava sindrome di Cushing ACTH-indipendente. Fu perciò consigliata surrenectomia bilaterale,peraltro rifiutata dai parenti. La funzione surrenalica si è poi apparentemente normalizzata nell'anno successivo. A 7 anni nuovo ricovero per aumento della statura (> 97° p.) con età ossea anticipata (4 anni) ma GH di base e dopo stimolo normale. Ripetute fratture patologiche degli arti inferiori ed un ematuria hanno portato ad un nuovo ricovero ospedaliero all'età di 11 anni dove è stata diagnosticata litiasi renale con PTH e osteocalcina aumentati e metaboliti della vitamina D diminuiti. I dati radiologici ed ematichimici suffragavano la displasia fibrosa poliostotica nell'ambito di una MAS. CONCLUSIONI: MAS con inusuale endocrinopatia in cui l'ipercortisolismo postnatale (abnorme attività della G_s alfa dell'ACTH recettore) è risultato transiente. Si può ipotizzare che cloni non mutati di cellule surrenaliche abbiano preso in un secondo momento il sopravvento in un mosaicismo della corticale postnatale.

IPOTIROIDISMO CONGENITO: CONTRIBUTO CASISTICO E CONSIDERAZIONI SULLO SCREENING NEONATALE.

A Carlucci, F Spera.

Divisione di Pediatria, Ospedale di Lanciano.

Introduzione: Dal 1978 è stato avviato a livello nazionale lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito (CH). L'incidenza di 1/3000 nati, unita alla considerazione che esso rappresenta una delle più comuni cause di ritardo mentale, ne fanno la malattia endocrina più importante in età pediatrica. Per queste ragioni notevole rilievo acquistano la tempestività della diagnosi e l'avvio della terapia che, se iniziata entro le prime tre settimane, consente un recupero totale delle capacità neuropsichiche. Pertanto gli obiettivi principali dello screening devono essere: l'attendibilità dei risultati, la tempestività nella raccolta e nell'invio dei campioni dalla struttura periferica al centro di riferimento e la altrettanto rapida comunicazione del risultato, onde consentire, nei casi positivi, un precoce inizio della terapia sostitutiva.

Casistica: Nel periodo compreso tra il gennaio 1979 e il dicembre 1994 tutti i 12.095 nati nel nostro Ospedale, sono stati sottoposti a prelievo capillare per la determinazione del TSH, tra la 4^a e la 5^a giornata di vita. Sono risultati positivi per CH 5 bambini, con una frequenza pari a 1/2419 nati. La comunicazione alla famiglia è stata sempre effettuata entro il 1° mese ed in tre casi entro le prime tre settimane. Tutti i neonati identificati sono stati sottoposti a trattamento dopo verifica della diagnosi, con buon risultato clinico e laboratoristico.

Conclusioni: Dai dati in nostro possesso possiamo dedurre che:

- Lo screening per il CH rappresenta un valido strumento per il riconoscimento precoce della malattia.
- L'incidenza del CH nel nostro bacino di utenza risulta essere più elevata se confrontata con i parametri riferiti in campo nazionale.
- La tempestività della diagnosi è elemento fondamentale per il successo terapeutico.
- Tutti i casi da noi riconosciuti e quindi trattati hanno avuto un normale sviluppo sia psichico che neuromotorio.

AGENESIA DEL CORPO CALLOSO, CONSIDERAZIONI CLINICO-RIABILITATIVE.

GRANATO R. MACCA A. VENDEMMIA S. GRANATO F. GUARINO E VENDEMMIA M. CIOFFI C.

NEUPSICHIATRIA INFANTILE, OSP. MOSCATI, AVERSA, ASL CE2
PATOLOGIA NEONATALE, OSP. MOSCATI, AVERSA, ASL CE2
RIABILITAZIONE FUNZIONALE, OSP. NUOVO PELLEGRINI ASL
NA

GLI AA, dopo aver tracciato un excursus della letteratura neuroanatomica sull'argomento, delineano l'orizzonte clinico-nosografico ricordando come si riconoscano, fondamentalmente, due condizioni cliniche di cui la prima con quadro sintomatologico sfumato e paziente di aspetto normale. Nella seconda forma l'agenesia associata ad altri difetti di sviluppo quali la mancata migrazione neuronale, l'idrocefalia e, talvolta patologie di organi ed apparati correlati.

Successivamente riferiscono il caso clinico che è stato l'oggetto dello studio in parola per il quale si poté evidenziare la positività dell'anamnesi familiare, per patologie del S.N.C. e della linea mediana, il meningocele neonatale, la negatività del cariotipo, la negatività della ricerca di anticorpi del complesso TO.R.CH. Evidente apparve il ritardo dello sviluppo psico-motorio con inadeguatezza delle acquisizioni posturali correlate all'età cronologica, l'ipotonia muscolare, la fiacchezza delle risposte O.T.

Il reperto T.A.C. cranio-encefalico apparve positivo per agenesia del corpo calloso. Il p. venne avviato ad un programma globale di riabilitazione neuro-psico-motoria che, a distanza di tre, sei, nove e dodici mesi consentì dicogliere lusinghieri successi; in base ad essi, gli AA si sono formati il convincimento che la "plasticità e plasmabilità" del S.N.C. e le conoscenze, ancora incomplete, dei sistemi di fibre associative (che, è presumibile, seguono "vie lunghe", alternative a quelle assenti) possano contribuire a dare indicazioni circa gli ulteriori orizzonti di ricerca da esplorare.

KEMPE, TRATTATO DI NEUROLOGIA PEDIATRICA, PICCINI
NELSON, VAUGHAN, MC KAY, TRATTATO DI PEDIATRIA, MINERVA MEDICA
COROMINAS BERET, ESPLOAZIONE CLINICA E SEMEIOLOGIA IN
NEURO-PEDIATRIA

KLEIN S.K., ROPIN I. CURRENT PROBLEMS IN PEDIATRICS
GORDON N. NEUROLOGIA PEDIATRICA, IL PENSIERO SCIENT.

COMPLICAZIONI NEUROLOGICHE IN CORSO DI MALATTIA
CELIACA: studio di una casistica personale.

L.Piattella, N. Zamponi, C. Cardinali, *R.

Gagliardini, G. Caramia

Divisione NPI - Ospedale Pediatrico Regionale -

*Divisione Pediatria - Ospedale Pediatrico
Regionale -Ancona

Vengono riportati i dati relativi alle complicazioni neurologiche osservate in corso di malattia Celiaca in 58 pazienti (15 M, 43 F), età media a. 12.5 seguiti presso la Divisione NPI e la Divisione di Pediatria dell'Ospedale Pediatrico Regionale di Ancona.

La diagnosi di Malattia Celiaca è stata posta secondo i criteri dell'ESPGAN o del Gruppo di gastroenterologia pediatrica (1987)

La Malattia Celiaca è stata suddivisa, in base alla sintomatologia di esordio e ai risultati degli esami strumentali in : tipica, atipica, silente. Al momento della diagnosi l'età era inferiore ai 6 anni in 35 casi, fra 6-12 anni in 10 e superiore ai 12 anni in 13. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia dietetica e periodicamente controllati da un punto di vista clinico-auxologico e con esami biochimici (AGA, Ac antiendomio, Indici nutrizionali, Profilo ematologico completo ecc.). In tutti i pazienti sono stati inoltre presi in considerazione fattori anamnestici positivi per cefalea, crisi convulsive, disturbi comportamentali e psichici. Tutti sono stati sottoposti a visita neurologica ed EEG. Nei pazienti che presentavano sintomi neurologici e/o alterazioni EEG l'indagine neurodiagnostica è stata approfondita con esami neuroradiologici (TAC, MRI, SPECT) , esami neurofisiologici (PE, EMG, VCM. VCS), valutazione psicodiagnostica.

RISULTATI

Le complicazioni neurologiche più frequentemente osservate risultano nell'ordine:

- | | |
|---------------------------------------|------|
| - Calcificazioni cerebrali+ Epilessia | 5 pz |
| - Ischemia cerebrale acuta | 1 pz |

- Epilessia senza calcificazioni	1 pz
- Neoplasie cerebrali (con epilessia)	2 pz
- Convulsioni Febbrili	3 pz
- Cefalea di tipo emicranico	4 pz
- Alterazioni EEG isolate	3 pz
- Disturbi psichiatrici	2 pz

CONCLUSIONI

- Elevata incidenza, nella nostra casistica, di complicazioni neurologiche in corso di malattia celiaca (36.2%)
- Associazione significativa fra celiachia atipica e calcificazioni cerebrali cortico-sottocorticali prevalentemente bioccipitali, in relazione a deficit di acido folico o a meccanismo autoimmune.
- Elevata incidenza di epilessia (8 soggetti su 58 pari al 13,7%) soprattutto nei soggetti con calcificazioni, frequentemente con crisi polimorfe, farmaco-resistenti , associate a deficit psichico.
- Incidenza molto bassa di epilessia in assenza di lesioni strutturali del parenchima cerebrale.
- Evoluzione variabile della sintomatologia epilettica anche con guarigione completa, apparentemente senza correlazione con la dieta priva di glutine.
- Possibile insorgenza di accidenti cerebrovascolari acuti (cefalea, emiparesi brachio-crutale sinistra, disartria in una paziente con scarsa compliance alla dieta priva di glutine) . Anomalie vascolari corticali, soprattutto di tipo vasculitico sono state recentemente segnalate nella malattia celiaca e dimostrate anatomo-patologica-mente. Esse riconoscono , verosimilmente una patogenesi autoimmune (deposizione di complessi circolanti gliadina-anticorpi antigliadina), e sembrano costituire il substrato patologico delle calcificazioni cortico-sottocorticali.

- presenza di 2 casi con neoplasia cerebrale insorta a distanza di anni dalla diagnosi di malattia celiaca in soggetti in dietoterapia. Nella malattia celiaca è nota la maggiore predisposizione ad ammalare di neoplasie, soprattutto linfomi ed altre neoplasie gastrointestinali. Tra le varie ipotesi patogenetiche prospettate è stato anche ipotizzato che il deficit di Se, presente nella M. celiaca, e persistente anche dopo il trattamento dietetico possa costituire un fattore di rischio maggiore per patologia neoplastica, e questo potrebbe essere valido anche per le neoplasie cerebrali analogamente a quanto riscontrato per altre sedi (colon, pelle, fegato). Il dosaggio plasmatico del Selenio effettuato in una delle nostre pazienti è risultato significativamente ridotto rispetto alla norma.
- assenza di sintomi e/o segni di interessamento del SNP.

Bibliografia disponibile su richiesta agli Autori.

ITER DIAGNOSTICO NELLO STUDIO DELLE TUMEFAZIONI DEL COLLO

RAMUNDO V.* - COMPARATO D. M.** - CERRATO S.** - DI LUIGI P.* -
CIOFFI C.*** - COPPOLA R.*** - GRIFFO A.

Ospedale di Giugliano (NA) - Reparto di Pediatria

*Ospedale Pausilipon (NA) - Reparto di Ecografia e Radiologia

**Ospedale Pausilipon (NA) - Reparto di Chirurgia Pediatrica

***Ospedale "G. Moscati" di Aversa (CE) - Reparto Neonatale

Le tumefazioni cervicali sono un reperto estremamente comune nella pratica pediatrica e la maggior parte di queste è rappresentata da linfonodi, mentre una parte più esigua è rappresentata da tumefazioni di origine congenita su base disembrigenetica.

La comparsa di una tumefazione palpabile ci impone categoricamente l'identificazione, al fine di precisare la natura, specie oggi che sono frequenti spostamenti transcontinentali e si incominciano ad osservare affezioni esotiche. Il primo passo nella valutazione delle tumefazioni cervicali consiste in un'attenta e dettagliata anamnesi. L'età, naturalmente, è un'indice importante, poiché nell'età infantile si ha nell'ambito delle tumefazioni cervicali un'elevata frequenza di lesioni benigne o congenite, mentre nell'adolescente è più probabile che si tratti di linfadenopatia su base infiammatoria o virale.

Altri elementi importanti sono la rapidità di accrescimento e la forma della tumefazione dal momento che le lesioni che distendono una capsula che le avvolge assumono una forma tondeggianti mentre le tumefazioni che si sviluppano in una struttura allungata o tubulare tendono a mantenere questa forma.

Per le tumefazioni clinicamente evidenti, localizzate a livello del collo e cioè tra la linea cervico-cefalica e quella cervico-toracica, consigliamo un iter diagnostico maturato soprattutto alla luce degli attuali progressi tecnologici in materia di ultrasuoni.

Una volta evidenziate clinicamente, il primo esame che usualmente si richiede è una ecografia di base.

All'esame ecografico risultano evidenti e studiabili i seguenti parametri, tramite i quali, tra l'altro, risulta possibile orientarsi sulla natura della formazione:

- 1) forma ;
- 2) margini;
- 3) dimensioni ;
- 4) caratteri strutturali ;
- 5) eventuali fenomeni necrotici, per esempio calcifici o colliquativi.

La morfologia varia, in genere, dalle forme ovalari dei linfonodi iperplastici reattivi, alle forme tondeggianti dei noduli tiroidei, anche ectopici.

I margini risultano ben delineati e lineari nei linfonodi e nei noduli tiroidei benigni, mentre assumono aspetto mal definito negli ascessi e nelle patologie

ascessualizzate o nelle lesioni neoplastiche maligne di natura extralinfonodale (rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, ecc.).

Le dimensioni in genere risultano variabili, senza un nesso con la natura.

I caratteri strutturali sono quelli che orientano l'ecografista a fare diagnosi.

L'ecostruttura può essere isoecogena (stessa ecogenicità dei tessuti circostanti) oppure ipoecogena (ecogenicità inferiore) oppure iperecogena. Con sonda ad alta frequenza (oltre 10 mhz) è possibile aumentare di molto la definizione strutturale. Le eventuali micro-calcificazioni, in particolare dei noduli tiroidei, possono far diagnosticare il carcinoma papillifero o follicolare essendo peculiari delle forme neoplastiche maligne tiroidee.

L'alta frequenza delle sonde ecografiche, in genere lineari elettroniche, consente una diagnosi più precisa nelle cosiddette MEN (neoplasie endocrine multiple), per esempio la sindrome di Sipple o quella di Gorlin.

Le calcificazioni o i fenomeni colliquativi si riscontrano soprattutto nelle nodularità tiroidee datate o in fenomeni suppurativi, in particolare negli ascessi delle ghiandole salivari maggiori o minori.

L'introduzione dell'eco-color-doppler consente di ottenere una tipizzazione tissutale della tumefazione. Risulta, infatti, possibile definire il tipo di vascolarizzazione (arteriosa o venosa), la sede (periferica, extranodulare, intralasionale), la velocità di flusso, il numero dei vasi afferenti, ecc.

E' possibile, inoltre, determinare quantitativamente la velocità del flusso, calcolare alcuni parametri come l'indice di pulsatilità o l'indice di resistenza e compararli a tabelle standard.

Una volta effettuato l'esame con ecografo color-doppler, e definita, approssimativamente la natura sospetta della tumefazione, consigliamo di praticare una agobiopsia con ago sottile (Fine-Needle ago-biopsy), con guida ecografica. Questa tecnica consente di mirare il prelievo agobiopistico nella sede interessata, senza correre il rischio di prelevare tessuti indenni o di aspirare tessuti necrotici.

CONCLUSIONI

L'associazione eco-color-doppler con Fwab ecoguidata, ci ha consentito di ottenere il 100% di diagnosi appurata con nessun falso negativo o tanto meno nessun falso positivo.

Questo protocollo risulta, quindi, estremamente affidabile ed in particolare ben si adatta allo studio delle tumefazioni del collo.

UN RARO CASO DI " SINDROME DA IPOMAGNASEMIA- IPERCALCIURIA FAMILIARE."

M.C.PUPILLO, M. CECCONI*, V.BOLLI, M.MISERICORDIA, M.PASQUALINI,
G. PIERONI, G.FABRIZZI.

Servizio di Radiologia Azienda Ospedaliera "G.Salesi" Ospedale
Specializzato Pediatrico Ancona.

* Reparto Nefrodialitico Pediatrico Azienda Ospedaliera "G.Salesi"
Clinica Pediatrica Università Ancona

La sindrome "ipomagnesemia-iperparatiroidismo familiare" è un difetto ereditario caratterizzato da ridotto riassorbimento del Mg e del Ca a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle.

A questa condizione si associa frequentemente acidosi renale distale e, sebbene le caratteristiche cliniche e biochimiche di tale sindrome siano ben distinguibili da quelle dell'acidosi distale primaria, tali entità nosologiche vengono frequentemente confuse.

Di questa patologia sono stati descritti finora, nella letteratura da noi consultata, 20 casi e ci è sembrato pertanto interessante riferire di una paziente con tale sindrome giunta alla nostra osservazione.

Nel maggio '95 si è ricoverata presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Ancona una bambina di 14 aa. e 10/12, proveniente dalla Cina, con il sospetto clinico di rachitismo vitamina D resistente.

Nell'anamnesi familiare veniva segnalata litiasi renale nel padre e nel nonno paterno. L'altezza della paziente era di 117 cm (corrispondente all'altezza di una bambina di 6 anni e mezzo) ed il peso di 29 kg (corrispondente al peso di una bambina di 9 anni e mezzo).

Gli arti inferiori erano abnormemente corti, con tibie deformate a sciabola.

Lo studio radiografico dello scheletro rilevava una diffusa, marcata rarefazione della spongiosa ossea ed un incurvamento delle ossa lunghe nel cui contesto si evidenziavano numerosissime linee di Looser per osteoporomalacia ed erano inoltre più corte che di norma, con quadro di "rachitismo renale". Le tibie presentavano un simmetrico incurvamento in avanti del terzo inferiore della diafisi. Tutte le vertebre erano sfumate ed il sacro aveva aspetto a "sacro acuto". Si segnalavano inoltre due immagini ropache proiettantesi lateralmente al IV metamero lombare di sn, riferibili a calcoli sul presunto decorso dell'uretere. Una ecografia renale confermava dilatazione del rene e del tratto prossimale dell'uretere di sn.

Gli esami di laboratorio evidenziavano funzione renale nella norma, ma, tra gli elettroliti, valori abnormemente bassi di Mg (0,89%: valore normale 1,8-2,5%). A livello urinario si apprezzava aumentata escrezione del Mg, associata ad aumentata escrezione del Ca (CaU/CreaU=0,32).

I test di acidificazione renale e di carico di bicarbonati escludevano la coesistenza di acidosi renale.

Veniva pertanto posta la diagnosi di " ipomagnesemia-ipercalciuria familiare" e, iniziata la terapia con supplementazione di magnesio solfato ed idroclorotiazide, si otteneva immediato miglioramento del quadro ematologico.

Discussione: lo studio di questa paziente mette in rilievo un evidente deficit staturale con lesioni scheletriche di tipo rachitico molto gravi. In particolare la deformazione a "sacro acuto", associata alle deformazioni tibiali sovradescritte, indica che il rachitismo è iniziato precocemente, ancor prima che il soggetto iniziasse a camminare e quindi a gravare sulle tibie.

Il miglioramento del quadro bioumorale, e cioè la scomparsa della ipercalcemia e la normalizzazione della magnesemia dopo terapia con idroclorotiazide e supplementazione di Mg, confermano la distinzione di tale sindrome dalla acidosi distale.

Ci sembra inoltre interessante porre l'attenzione sull'estrema rarità della sindrome descritta e sulla possibilità di osservare negli immigrati patologie quali il rachitismo, ormai considerate superate nei paesi occidentali.

BIBLIOGRAFIA

- Rodriguez-Soriano J, Vallo A., Garcia Fuentes M. (1987): Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr. Nefrol.* 1: 465-472.
- Bianchetti MG., Oetliker OH., Lutschg J. (1993): Magnesium deficiency in primary distal tubular acidosis. *J Pediatr* 122: 833.
- Silverman F.; Kuhn J.: *Caffey's Pediatric Xray Diagnosis*. Vol.I Ninth Edition ,Mosby St. Louis 1993.

SU UN CASO DI LINFOMA NON-HODGKIN DELLO STOMACO IN ETÀ PEDIATRICA.

M. MISERICORDIA, V. BOLLI, M. PASQUALINI, G. PIERONI, M. C. PUPILLO,
R. LUCCHI*, L. FELICI**, G. FABRIZZI.

Servizio di Radiologia - Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ospedale Specializzato Pediatrico. Ancona Italy.

*Divisione di Chirurgia Pediatrica - Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ospedale Specializzato Pediatrico. Ancona Italy.

**Istituto di Clinica Pediatrica - Università di Ancona Italy.

Gli Autori riportano un raro caso di linfoma linfoblastico di tipo B dello stomaco in un bambino di 12 anni ricoverato per episodi ricorrenti di febbre associati a pallore cutaneo ed anemia. I linfomi non-Hodgkin, in ordine di frequenza, sono la terza neoplasia dell'età pediatrica e costituiscono il 10% di tutti i tumori maligni osservabili in tale periodo di vita. Il tubo digerente è la sede più frequente di localizzazione di malattia (30-35% dei casi); nella maggior parte dei casi si tratta di grosse masse a rapida crescita, accompagnate da ascite, che si originano dall'ultima porzione del tenue, con interessamento dei linfonodi mesenterici e spesso anche di quelli retroperitoneali. La localizzazione a livello gastrico è altresì estremamente rara. All'esordio può essere assente sintomatologia di tipo digestivo; più spesso uno dei primi segni del linfoma gastrico è la febbre, di grado non elevato, con dolore sordo e non continuo all'area epigastrica a cui può accompagnarsi anemizzazione cronica.

Nel caso che viene riportato, all'esame ecografico dell'addome si dimostrava in sede epigastrica paramediana sinistra, in prossimità della piccola curvatura gastrica, una grossolana lesione espansiva del diametro di 6 cm; dopo distensione dello stomaco con acqua, si apprezzava un notevole ispessimento della parete gastrica a livello di alcuni tratti esplorabili del corpo e del fondo con apparente irregolarità del profilo mucoso. La gastroscopia metteva in evidenza voluminose mammellonature parietali gastriche a carico della parete anteriore e della parete posterolaterale del corpo ove si evidenziava anche un'ampia lesione ulcerativa; all'esame istologico sul prelievo biptico in corso di gastroscopia la mucosa risultava infiltrata da linfoma linfoblastico di tipo B. Lo studio a doppio contrasto delle prime vie digestive ed un tenue seriato escludevano ulteriori localizzazioni di malattia a carico del tubo digerente. La RM addominale, eseguita per la stadiazione locoregionale di malattia non evidenziava lesioni secondarie a carico del fegato, del pancreas, della milza e dei reni.

Dopo quattro cicli di terapia antitumorale ad alte dosi si assisteva a remissione completa di malattia con negatività dei controlli biptici a livello della mucosa gastrica; alla RM addominale di controllo a tre mesi dalla diagnosi si dimostrava pressoché completa scomparsa della massa epigastrica precedentemente segnalata. Gli Autori sottolineano la possibilità del riscontro in età pediatrica di linfoma a localizzazione gastrica; è un'evenienza rara che deve essere conosciuta poiché una diagnosi precoce della malattia e l'inizio immediato della terapia consentono un'ottima prognosi.

BIBLIOGRAFIA

- Ashon P.; Lahde PI.; Ruuska T.; Makiperna A. Gastric lymphoma in an 11 year old boy: a case report. *Med Pediatr Onc* 1994; 22(1): 66-7.
- Martin de Pablos J; Santano Dominguez M; Blanco Yun A; Sanchez Calero J. A primary gastric Burkitt's lymphoma in a child. *Rev Esp Enferm Dig* 1992 Sep; 82(3): 189-191.
- Magrath I: Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. Pizzo P.A., Poplack D (Eds): *Principles and practice of pediatric oncology*. 533-575. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1993.

L' IMPORTANZA DI UNA REFERTAZIONE OMOGENEA NELLA DIAGNOSTICA NEONATALE DELLA DISPLASIA CONGENITA DELL'ANCA: PROPOSTA DI UN METODO AUTOMATIZZATO.

V.BOLLI, G. PIERONI, M.MISERICORDIA, M.PASQUALINI, M.C.PUPILLO,
R. SIMONETTI, G.FABRIZZI.

Servizio di Radiologia Azienda Ospedaliera "G.Salesi" Ospedale
Specializzato Ancona.

L'esame ecografico dell'anca costituisce da molti anni indagine di screening nella diagnosi precoce della displasia congenita. L'assenza di radiazioni e la possibilità di diagnosticare precocemente la patologia collocano tale metodica al primo posto nelle indagini per il riconoscimento della malattia. L'esame, generalmente eseguito intorno alle 4-6 settimane di vita consente, quando necessario, di instaurare una terapia precoce; ciò significa, in molti casi, concludere l'iter terapeutico già all'età di 4-5 mesi, epoca in cui nel passato (quando la diagnosi si basava sull'esame radiologico del bacino) veniva effettuata la diagnosi. La precocità del trattamento ha determinato un netto miglioramento della prognosi con sensibile riduzione del numero di interventi chirurgici. La metodica di Graf è ormai universalmente riconosciuta come la più affidabile ed è utilizzata dalla maggior parte dei Centri di diagnostica di patologia neonatale; tale metodica, se correttamente applicata, consente una classificazione in stadi della patologia, secondo criteri oggettivi di valutazione dell'immagine ecografica che implicano pertanto una refertazione standardizzata. Un referto ambiguo, parzialmente descrittivo (tipo "scarsa copertura del tetto osseo cartilagineo senza evidenti dislocazioni del labrum", o "teste femorali ben orientate rispetto ai cotili"), che non comprenda la stadiazione secondo Graf, può essere di non facile comprensione o, ancor peggio, scarsamente determinante ai fini di un eventuale immediato provvedimento terapeutico. Accade infatti talvolta che esami tecnicamente ben eseguiti su bambini portatori di una grave patologia siano refertati in modo equivoco; il danno che può derivare da questo tipo di comportamento è enorme, poichè esiste il rischio che la mancanza di chiarezza nello scambio d'informazioni tra i diversi operatori determini un netto ritardo nell'intraprendere la terapia. Il linguaggio del referto deve pertanto essere chiaro ed omogeneo; oltre alla stadiazione secondo Graf, il referto dovrebbe contenere espressamente tutti gli elementi morfologici (conformazione ossea, ciglio osseo e cartilagineo) che tipizzano l'anca esaminata. Dovrebbe inoltre essere indicata una breve descrizione diagnostica conclusiva (es.: reperto di immaturità fisiologica, compatibile con l'età; reperto nei limiti della norma; quadro ecografico riferibile a displasia; anca decentrata, ecc.). Per evitare questi inconvenienti e per rendere il referto più omogeneo sarebbe auspicabile poter disporre di un programma di refertazione automatica.

Da circa tre anni nel nostro Servizio utilizziamo un apposito programma di refertazione automatica tramite codice che ci ha permesso, oltre ad incamerare i dati per l'elaborazione statistica, di omogeneizzare la refertazione in base ai criteri precedentemente descritti. Nel referto vengono enunciati lo stadio secondo Graf, brevi conclusioni diagnostiche e la descrizione degli elementi morfologici; a questo è possibile aggiungere ciò che si ritiene più opportuno; ad esempio può essere indicata l'epoca in cui effettuare un eventuale ulteriore controllo od altre note diagnostiche. Tale sistema, nel nostro programma di screening, ha consentito di ridurre drasticamente i tempi di battitura e di consegna del referto con conseguente riduzione di impiego del personale di Segreteria. In conclusione riteniamo che sia indispensabile l'utilizzo di una refertazione standardizzata ed omogenea in tutti i Centri dove viene eseguita l'ecografia dell'anca neonatale per lo studio della displasia; la messa a punto di un sistema automatizzato in un programma di screening può conciliare l'esigenza della standardizzazione del referto con una notevole riduzione dei tempi di lavoro del personale medico e di segreteria.

BIBLIOGRAFIA

Bolli V.; Busilacchi P.; Pieroni G.; Pupillo MC.: L'ecografia nella displasia congenita dell'anca. *Imaging US- Avanzamenti '90:15-23*, Masson 1991.

Psenner K.; Ortore P.; Fodor G. (1988): Guida alla diagnostica ecografica dell'anca neonatale. Libreria Cortina, Verona.

Graf R.: Guida all'ecografia dell'anca infantile (1989). Libreria Cortina, Verona.

Tramonti Rocchi M.; Vichi G.; Giganti B.; Novembri A.; Pagliuzzi A. (1991). Displasia e lussazione congenita dell'anca. *Diagnosi precoce e terapia*. Liviana Medicina, Napoli.

POTENZIALITA' DIAGNOSTICHE DELL'ECOGRAFIA NELLA PATOLOGIA DELL'APPARATO GASTROENTERICO: ESPERIENZA PRELIMINARE NELLA VALUTAZIONE DEL REFLUSSO GASTROESOFAGEO.

G. PIERONI, M.MISERICORDIA, V.BOLLI, M.PASQUALINI, M.C.PUPILLO,
G.FABRIZZI.

Servizio di Radiologia Azienda Ospedaliera "G.Salesi" Ospedale
Specializzato Pediatrico Ancona.

Sebbene la presenza di aria nell'apparato gastro-enterico sia di ostacolo allo studio con gli US degli organi ipocondriaci, l'uso di semplici accorgimenti (somministrazione di acqua, decubiti etc.), l'affinamento della tecnica ecografica e l'acquisizione di maggiore esperienza da parte degli operatori permettono attualmente di ottenere informazioni utili nel caso di patologie che coinvolgono primitivamente o secondariamente il tubo digestivo.

E' ormai riportata in letteratura l'affidabilità diagnostica dell'ecografia nella stenosi ipertrofica del piloro, nell'invaginazione intestinale e nella valutazione di neoplasie parietali che determinano effetto massa come i linfomi extranodali che rappresentano la neoplasia più frequente dell'apparato gastroenterico in età pediatrica. E' d'altra parte noto da sempre il ruolo diagnostico degli US nell'identificazione di formazioni cistiche, omentali o da duplicazione.

Utili informazioni si possono ottenere agli US anche nello studio della patologia intestinale infiammatoria acuta e cronica come nel Morbo di Crohn, nella Colite Ulcerosa, nell'appendicite acuta; tuttavia in tali situazioni rimane preminente il ruolo della radiologia convenzionale supportato dai riscontri clinicolaboratoristici.

Nel nostro lavoro vogliamo verificare il ruolo dell'ecografia nello studio del reflusso gastroesofageo (RGE).

Il RGE può essere definito come disfunzione dell'esofago distale che provoca un anormale passaggio di contenuto gastrico in esofago; tale fenomeno è un'evenienza tutt'altro che rara nel neonato sano, soprattutto nella fase postprandiale, ma è considerato patologico allorché quantità eccessive di contenuto gastrico refluiscono restando per tempi lunghi a contatto con la mucosa esofagea.

Solitamente il RGE regredisce attorno ai 18 mesi di vita, tuttavia in una percentuale variabile (fino al 5%) si sviluppa un danno grave esofageo (esofagite) o patologia respiratoria secondaria.

Nel protocollo diagnostico la PH metria è la metodica di scelta per sensibilità ed affidabilità (90%).

Il tubo digerente (TD) è invece l'esame più utilizzato anche se la sua attendibilità diagnostica non supera il 50%. Le altre metodiche, endoscopia e scintigrafia, trovano indicazione nell'accertamento delle eventuali complicanze.

Il ruolo dell'ecografia come metodica di prima scelta è legato alle caratteristiche di basso costo biologico ed economico.

All'esame ecografico, il RGE può essere ben individuabile ed è possibile definire un grading di patologia in base alla quantità di materiale refluito e al tempo di permanenza del materiale in esofago.

E' possibile altresì esprimere un giudizio diagnostico sulla eventuale presenza di ernia jatale o esofagite, aspetti che tuttavia possono essere meglio definiti con un successivo studio radiologico.

I dati preliminari relativi alla nostra casistica sullo studio ecografico del RGE sono assimilabili a quelli degli altri centri di Radiologia Pediatrica che riconoscono una maggiore attendibilità diagnostica degli US rispetto al TD: ciò verosimilmente in relazione alla maggior "fisiologicità" della somministrazione di acqua per lo studio US rispetto alla sospensione baritata utilizzata nello studio TD, e alla possibilità di seguire in ecografia per un più lungo tempo di osservazione (almeno 10') gli eventi dinamici della patologia da reflusso rispetto alla radiologia convenzionale che, per ovvii motivi proteximetrici, deve ridurre al minimo i tempi di esposizione.

Bibliografia

- Barbolini G., Muratori G., Bertolini MF. e Coll: Apporto dell 'Ecografia nella diagnosi del reflusso gastro-esofageo nel bambino. *Ped. Med. Chir* 14: 619-622, 1992.
- Lazzari R., Collina A., Pession A. e Coll: Diagnosi di reflusso gastro-esofageo nell'infanzia: confronto tra ecografia e Ph-metria. *Ped Med Chir (Med Ped Chir)* 13: 617-620, 1991.
- Di Mario M., Bergami GL., Fariello G., Vecchioli Scaldazza A. : Diagnosi di reflusso gastro-esofageo nell'età pediatrica. Confronto tra ecografia e pasto baritato. *Radiol Med* 89: 76-81, 1995.
- Gomes H., Lallemand A., Lallemand P.: Ultrasound of the gastroesophageal junction. *Pediatr Radiol* 23: 94-99, 1993.
- Tani G., Sciutti R., Teglia F. E Coll: Diagnosi del reflusso gastro-esofageo in età pediatrica. Ecografia versus Ph-metria. *Radiol Med* 86: 626-629, 1993.

RUOLO DELL' IMAGING NELLE INFEZIONI OSTEOARTICOLARI DELL'INFANZIA : DESCRIZIONE DI TRE CASI.

G. PIERONI, M.MISERICORDIA, V.BOLLI, M.PASQUALINI, M.C.PUPILLO,
G.FABRIZZI.

Servizio di Radiologia Azienda Ospedaliera "G.Salesi" Ospedale
Specializzato Pediatrico Ancona.

In pediatria esistono tre forme di infezione osteoarticolare di maggiore riscontro:

- osteomielite acuta classica;
 - osteomielite circoscritta (la forma piu' frequente);
 - osteoartrite, riscontrabile a tutte le eta', ma di maggior riscontro nel neonato/lattante.
- Per osteomielite si intende comunemente un'infezione dell'osso corticale e del midollo propagatasi all'osso per via ematogena mentre si definisce osteite un processo infiammatorio dell'osso corticale in cui l'infezione si diffonde per contiguita' o per inoculazione diretta. Bisogna considerare come le variazioni fisiologiche della vascolarizzazione che intercorrono a livello della zona metafisi-epifisaria nel corso della maturazione scheletrica (neonato, bambino, adulto) possano determinare l'estensione del processo infiammatorio dalla metafisi alla regione epifisaria realizzando un quadro di osteoartrite, tipico dell'età neonatale; a questo proposito è da segnalare che il rischio di artrite è ancora piu' grave nei distretti in cui la cartilagine di coniugazione è intraarticolare, come nell'articolazione dell'anca e in quella scapolo-omerale.
- Tuttavia, persistendo condizioni vascolari favorenti, tale quadro può complicare un'osteomielite anche nel bambino più grande. Tutti i microrganismi possono essere in causa ma il germe implicato piu' frequentemente e' lo Stafilococco responsabile di diverse forme morbose (rinofaringiti, infezioni cutanee, urinarie, etc...).

Gli Autori riportano l'esperienza su tre casi di osteoartrite da Stafilococco localizzati all'articolazione coxo-femorale sottoposti ad esame radiografico, ad ecografia articolare e a RM.

In tutti i casi erano presenti all'anamnesi uno o piu' degli elementi di seguito elencati :

- prolungata permanenza in ambienti con molti altri neonati;
- manovre rianimatorie;
- interventi chirurgici demolitivi;
- insufficienza dei meccanismi di difesa immunitari.

Nella fase precoce, in presenza di una sintomatologia clinica rappresentata da attitudine viziata in intra o extra rotazione e dolore alla mobilizzazione passiva dell'arto con scarsa significatività dei dati di laboratorio, l'ecografia, eseguita con sonda lineare ad alta frequenza (7.5/10 Mhz), dimostrava la presenza di edema dei tessuti molli periarticolari e di versamento che discostava la testa femorale dalla profondita' del cotile con perdita della caratteristica ipo-anecogenicità della cartilagine epifisaria che assumeva un aspetto di tipo "smerigliato". In due casi l'ecografia permetteva di documentare lussabilità della testa femorale alla mobilizzazione dell'arto; in un caso si documentava la presenza di una colata di materiale puruloide che dalla zona metafisaria si estendeva fino alla diafisi femorale.

L'ecografia oltre a fornire dati diagnostici veniva utilizzata in un caso come guida per agoaspirazione al fine di identificare il microrganismo in questione e per un drenaggio

In fase precoce, la radiografia convenzionale forniva dati indiretti, mentre consentiva una corretta valutazione della patologia all'istaurarsi delle lesioni ossee quali lacune metafisarie, reazioni periosteali o alterazioni epifisarie.

In un caso si ricorreva all'impiego dell' RM per una migliore definizione dell'estensione del coinvolgimento dell'epifisi da parte della flogosi e per individuare la posizione più appropriata in scarico nella fase subacuta dell' infezione; la corretta acquisizione di queste informazioni diagnostiche è di fondamentale importanza ai fini della prognosi per l' elevato rischio di sequele ortopediche molto invalidanti (necrosi epifisaria, epifisiodesi per sterilizzazione della cartilagine di coniugazione con accorciamento e disassiamiento dell'arto colpito).

BIBLIOGRAFIA

- Cohen Md. e Coll: "MR differentiation of acute and Chronic osteomyelitis in children". Clin Radiol 41: 53,1990.
- Broderick L. e Coll: "Severity of articular cartilage abnormality in patients with osteoarthritis: evaluation with Fast Se MR versus Arthroscopy." AJR 162: 99, 1994.
- Dangman B. E Coll : "Osteomyelitis in children: Gd-enhanced MRI. " Radiology 182: 743, 1992.

ECOGRAFIA DELLE ANCHE IN SOGGETTO ACONDROPLASICO

CASTELLINI R., GUERRINI D.

Divisione di Pediatria U.S.L. 10 Camerino

Nelle affezioni sostenute da una patogenesi osteocondrodistrofica merita notevole importanza la Acondroplasia, malattia a trasmissione AD che porta a turbe delle cartilagini di accrescimento.

Essendo il disturbo a carico della ossificazione encondrale sono più colpite le ossa lunghe con conseguente nanismo disarmonico.

Vogliamo portare a conoscenza il quadro ecografico relativo alle anche di un bambino di 3 mesi a cui era stata effettuata diagnosi di Acondroplasia.

L'esame ecografico che qui riportiamo evidenzia tali conclusioni: "Le anche appaiono centrate, ma non possono rientrare in nessuna delle classificazioni di Graf. La mancanza di un repere del bordo inferiore dell'osso iliaco non permette la tracciatura dell'angolo alfa".

L'analisi più dettagliata ci consente di rilevare:

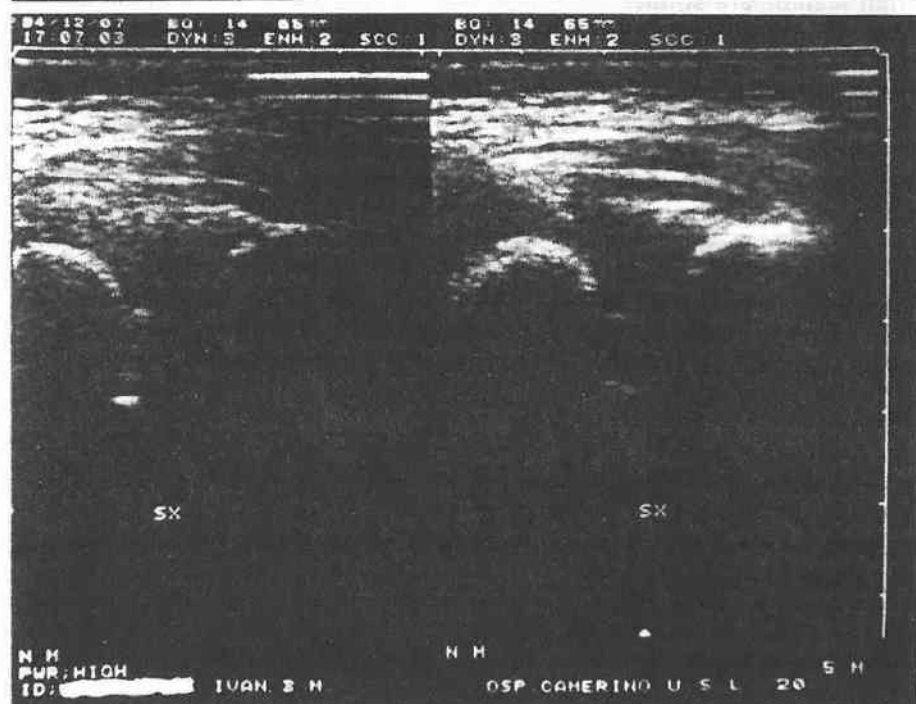
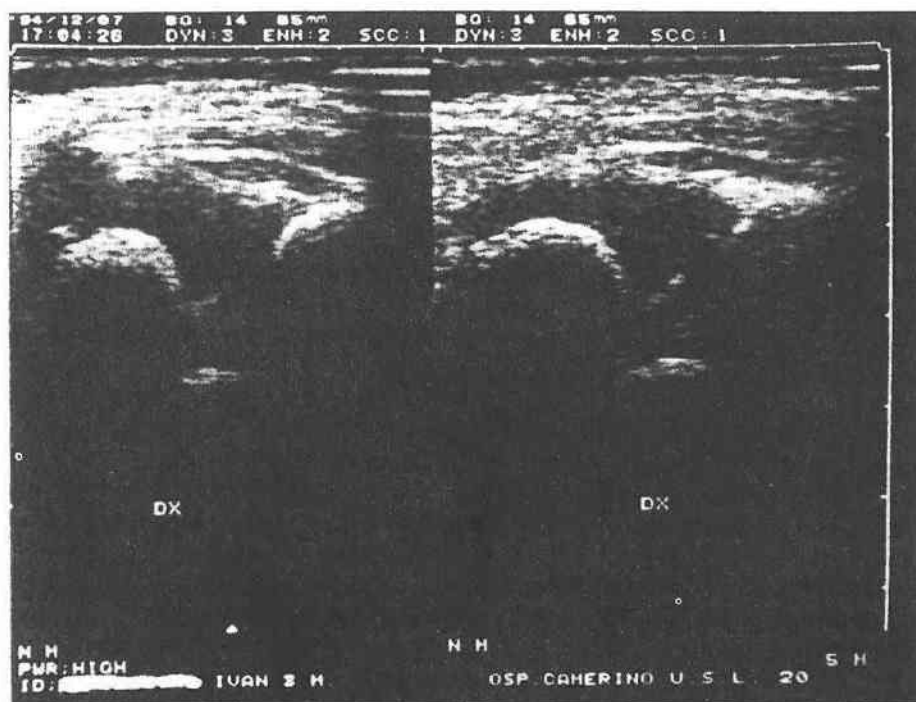
- 1) Conformazione ossea anomala, scarsa, poco rappresentata.
- 2) Ciglio osseo appiattito.
- 3) Nucleo cefalico assente.
- 4) Labrum acetabolare sottile.
- 5) La testa del femore appare centrata anche se di dimensioni ridotte ed apparentemente non regolare come morfologia.
- 6) Ischio ben visibile.
- 7) Linea di demarcazione osseo-cartilaginea (fronte di ossificazione a livello del collo femorale) normalmente rappresentata.

Il dato rilevante è come l'esame ecografico delle anche ponga una diagnosi di sospetto patologico non tanto come Displasia delle anche, che peraltro risultavano alla manovra di Ortolani-Barlow negative, ma quanto come scarsa rappresentazione della parte ossea. Un dato controverso è come il fronte di ossificazione metafisario sia ben rappresentato ed evidente ecograficamente anche se in teoria doveva manifestare il rallentamento della ossificazione encondrale con assottigliamento della zona proliferativa cartilaginea e scomparsa della disposizione serrata a colonne della cartilagine stessa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Graf R.: Classification of hip joint dysplasia by means of sonography. Arch. Orthop. Trauma Surg. 1984
- 2) Psenner K., Ortore P., Fodor G. : Guida alla diagnostica ecografica dell'anca neonatale Edizione Libreria Cortina 1991.
- 3) Nelson Textbook of Pediatrics Thirteenth edition 1987.
- 4) Mastroiacovo P. e coll. : Difetti congeniti e sindromi malformative. Mc Graw-Hill 1990.

ECOGRAFIA DELLE ANCHE IN SOGGETTO ACONDROPLASICO



SU UN CASO DI SCAFOCEFALIA

F. Pauri, A. Messori, *M. Pierangeli, *A. Bertani

Clinica di Neurochirurgia, * Clinica di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva
Università di Ancona

Nel 1851 Virchow introdusse il termine "*craniostenosi*" per indicare la prematura fusione di una o più suture craniche. Successivamente Bertolotti, Sear, Ingraham ed altri usarono il termine "*craniosinostosi*". Correntemente si indicano con il primo termine il processo di fusione precoce delle suture e con il secondo il suo risultato. Molteplici sono le classificazioni delle craniosinostosi. Sulla base della sutura interessata si distinguono:

craniosinostosi semplici

- brachicefalia fusione bilaterale della sutura coronale
- scafocefalia fusione della sutura sagittale
- trigonocefalia fusione della sutura metopica
- plagiocefalia fusione unilaterale coronale o unilaterale lambdoidea

craniosinostosi composte

- acrocefalia fusione di tutte le suture
- varie combinazioni

Possono inoltre essere suddivise in:

primarie

secondarie (a rachitismo, ipertiroidismo, talassemia, mucopolisaccaridosi, microcefalia, etc.).

Infine, in base alla presenza o meno di malformazioni associate, si distinguono in:

isolate

sindromiche.

La frequenza delle craniosinostosi si aggira attorno a 0,4 casi ogni 1000 nati e non c'è prevalenza di razza. La forma più comune (50-60%) è la *scafocefalia*, in cui il cranio risulta abnormemente lungo e stretto per fusione prematura della sutura sagittale. Il trattamento chirurgico è indicato per correggere l'anormalità estetica e viene effettuato entro il primo anno di età per ottenere il migliore risultato morfologico con la tecnica più sicura.

Gli Autori presentano un caso di scafocefalia operato presso l'Ospedale "G. Salesi" di Ancona. Si tratta di un bambino di 4 mesi (Fig. 1a), il quale è stato sottoposto ad intervento chirurgico di craniectomia sagittale e frammentazione dei parietali (Fig. 1c). Già nell'immediato post-operatorio era evidente la notevole riduzione del diametro sagittale del cranio. Al controllo a distanza di 15 mesi (Fig. 1b) si conferma il buon risultato estetico e si registra uno sviluppo psicomotorio normale.



Fig. 1a



Fig. 1b

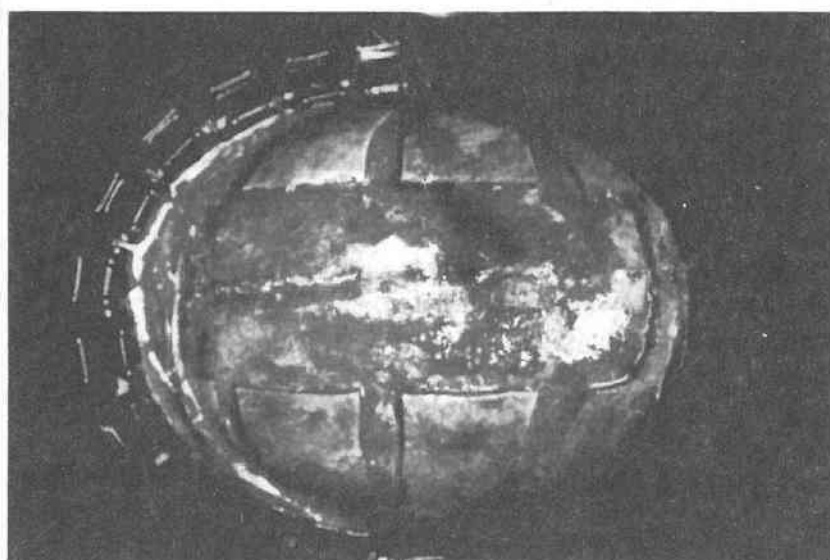


Fig. 1c

Mattia P., 4 mesi.

Fig. 1a: aspetto preoperatorio

Fig. 1b: controllo postoperatorio dopo 15 mesi

Fig. 1c: intraoperatorio

Bibliografia essenziale

Cohen MM Jr: Craniosynostosis: diagnosis, evaluation and management. Raven Press, New York, 1986.

Mc Laurin RL, Schut L, Venes JJ, Epstein T: Pediatric Neurosurgery. Surgery of the developing nervous system. WB Saunders Company, Philadelphia, 1989.

SINDROME DI EHLERS-DANLOS COME REPERTO A SORPRESA NELLA MEDICINA SCOLASTICA.

Lombardi Mistura E*, Maddaloni D, Grassi R, Antonella M.A., Mezzanotte B, Guidarelli P, Lombardi M.

Gruppo di Studio Indagine Umbra Malformazioni Congenite*
ASL n°6 Fabriano (AN).-Div.Ped.;Div.Ortop.;Serv.Otorino.

La sindrome di Ehlers-Danlos comprende un gruppo eterogeneo di malattie, classificate in 10 gruppi differenti (vedi tabella).

Le varie forme sono dovute a mutazioni geniche a segregazione autosomica dominante, autosomica recessiva e legata al sesso recessiva.

La frequenza globale delle varie forme è stata valutata in circa 1:50000. Le prime tre sono le più frequenti.

Nelle diverse forme si associano, in maniera variabile, le seguenti manifestazioni cliniche:

iperlassità articolare, che rappresenta il sintomo caratteristico;

iperestensibilità della cute e delle mucose;

fragilità cutanea con tendenza a lenta guarigione delle ferite, formazione di cicatrici e di pseudo-tumori molluscoidi;

facile sanguinamento e formazione di ecchimosi.

Durante il lavoro di medicina preventiva scolastica svolto sul territorio della ASL n°6, che comprendeva lo screening di tutti i ragazzi della 1a classe della scuola media inferiore per l'anno scolastico '94-'95, è stato diagnosticato un caso misconosciuto di s.d. Ehlers-Danlos in un ragazzo di 14 anni originario del Marocco. Il paziente presentava articolazioni iperestensibili con sub-lussazioni e difficoltà alla deambulazione. Erano presenti caratteristiche cicatrici cutanee "a carta di sigaretta" alle ginocchia, alle gambe ed ai gomiti ed ematomi sottocutanei calcificati, da microtraumi. L'apparato scheletrico mostrava deformità a carico del rachide (cifoscoliosi), ipometria dell'arto inferiore dx e ginocchio valgo controlaterale, disposizione irregolare dei denti. I genitori riferivano facile sanguinamento e formazione di ecchimosi in seguito a traumi di lieve entità sin dalle prime epoche di vita.

I segni clinici sono dunque patognomonicamente della s.d. Ehlers-Danlos. La difficoltà ora consiste nell'inserire il nostro paziente in uno dei 10 gruppi eterogenei di malattia. Per far questo si dovrà anche effettuare una serie di esami biochimici che possono dimostrare una alterata sintesi del collagene e/o un difetto enzimatico.

Criteri differenziali per la diagnosi di tipo della sindrome Ehlers-Danlos*

Tipo	Segni e sintomi			Altri segni disintivi, complicazioni	Ereditarietà	Defetto primitivo	Frequenza	MIM N°
	Iperelastica	Cute Fragile e/o facilmente sanguinante	Lassità articolare					
I	+++	+++	+++	complicazioni vascolari e intestinali, occasionali	AD	?	comune	*13000
II	++	++	++		AD	?	comune	13001
III	+	+	++		AD	?	comune	13002
IV	-	+++	+	rottura di arterie, intestino, utero, pneumotorace, aspetto vecchieggiante delle estremità (acrogeria)	AD	ridotto e/o anormale collagene tipo III	relativ. rara	*13005 (*22535, 22356)
V	++	++	+		XL	?	rara	*30520
VI	+++	++	+++	ipotonia muscolare, scoliosi, microcornea, rottura oculare	AR	lisil-idrossilasi (non tutti i casi)	rara	*22540 (*22920)
VII	+	+	+++	lussazioni congenite, bassa statura	AD	mancaza telopeptide N-terminale delle catene α_1 o α_2 collagene tipo I	rara	13006 (*22541)
VIII	+	++	++	periodontopatie, precoce caduta dei denti	AD		rara	*13008
IX	+/-	+	+	cute lassa piuttosto che iperelastica, diverticoli intestinali, osteoporosi, escostosi	XL	anorm. omocistasi del rame \rightarrow lisil-ossidasi \downarrow	rara	*30415
X	+	+	++	distruzione piastinica, pellicchie	AR	difetto della fibronectina?	rara	22531

* Modificata da Steinmann B. e coll., 1990. Tratto da: "Difetti cong. e Sindromi malf. ed. Mc Graw-Hill.

RIARRANGIAMENTO CROMOSOMICO COMPLESSO COINVOLGENTE I CROMOSOMI 2, 11 E 17 IN UNA PAZIENTE CON ANOMALIE FENOTIPICHE

Migliori M.V.* , Pettinari A.* , Piermattei P.* , Colafranceschi F.R.* , Discepoli G.* , Osimani P.°, Braccilli T.°, Caramia G.°

* Laboratorio Analisi-Sez. Citogenetica - Azienda Ospedaliera Salesi-Ancona

° Divisione Pediatria-Neonatologia - Azienda Ospedaliera Salesi-Ancona

In una bambina di 7 anni affetta da ritardo psicomotorio, scoliosi dorsale e vari dismorfismi (facies ad uccello, turricefalia, microftalmia, rima palpebrale antimongoloide, palato ogivale, solco palmare unico) è stata riscontrata un'aberrazione cromosomica complessa.

Il riarrangiamento coinvolge i cromosomi 2, 11 e 17 ed è stato definito mediante tecniche citogenetiche ad alta risoluzione e mediante Ibridazione in situ utilizzando sonde "painting" per i cromosomi 2, 11 e 17.

Si tratta di un caso rarissimo di doppia inserzione in cui la banda 2q32.3 è inserita a livello 11q24 e la banda 2q32.1 è inserita a livello 17q21.

Il cariotipo riscontrato è pertanto:

46,XX,ins(11;2)(q24;q32.2q33), ins(17;2)(q21;q31q32.2).

Il cariotipo dei genitori è risultato normale.

Circa metà dei riarrangiamenti cromosomici complessi con 3 o 4 rotture è familiare mentre la grande maggioranza dei casi con più di 4 rotture è *de novo*. Probabilmente ciò è dovuto al fatto che alla meiosi la ricombinazione all'interno dei segmenti interstiziali riarrangiati induce sbilanciamenti cromosomici. La situazione diventa ancora più complessa quando sono coinvolti più di 2 cromosomi ed i punti di rottura sono più di 4.

La presenza di rotture cromosomiche multiple che insorgono contemporaneamente (nel nostro caso sono 5) può dipendere o da un agente che causa un danno cromosomico o dall'incapacità delle cellule a riparare le rotture del DNA, cosa che in condizioni normali avviene regolarmente.

Poiché il riarrangiamento cromosomico descritto è apparentemente bilanciato le anomalie fenotipiche della paziente possono essere spiegate con le seguenti ipotesi:

- 1) presenza di una o più delezioni submicroscopiche;
- 2) interruzione della continuità di un gene a livello di uno dei punti di rottura;
- 3) effetto di posizione.

ALFA-INTERFERON NEL TRATTAMENTO DELL'EPATITE CRONICA C

MADDALONI D, GRASSI R, LOMBARDI MISTURA E; VANNUCCI R; LOMBARDI M.

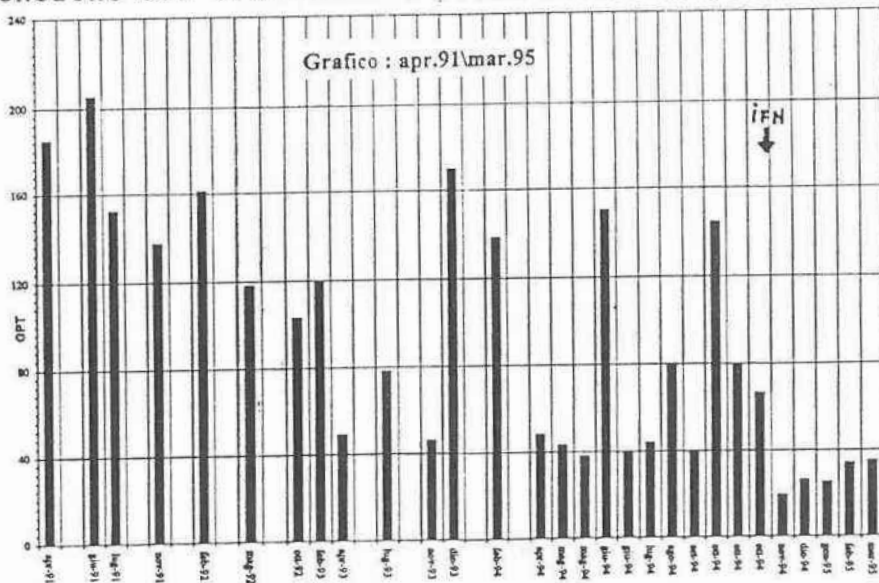
Div. Ped.; Lab. Analisi** ASL n°6 Fabriano (AN); Gruppo di studio Indagine Umbra Malformazioni Congenite (IUMC)†

Il virus dell'epatite C (HCV), identificato nel 1989, è responsabile del 90% dei casi di epatite post-trasfusionale nAnB. Il 50% degli infettati da HCV evolvono verso l'epatite cr. ed il 20% di questi vanno in cirrosi entro 10 aa.

Abbiamo trattato per 8 mesi con Interferon- α -IFN un pz. di 20 aa., affetto da β -thalassemia omozig. con evidenza sierologica, biochimica, istologica e di biologia molecolare d'infezione da HCV. L'innalzamento cronico dell'ALT negli ultimi 4 aa. è rappresentato nel grafico.

Il pz. ha ricevuto α -IFN ricombinante alla dose di 3MU/m² s.c. a gg. alterni senza reazioni febbrili e/o artromialgie all'inizio del trattamento. Si è ottenuta normalizzazione delle transaminasi entro i primi due mesi di terapia.

La ricerca dell'RNA virale mediante Polymerase Chain Reaction con metodica quantitativa e del genotipo ha dimostrato la scomparsa dell'RNA dal siero. Ci troviamo di fronte ad una progressiva infezione o a latenza del virus, ovvero si tratta di una risposta transitoria o di una risposta sostenuta all'IFN? Solo l'HCV-RNA tessutale dopo la sospensione del trattamento potrà fornirci la soluzione.



SU DI UN CASO DI MENINGOENCEFALITE CON CARDITE IN CORSO DI EPIDEMIA DI PAROTITE.

A Carlucci, C Iacobitti.

Divisione di Pediatria. Ospedale di Lanciano.

Introduzione: La parotite costituisce una delle malattie infettive che nonostante le campagne di sensibilizzazione in favore della vaccinazione, ancora viene riscontrata con notevole frequenza. La complicanza più diffusa è costituita dalla meningoencefalite. Meno comuni sono invece la pancreatite e l'orchite. Decisamente rara la miocardite. Nello scorso mese di aprile, nella nostra Regione si è registrata una importante epidemia nel corso della quale numerosi sono stati i casi complicati ospedalizzati da noi osservati.

Caso clinico: AC di anni 10, presenta tumefazione di entrambe le parotidi e febbre di breve durata che viene trattata a domicilio con terapia sintomatica. In 9° giornata, con la tumefazione parotidea in fase di regressione, viene ricoverato nella nostra Divisione per cefalea, vomito e febbre. L'obiettività all'ingresso è dominata dalla positività dei segni di Kernig e Lasegue, iperestesia, stato di torpore. I dati di laboratorio più significativi sono rappresentati dal marcato aumento dell'amilasemia e dalla pleiocitosi liquorale con iperproteino-rachia. L'EEG mostra onde lente di sofferenza cerebrale diffusa. In 3° giornata dal ricovero compare stato astenico con bradicardia (46/m). Un ECG mostra segnapassi migrante tra nodo del seno e nodo atrio-ventricolare. Normali l'ecocardiogramma e gli enzimi cardiaci. Viene praticata terapia con betametasone per 5 giorni con risoluzione della sintomatologia neurologica e normalizzazione del ritmo cardiaco.

Discussione: La complicanza meningoencefalitica rientra tra le eventualità più frequenti, mentre non altrettanto può dirsi di quella cardiaca. Con riferimento a quest'ultima, nel caso osservato, non sono stati documentati segni di danno miocardico, ma la comparsa di bradicardia, associata all'osservazione ecgrafica di segnapassi migrante tra nodo del seno e nodo atrio-ventricolare, documentano il rapporto di causa-effetto tra parotite e complicanza cardiaca. L'osservazione è viepiù rafforzata dalla normalizzazione di entrambi i reperti a distanza di pochi giorni.

ASPETTI CLINICI, CARDIOLOGICI E TERAPEUTICI DELLE FORME ATIPICHE DI MALATTIA DI KAWASAKI

E. Pedroni*, M.S. Perrone*, C. Baldioli*, D. Chitti*, C. Klersy e G.R. Burgio.

*Insegnamento di Cardiologia Pediatrica, Università degli Studi di Pavia

La Malattia di Kawasaki (KD), la cui definizione diagnostica necessita dei classici e noti criteri Clinici (almeno 5 su 6) può manifestarsi anche secondo una connotazione "atipica" (AKD): 4 o meno criteri diagnostici in associazione ad anomalie coronariche (AC). Tali forme, sempre più emergenti nella letteratura internazionale, sono oggetto di ricerca nel tentativo di migliorarne l'inquadramento nosologico e diagnostico. Lo Studio Policentrico e il Registro Nazionale per la Prevenzione e il Follow-up delle Anomalie Coronariche nella KD, coordinato dall'Insegnamento di Cardiologia Pediatrica dell'Università degli Studi di Pavia, in collaborazione con i numerosi Centri Italiani aderenti allo Studio, ha recensito, dal 1988 ad ora, 197 pazienti (pz) con KD trattati secondo il Protocollo Terapeutico e di Follow-up. Di questi, 5 pz (2.6%) - 4 maschi e 1 femmina, con età media di 17.4 mesi -, venivano inquadrati come AKD in base al quadro clinico caratterizzato da: febbre (4/5), modificazioni alle estremità (4/5), enantema bucco-faringeo (3/5), congiuntivite (2/5), esantema (2/5), linfadenopatia latero-cervicale (1/5), in associazione sistematica con AC (5/5). La concomitanza di sintomi minori, quali: artralgie, meningismo, vomito, diarrea, rinorrea, epistassi, è stata probabilmente responsabile dell'iniziale disorientamento diagnostico in 3 pz, le cui le primitive diagnosi sono state: sepsi, infezione delle prime vie respiratorie, enteropatia da allergia alle proteine del latte vaccino. Tutti i pz presentavano una significativa elevazione degli indici di flogosi (valore medio: VES 72mm/lora, fibrinogeno 650mg/dl; PLT 516.000/mm³). Il trattamento iniziale è stato eseguito con antibiotici (5/5), FANS (3/5) e cortisonici (2/5). La diagnosi di AKD è stata posta in media al 12 gg dall'esordio di malattia, con un'infusione sistematica di IgG (2gr/Kg) avvenuta in media al 15 gg (in associazione con ASA e Dapiridamolo). L'obiettività cardiologica, l'ECG e l'RX torace risultavano nella norma, così come la funzione sistolica ventricolare sinistra all'ecocardiografia. Dirimente per la diagnosi di AKD è stato lo studio ultrasonoro delle coronarie che ha identificato AC minime ($0 < = 1$ mm valori normali -VN-) (considerate al limite della significatività) in 2 pz (1 con versamento pericardico lieve); aneurismi coronarici veri (>1 mm VN e <8 mm) in 2 pz; aneurisma gigante (>8 mm) associato a lesioni multiple in 1 pz. Non si evidenziano variazioni significative delle AC a 30 gg post-infusione; a 180gg si "normalizza" l'aspetto ultrasonoro delle lesioni in 2 pz con AC minime, a 360gg in 1 pz con aneurismi veri. Sostanzialmente invariati sia a 180 che a 360gg gli aneurismi giganti. Non si sono riscontrati infarti e/o decessi.

In conclusione: l'esiguo numero di pz non ci permette di identificare che delle linee di tendenza preliminari. Ciò nonostante, ci pare interessante notare che i pz con AKD presentano una prevalenza maschile (M/F 4/1) e un'età media (mesi 17.4) inferiore rispetto alla popolazione generale studiata: in particolare rispetto ai pz KD con AC (i cui dati sono: M/F 2.2/1, mesi 27.8) e ai pz KD senza AC (i cui dati sono: M/F 2/1, mesi 31.6). Nonostante il valore medio del giorno di ricovero ospedaliero (8gg) sia sovrapponibile nei tre gruppi sopra citati, i pz con AKD presentano, probabilmente proprio per le più sfumate e quindi "atipiche" caratteristiche cliniche, un ritardo diagnostico e terapeutico rispetto agli altri due gruppi (gg medio di diagnosi: 11.8 vs 9.5 vs 8.9; gg medio di infusione 14.6 vs 11.9 vs 10.2). Alla luce di questi dati, enfatizziamo, nelle forme paucisintomatiche, specie se in pz maschi e lattanti, un'applicazione meno rigida dei classici criteri diagnostici onde favorire la massima tempestività diagnostica e quindi terapeutica, indispensabile per una profilassi coronarica, che, per essere efficace, va praticata imperativamente almeno entro 10 gg.

L'ACTINOMICOSI : localizzazione Cervico-Facciale

CERRATO S. - CIOFFI C.* - LUCARIELLO G.** - GRANATO R.* - GRIFFO A.***-
VENDEMMIA S.*

Ospedale Pausilipon - Reparto Chirurgia Pediatrica - Napoli

* Ospedale "G. Moscati" Aversa - ASL CE - 2 Reparto di Assistenza e di Patologia Neonatale

**Ospedale "G. Moscati" Aversa -ASL CE-2 Reparto ORL

*** Ospedale di Giugliano (NA) - Reparto di Pediatria

L'Actinomicosi, ad insorgenza pediatrica, non è certo considerata tra le ipotesi diagnostiche, specie quando è presente un quadro di flogosi aspecifica.

Sono, infatti, meno di cinquanta i casi segnalati in pazienti con età inferiore ai 15 anni.

Tre sono le sedi di infezione dell'Actinomicosi e sono: la cervico-facciale, l'addominale e la toracica.

Poiché l'Actinomicosi facciale presenta alcune analogie con altre affezioni infiammatorie croniche come la Tuberculosis, le Micosis, l'Osteomielite, ci appare importante segnalare il nostro caso clinico.

L'Actinomicosi da saprofito endogeno vira in patogeno per l'uomo, in particolari condizioni, quali stati di immunodepressione e di infezione o nella forma cervico-facciale per estrazioni dentarie, in presenza di cattiva igiene orale. In queste condizioni, l'Actinomicosi si riproduce facilmente per lo scarso potenziale ossido-riduttivo.

L'Actinomicosi cervico-facciale si sviluppa con una frequenza maggiore rispetto alle altre localizzazioni; inizia a livello del cavo orale e di qui si diffonde, attraverso il pavimento, al collo. Generalmente, il primo focolaio si riscontra a livello della mucosa gengivale della mandibola, in corrispondenza del dente cariato, si estende al periostio ed alla corticale ossea.

Nel punto di penetrazione dell'Actinomicosi si forma il nodulo actinomicotico, che all'esame istologico risulta costituito al centro dalla colonia micotica, formata da filamenti miceliali gram +intrecciati, disposti a raggio e ricoperti da formazioni claviformi gram-; tutto intorno, si distingue un alone di micociti polimorfo - nucleati in degenerazione grassa. Il tutto è avvolto da una zona granulosa ricca di cellule epitelioidei, plasmacellule, linfociti fibroblasti e vasi.

Oltre alla morfologia, alle caratteristiche delle colonie ed ai prodotti metabolici, gli altri caratteri utili per l'identificazione degli Actinomiceti comprendono: la tolleranza all'ossigeno, l'aspetto e la velocità di crescita su terreno al tioglicolato arricchito, la produzione di indolo, l'idrolisi di esculina e di gelatina e la fermentazione di alcuni carboidrati.

Il destino del nodulo è la colliquazione purulenta che è causa di ascessi e di seni fistolosi multipli, estesi alla superficie cutanea. L'Actinomicosi umana, grazie all'uso di antibiotici, spesso, senza pervenire all'inquadramento diagnostico ha reso particolarmente complessa l'identificazione di tale entità patologica. Tutto questo, quindi, ci induce a fare alcune considerazioni di ordine diagnostico e terapeutico.

La rarità dell'affezione giustifica senz'altro i problemi diagnostici, infatti, il paziente giunto alla nostra osservazione, presentava una sintomatologia atipica, ribelle alla terapia antibiotica ed antiinfiammatoria.

La palpazione della tumefazione mostrava fissità della stessa ai piani profondi per cui siamo stati portati a considerare la stessa una lesione neoplastica. Dal momento che l'*Actinomyces* penetra senza difficoltà nei tessuti, bisognerebbe prendere in considerazione, sistematicamente questo eventuale agente eziologico, praticando sempre sia l'esame colturale che quello citologico onde evitare di incorrere in errore.

BIBLIOGRAFIA

- 1)BAIZE G, et al. :Cinq cas d'actinomycosis cervico-facial. Rev Stomatol Chir Maxillo Fac.
- 2)GUPTA DS, GUPTA MK, NAIDU NG.: Mandibular osteomyelitis caused by *Actinomyces* Israellii. Report of a case. J Max-fac Surg.
- 3)LEWIS R, GOBARCH SL. : *Actinomyces viscosus* in man. Lancet.
- 4)SAXBY MS, LLOYD JM. Actinomycosis in a patient with juvenile periodontitis. Br Dent J.

PROBLEMATICHE ORGANIZZATIVE NELLA GESTIONE DI UN REPARTO DI MALATTIE INFETTIVE

M. Carotti - Caposala Sezione Malattie Infettive -Divisione Pediatrica-
Azienda Ospedaliera "G.Salesi" - Ancona -

A tutt'oggi sono ben codificati i metodi ed i protocolli che tendono a migliorare sia la prevenzione che il trattamento delle malattie che maggiormente colpiscono l'opinione pubblica, anche sulla scorta degli input che i mass media continuano a fornirci.

Ecco perché oggi tutti parlano di screening e profilassi (es. screening dei tumori).

Nell'ambito delle malattie infettive l'AIDS è quello che, per la sua elevata mortalità e modalità di trasmissione, è stato maggiormente studiato e le raccomandazioni e le precauzioni per evitare il contagio ci vengono pressoché quotidianamente ricordate attraverso i mezzi di informazione.

(1) Non va però dimenticato che altre patologie infettive hanno una rilevanza sociale ed economica non meno importante anche se con esiti meno drammatici. Non per questo vanno dimenticati e, a mio avviso, andrebbero attuati, procedimenti e protocolli standardizzati per evitarne la diffusione specie in ambienti diversi dai Reparti di Malattie Infettive. Problema essenziale è quindi il riconoscimento e l'isolamento all'interno di un Reparto di un eventuale focolaio di infezione, a carico del paziente o dell'operatore, potenzialmente trasmissibile. Ottimale sarebbe poter prevenire tali infezioni evitando in tal modo spese socialmente rilevanti per il trattamento e l'eradicazione del germe responsabile.

E' tuttavia indubbio che esistono realtà operative diverse nell'ambito dello stesso presidio.

Esistono Reparti o Servizi (Isolamento, Rianimazione, Terapie Intensive) dove il contagio dell'ambiente e la trasmissione sono più facilmente controllabili, mentre esistono altre realtà (reparti di Chirurgia, Medicina, Lungodegenze) dove il controllo di tali infezioni è più problematico e la profilassi si può considerare limitata solo a misure di igiene ordinaria. Non potendo perciò limitare alcune fonti di contagio, come ad esempio quelle legate alla quotidiana visita dei familiari dei degenti, vanno a mio avviso potenziate tutte quelle misure legate alla nostra professione, che vengono purtroppo troppo spesso dimenticate accampando come scusa la mancanza di tempo, di attrezzature, di personale, come il lavaggio frequente e corretto delle mani.

Certo non si pretende che nei reparti non specializzati in Malattie Infettive o similari si seguano tutti i dettami che sono prassi costante in Sezioni di isolamento. Credo comunque che alcune delle norme che noi quotidianamente attuiamo, possano essere riprese senza che ciò comporti un eccessivo aggravio di lavoro né aumento di spesa rilevante.

Non va inoltre dimenticata la presenza e la pericolosità di specie batteriche normalmente sottovalutate ma che, grazie alla naturale selezione di ceppi antibiotico-resistenti, possono diventare un problema di difficile eradicazione nei reparti di degenza. E' il caso dell'MRSA (Meticillin-resistant-staphylococcus aureus) presente in alcune Rianimazioni e Terapie Intensive il quale, per le modalità di contagio e trasmissione, rappresenta un esempio ideale di come la scarsa attenzione igienica e la mancata profilassi antibatterica possano costituire una bomba ad orologeria capace di esplodere in qualunque momento con una reazione a catena.

L'attività di un Reparto di Malattie Infettive Pediatrico da qualche anno sembrava apparentemente essersi ridotta in seguito alla diffusione delle vaccinazioni. Il riconoscimento però di alcune nuove forme morbose quali l'infezione da HIV, o la recrudescenza di altre patologie come l'epatite virale

nei suoi vari tipi (A,B,C, ecc.) la cui profilassi è limitata a certe età (1°-12°anno) e soltanto per il tipo B, o come ad esempio la TBC, la cui recrudescenza è favorita dalla relativa verginità della popolazione, e di quelle patologie non soggette a vaccinazioni, ne ha rilanciato l'operatività. La patologia più frequente presso tutti i Reparti di Malattie Infettive è l'infezione da HIV. Infatti l'Italia è uno dei Paesi Europei con maggiore incidenza di AIDS pediatrico.(2-3).

Anche il nostro Reparto di Malattie Infettive quindi si trova a dover fornire un'assistenza adeguata a quei bambini che si rivolgono presso la nostra struttura che sono sieropositivi o affetti da AIDS in una fascia di età che va dai primi giorni di vita fino al 10-11 anni (4).

Vengono effettuati controlli per consentire di monitorare l'andamento della malattia di base o l'eventuale insorgenza di complicanze infettive o neoplastiche, oppure per modificare le terapie attuate.

Poiché i controlli vengono effettuati ogni mese nei primi tre mesi di vita e poi ogni 3-6 mesi a seconda della evoluzione della malattia, senza tener poi conto dei ricoveri nei casi più gravi, è ovvio che il nostro lavoro sia notevolmente aumentato soprattutto per quanto concerne l'attività di Day-Hospital. Quindi la nostra esperienza ha rilevato la necessità di doverci organizzare nei confronti dei bambini con HIV, dal momento che la nostra struttura non è stata modificata nonostante l'esigenza di poter disporre di strutture da adibire a sale di prelievo, sale visita, camere di degenza dove poter praticare terapie specifiche (infusione di immunoglobuline etc.) poiché ci potrebbe essere la necessità di ricovero per la possibile insorgenza di reazioni allergiche, ipoglicemiche etc..

Talvolta quando si rileva la necessità di ricovero ci si trova in difficoltà per l'indisponibilità di camere di degenza, soprattutto in un Reparto come il nostro dove sono presenti malattie infettive diffuse quali ad esempio la varicella, meningiti, salmonellosi etc., stanze che sono inadeguate non tanto numericamente ma soprattutto qualitativamente. Esiste infatti l'improrogabile esigenza di disporre di strutture e materiali idonei ad una terapia semintensiva come spesso necessitano i bambini affetti da AIDS.

Questo perché i due obiettivi principali nell'assistenza di bambini con HIV sono:

- garantire la protezione dei bambini nei confronti delle infezioni
- realizzare il massimo livello possibile di protezione per il personale.

Infatti questi bambini sono immunodepressi e quindi è necessario mettere in atto tutte le misure antinfettive per proteggerli, soprattutto in ambiente ospedaliero, dove le infezioni sono legate ai comportamenti degli operatori soprattutto nel nostro Reparto che ricovera ogni tipo di malattia infettiva.

Gli obiettivi su citati si snodano nei seguenti punti:

- individuare i momenti a rischio di diffusione della malattia e di infezione per il malato
- valutare e proporre le modalità di intervento operativo infermieristico
- uniformare le tecniche assistenziali rivolte al bambino
- fornire un'adeguata e uniforme educazione e formazione ai genitori o parenti per la gestione del loro bambino anche a domicilio
- elevare il livello di protezione nei confronti del personale infermieristico ed ausiliario.

Questi obiettivi si potranno realizzare potendo disporre di:

a) camere singole con servizi individuali e filtro che permettono di prestare un'assistenza ottimale sotto il profilo dell'igiene e profilassi nei confronti degli ammalati di AIDS ma anche degli altri ammalati

b) camere con spazi idonei per lavorare al letto del paziente agevolmente.

Ricordo che le attrezzature di un Reparto di Malattie Infettive devono essere numerose perchè i malati sono infettivi e l'attrezzatura non può essere trasferita da un paziente all'altro senza prima essere stata opportunamente sterilizzata o disinfettata, trattamenti che peraltro richiedono molto tempo:

c) necessità di materiale monouso (guanti, mascherine con visiera, ago-box, biancheria etc.) in quantità adeguate

d) personale Infermieristico ed ausiliario numericamente sufficiente (per i tempi inevitabilmente lunghi)

L'incidenza delle punture accidentali è sempre stata molto bassa nel nostro Reparto questo per la costante attenzione e per la uniformità delle metodiche adottate.

Abbiamo visto per esempio che l'uso di cateteri venosi centrali è molto utile perchè consentono di effettuare prelievi ematici abolendo l'uso di aghi e quindi riducendo il rischio di punture accidentali.

Di solito tuttavia gli incidenti che si verificano dipendono dalla fretta e dal fatto che si opera con pazienti che non collaborano.

Di seguito viene riportato un protocollo che analizza i comportamenti assistenziali nei confronti dei bambini affetti da AIDS:

a) predisposizione e manutenzione del materiale e di tutto l'ambiente di degenza

b) adeguato comportamento nelle varie fasi della degenza

c) igiene personale del bambino

d) alimentazione (orale e parenterale per promuovere un'alimentazione adeguata)

e) monitoraggio giornaliero del paziente

f) collaborazione con il medico nella fase diagnostica (prelievi di materiale biologico, esami endoscopici)

h) educazione sanitaria dei familiari

i) assistenza al bambino in fase terminale per assicurare una morte serena.

L'esigenza della operatività del protocollo su citato è nata dal fatto che i bambini con HIV sono in continuo aumento ed in aumento sono purtroppo i decessi.

1) The European Collaborative Study. Risk factors for mother to child transmission of human immunodeficiency virus type 1 *Lancet* 1992, 339:1007-12

2) The Italian Register for HIV Infection in Children. Epidemiology of HIV infection in children in Italy. *Acta Paediatr*, 1994, (Suppl.400):15-18.

3) Maione B., Vancini A., Dallacasa P., Ferranti G., Missiroli G. Il figlio di madre HIV +: aspetti socio-ambientali. *Riv. Ped. Prev. Soc.* 1994, 44:181

4) Rapid increases in load of human immunodeficiency virus.

Dickover R.E., Dillon M., Gillett S.G., *Infect Dis.* 1994 170-5

MENINGITI BATTERICHE: CASISTICA DELLA SEZIONE MALATTIE INFETTIVE DELL' OSPEDALE SALESI DAL '92 AD OGGI

G. Caramia, P. Osimani, A. Nobilini
Divisione Pediatria- Neonatologia
Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ancona

La meningite batterica è una entità clinica piuttosto frequente (lo 0.83% dei ricoveri nel nostro reparto) e tuttora gravata secondo i dati della Letteratura da una considerevole percentuale di mortalità (1-8 %), di sequele neurologiche gravi (10-20 %) e di disturbi neurocomportamentali di lieve entità (fino al 50%)(1, 2, 3).

E' pertanto necessaria, al fine di limitare al massimo le possibili complicanze, una tempestiva diagnosi ed una corretta impostazione terapeutica.

Casistica: gli AA. riportano la propria esperienza riguardo a 17 casi di meningiti batteriche ricoverati nel Reparto Infettivi dell' Ospedale Salesi di Ancona da gennaio '92 al maggio '95.

Eziologia: l'agente eziologico più frequentemente isolato è stato l' Haemophilus Influenzae di tipo B, presente in 6 casi (il 35.3 %). Quattro pazienti (23,5%) hanno presentato Meningite da Neisseria Meningitidis, 1 di sierotipo C, 1 di sierotipo non appartenente a quelli comunemente testati e 2 non testati poiché provenienti da altro nosocomio. Si sono inoltre verificati 3 casi da Streptococco B (17,6 %) ed 1 caso da Streptococco Pneumoniae. In 3 pazienti, in cui era già stato intrapreso trattamento antibiotico prima del ricovero, non è stato possibile identificare l'agente eziologico.

Età: Per quanto riguarda l'età, tutti i bambini affetti da meningite da Haemophilus Influenzae avevano da 1 mese ad 1 anno di vita, così come i casi ad eziologia non nota e la forma pneumococcica (età media = 7 mesi). Il Meningococco è stato isolato in 2 pazienti di 10 e di 14 mesi ove è stato responsabile di una forma esclusivamente meningea, mentre in altri 2 casi (di 15 anni e di 5 mesi) si è avuto un quadro di sepsi. Lo Streptococco B infine ha causato meningite in 2 neonati (di cui 1 figlio di madre HIV positiva con colonizzazione cervico vaginale del germe) e sepsi in un lattante di 4 mesi.

Diagnosi: La diagnosi sospettata clinicamente è stata in tutti i casi confermata dalla PL che ha evidenziato nel 100% dei casi un numero di neutrofili $> 900/\text{mm}^3$. La ricerca degli antigeni liposolubili nel liquor è risultata positiva in 6 casi (il 43 % del pazienti non trattati precedentemente).

Accettamenti: le indagini di laboratorio hanno sempre evidenziato un notevole aumento della PCR all'ingresso (in media 184,3) associata o seguita dopo 1-2 giorni da leucocitosi neutrofila nel 70% circa dei casi e da aumento di VES e Mucoproteine.

L' EEG evidenziava anomalie aspecifiche in circa l' 82 % dei pazienti, in qualche caso protrattesi per oltre 7 giorni, mentre una sofferenza encefalica diffusa si è avuta in un solo caso di meningoencefalite da Haemophilus Influenzae.

Terapia: Per quanto riguarda il trattamento, oltre alla terapia di supporto, in tutti i casi in attesa della liquorcoltura o degli antigeni liposolubili (se positivi) è stata impostata una terapia empirica con associazione di ampicillina sulbactam e ceftriaxone (o, in 3 casi, ceftazidime) (4). Tale terapia, in seguito aggiustata dopo riconoscimento eziologico, è stata protratta per una media di 13 giorni. Inoltre, sulla base di numerosi dati della letteratura che raccomandano il trattamento cortisonico(1), tutti i bambini sono stati trattati inizialmente con metilprednisolone e poi con desametasone ad un dosaggio medio di 0,6 mg/kg/die per una media di 13 giorni. Non sono stati segnalati effetti collaterali.

Decorso: il decorso clinico è stato favorevole, con parallelo miglioramento o normalizzazione del liquor già dopo 2-4 giorni, con scomparsa delle anomalie EEG e completa guarigione clinica nell'82,4 % dei casi. Un paziente di 11 mesi con meningite da *Haemophilus* ha sviluppato un igroma bifrontoparietale attualmente -sono trascorsi 4 mesi- in via di miglioramento ed ha richiesto terapia cortisonica molto a lungo.

Esiti: in 3 piccoli pazienti sono sopraggiunte complicazioni con esiti neurologici. Uno di questi è un bambino di 12 mesi, in cui la diagnosi è stata fatta tardivamente ed avendo iniziata terapia antibiotica non è stato identificato l'agente eziologico. Il bambino ha presentato convulsioni tonico-cloniche subentranti e arresto respiratorio ed è, dopo circa 2 anni ancora in terapia anticonvulsivante per la persistenza di anomalie EEG. Altro caso complicato è quello di una neonata con meningite da streptococco B esitata in idrocefalo senza compromissione neurologica a tutt'oggi, all'età di 10 mesi. Infine la bambina che ha presentato a 7 mesi di vita meningoencefalite da *Haemophilus* ha manifestato atassia; attualmente la piccola, dopo circa 4 mesi dalla guarigione, continua a presentare lieve instabilità della andatura. In nessun caso si sono verificate recidive ed i potenziali evocati uditivi, ove è stato possibile eseguirli, sono sempre risultati nella norma.

Conclusioni: possiamo affermare che sia la maggior frequenza dell'*Haemophilus Influenzae* di gruppo b rispetto agli altri patogeni nel bambino, sia la maggiore morbilità nel 1° anno di vita sono in concordanza con quanto riportato in letteratura (1).

Nella nostra casistica non si è verificato nessun esito infausto e l'incidenza del 17 % di esiti neurologici non gravi ci sembra un risultato soddisfacente se confrontato con i dati riferiti da altri AA (1,2,3).

A nostro avviso risultati ancora migliori potrebbero essere raggiunti se la diagnosi fosse fatta tempestivamente, iniziando una adeguata terapia cortisonica ed antibiotica. Questo oltre a ridurre i suddetti esiti neurologici comporterebbe una minore durata del trattamento con maggiore rapidità nella guarigione e dimissione dei pazienti.

1) Behrman R.E. Meningite batterica acuta dopo il periodo neonatale. Da Nelson : Textbook of Pediatrics. 14th Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1991

2) Taylor H.G., Mills E.L., Ciampi A. et al. Le sequele della meningite da *Haemophilus influenzae* in bambini in età scolare. N.Engl.J.Med. 323:1657-1663, 1990.

3) McIntyre P., Jepson R., Leeder S. et al. The outcome of childhood *Haemophilus influenzae* meningitis. A population based study. Med. J. Aust. 159,11:766-772, 1993.

4) Schaad U.B., Suter S., Gianella Borradori A. et al. Comparazione tra ceftriaxone e cefuroxima nel trattamento della meningite batterica nell'infanzia. N.Engl.J.Med. 322:141-147, 1990.

**GRAVIDANZA E ROTTURA PREMATURA DELLE MEMBRANE
AMNIOCORIALI: RUOLO DELL'AMNIOINFUSIONE SULLA REATTIVITA'
FETALE**

A. Ciavattini, N. La Marca, F. De Cristofaro, F. Cingolani, A. Vitturini, C. Moroncini,
G.G. Garzetti

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

Background ed Obiettivo: Studi recenti hanno indicato nell'amnioinfusione una metodica capace di prolungare la gestazione in gravidanze complicate da oligoamnios per rottura prematura delle membrane (PROM); tuttavia dati definitivi circa il ruolo della stessa nel migliorare lo stato fetale in utero non sono disponibili. Per tale motivo scopo dello studio era valutare, mediante cardiocografia computerizzata (2CTG, Hewlett Packard), l'eventuale modificazione della reattività fetale dopo l'effettuazione di tale metodica attraverso valutazioni pre e post-amnioinfusione della *short term variability*. **Materiali e Metodi:** Le pazienti selezionate per questo studio rispondevano ai seguenti criteri di eleggibilità: epoca di amenorrea accertata ecograficamente, gravidanze singole, rottura prematura delle membrane amniocoriali obiettata tra la 26° e la 36° settimana di gestazione, assenza di patologie materne in atto e patologie fetali, assenza di infezioni endoamniotiche valutata con coltura del liquido amniotico prelevato mediante amniocentesi, consenso informato della paziente. Valutata l'eleggibilità, le pazienti venivano arruolate nel protocollo, che prevedeva l'esecuzione di amnioinfusione di soluzione fisiologica, 150-250 cc, a 37°C ogni 10 giorni fino al compimento della 36° settimana (le pazienti che al controllo ultrasonografico pre-amnioinfusione presentavano un *amniotic fluid index* $\geq 10^{\circ}$ pc non eseguivano l'infusione e venivano ricontrollate a distanza di 7 giorni). Prima e dopo amnioinfusione, le pazienti venivano sottoposte ai seguenti esami strumentali: valutazione ecografica dell'*amniotic fluid index* secondo Moore e Cayle, cardiocografia computerizzata (2CTG, Hewlett Packard) della durata di 30 minuti con valutazione della *short term variability* come indice di benessere fetale. **Risultati:** Tredici pazienti sono state arruolate nello studio; 6 erano primigravide. Nessuna paziente multigravida presentava anamnesi positiva per pregressa PROM o infezioni cervico-vaginali. Alla gravidanza attuale, 5 pazienti presentavano colture cervico-vaginali positive per mycoplasmi. L'età gestazionale media al momento della PROM era di 29.4 settimane (3.3 SD). L'età gestazionale media al momento della prima amnioinfusione era di 30.3 settimane (3.2 SD). Esaminando per ogni paziente solo i dati della prima amnioinfusione, la media di *short term variability* pre-amnioinfusione era 5.19 (0.77 SD) vs 6.41 (1.34 SD) post-amnioinfusione (paired t test, con $P=0.034$). Esaminando i dati riguardanti tutte le amnioinfusioni (21 osservazioni), la media pre-amnioinfusione era 5.28 (1.39 SD) vs 6.51 (1.69 SD) post-amnioinfusione (paired t test, con $P=0.012$). **Conclusioni:** Dai nostri risultati si evidenzia una tendenza del valore di *short term variability* ad aumentare dopo amnioinfusione, il che lascia presupporre un miglioramento dello stato di reattività fetale. Naturalmente i dati, ancora preliminari, avranno bisogno di essere implementati per valutare se questa differenza possa confermarsi significativa.

AMNIOTIC FLUID INDEX NEL MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA A TERMINE ED OLTRE TERMINE

A. Ciavattini, F. Cingolani, N. La Marca, F. De Cristofaro, A. Vitturini, C. Moroncini, G.G.

Garzetti

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

Obiettivo: Scopo dello studio era valutare l'utilità dell'*amniotic fluid index*, unitamente alla cardiocografia, come strumento di controllo del benessere fetale nella gravidanza a termine e oltre termine. **Materiali e Metodi:** Abbiamo incluso in questo studio 35 pazienti afferenti all'ambulatorio di cardiocografia della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università degli Studi di Ancona, rispondenti ai seguenti criteri: gravidanza oltre la 40^a settimana, datazione della gravidanza eseguita entro il primo trimestre mediante esame ultrasonico transvaginale, gravidanze singole a basso rischio, assenza di patologie fetali e/o annessiali, normalità del tracciato cardiocografico eseguito subito prima della valutazione dell'*amniotic fluid index*. Tali pazienti sono state sottoposte, dal termine della 40^a settimana di età gestazionale, a monitoraggio cardiocografico ed a valutazione dell'*amniotic fluid index* secondo Moore e Cayle ogni 2 giorni. Quando il valore dell'*amniotic fluid index* risultava maggiore al 5° pc, tale misurazione veniva ripetuta, in assenza di travaglio di parto spontaneo, fino al termine della 42^a settimana dopo di che veniva indotto il parto con prostaglandine E₂ intracervicali (*Prepidil gel*, *UpJohn*) e successiva infusione di ossitocina. Nel caso in cui l'*amniotic fluid index* risultava inferiore al 5° pc, a qualsiasi epoca gestazionale la paziente veniva sottoposta ad induzione del parto. **Risultati:** Il numero complessivo di monitoraggi dell'*amniotic fluid index* effettuati è stato 70, con una media di 2.3 per paziente. Delle 28 pazienti che hanno partorito a termine, l'*amniotic fluid index* è risultato costantemente > 5° pc fino all'insorgenza spontanea del travaglio di parto in 25 casi. Di queste 25 pazienti, 4 (16%) sono state sottoposte a taglio cesareo (3 per sofferenza fetale acuta, 1 per distocia cervicale). Delle 3 pazienti alle quali è stato evidenziato un *amniotic fluid index* ≤ 5° pc, dopo induzione del travaglio 2 hanno partorito per via vaginale, l'altra (33%) è stata invece sottoposta a taglio cesareo per distocia cervicale.

Le 7 pazienti oltre termine (> 42^a settimana) hanno partorito tutte per via vaginale dopo induzione del travaglio, presentando un *amniotic fluid index* costantemente > 10° pc; in particolare la mediana dell'*amniotic fluid index* era del 45° pc (range 10° - 60° pc). L'outcome neonatale inteso come peso alla nascita ed Apgar al 1° ed al 5° minuto non ha mostrato differenze statisticamente significative fra i gruppi di pazienti. Tutti i neonati hanno mostrato un peso appropriato all'età gestazionale e gli indici di Apgar sono risultati ≥7 ad 1° minuto e ≥8 al 5° minuto. **Conclusioni:** In base ai nostri risultati, nella gravidanza a termine non si osservano differenze significative nella modalità del parto e nell'outcome neonatale tra pazienti con *amniotic fluid index* ≤ o > 5° pc. Suggestiva è invece la correlazione tra *amniotic fluid index* ≥ 10° pc e parto vaginale nella gravidanza oltre termine che viene sottoposta ad induzione di travaglio. Tuttavia, il numero di pazienti incluse nel nostro studio è certamente troppo esiguo per poter trarre delle conclusioni definitive.

L'AFFIDAMENTO TEMPORANEO DEL MINORE AD UN REPARTO DI ASSISTENZA NEONATALE. COMPORTAMENTO DEL PERSONALE PARAMEDICO.

CAPASSO M.P.^{*}, CIOFFI C.^{*}, GRANATO R.^{*}, VETTONE R.^{*}, MAISTO E^{**}, TURCO C.^{**}, GUARINO E.^{**}, CIPOLLETTA M.^{**}, SAVINELLI C.^{***}, VENDEMMIA S.^{*}

REPARTO DI ASSISTENZA NEONATALE E PATOLOGIA NEONATALE - ASL CE-2
OSPEDALE "G. MOSCATI" - AVERSA - Responsabile dott. S. VENDEMMIA
^{*}Neonatologi ^{**}Vigilatrici d'infanzia ^{***}Caposala

INTRODUZIONE

Abbiamo assistito nel nostro reparto 2675 neonati nel biennio 1993-1994. Per quattro di essi abbiamo dovuto informare i servizi sociali che hanno richiesto al tribunale dei minori l'interdizione della patria potestà.

Questa situazione ha creato, al personale del reparto, numerosi problemi per la gestione del soggetto temporaneamente affidato. Si è dovuto provvedere al vestiario, alle suppellettili personali indispensabili (culla, passeggino, ecc.), al divezzamento.

Tutto il personale si è fatto carico personalmente di quanto poteva essere necessario.

L'equipe parasanitaria del reparto ha comunque assolto il compito con grande entusiasmo ed abnegazione, con professionalità ed umanità, riuscendo ad assumere perfettamente il ruolo vicariante della figura materna.

CASI CLINICI

Due di questi quattro casi riguardano due sorelline nate ad un anno di distanza. Tali bambine provenivano da famiglia particolarmente indigente con condizioni socio-culturali estremamente basse. La madre ed i fratelli vivono in promiscuità anche sessuale con il convivente della donna ed i figli di quest'ultimo. La madre, inoltre, è alcolista. E' da segnalare che entrambe le volte la donna ha partorito in casa propria, e solo in un secondo momento, un vicino ha provveduto ad informare telefonicamente il nostro ospedale che ha inviato un'ambulanza a prelevare madre e figlia.

Delle due bambine, il Tribunale dei minori ha disposto per la prima, l'affido in Istituto e per la seconda direttamente l'affido familiare.

Il terzo caso è quello di una bimba, figlia di una tossicodipendente e uno spacciatore.

La madre aveva assunto eroina e metadone durante la gravidanza e la neonata ha presentato, in seconda giornata, una sindrome da astinenza per la quale ha ricevuto opportuna terapia. Anche per questa bambina il Tribunale ha disposto l'affido in Istituto.

Il quarto caso riguarda una neonata figlia di madre nubile affetta da problemi di tipo psichiatrico (psicosi maniaco-depressiva). Anche questa bambina, dopo la sospensione della potestà genitoriale, è stata affidata ad un Istituto.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Il problema della sospensione della potestà genitoriale sta assumendo oggi un particolare rilievo in seguito al mutamento delle condizioni sociali ed all'aumento di particolari situazioni predisponenti, quali tossicodipendenza, stato di povertà ed indigenza, alcoolismo, ecc.

La procedura dell'affidamento implica interazioni complesse tra molti soggetti, in particolare il minore, i genitori naturali, i genitori affidatari e gli operatori dei servizi sociali.

Il ruolo del pediatra, coadiuvato dal personale paramedico, deve essere quello di cooperare con gli operatori sociali nell'identificare per tempo questi soggetti a rischio e nel segnalarli alle autorità competenti, affinché possano essere attuate tutte le procedure necessarie per la tutela del minore.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Accardo P.J., Whitman by: Children of mentally retarded parents.
Am J Dis Child 144, 69, 1990
- 2) Kempe C., Silverman F., Steele B. et al: The battered child syndrome.
JAMA 181, 1962
- 3) Widom CS.: The cycle of violence.
Science 244, 160, 1989.

LIMITI E INDICAZIONI DELL'ECG NEONATALE : 2 CASI DI STENOSI
DELLA ARTERIA POLMONARE CON SIGLA DI TIPO SINISTRO

T.RICCI - A.M.CASCIATI - G.RIPANTI

DIVISIONE PEDIATRICA FANO (PRIMARIO : TULLIO RICCI)

L'elettrocardiografia specifica nell'identificare ogni tipo di aritmia cardiaca, non lo è, invece, per la diagnosi di un particolare difetto cardiaco congenito.

Tuttavia l'ECG in certi tipi di cardiopatia può servire da orientamento in quanto riesce ad evidenziare ingrandimenti delle camere cardiache anatomicamente aumentate e/o ipertrofizzate, a causa di un eccessivo carico emodinamico imposto appunto da anomalie cardiache, o può riflettere in età neonatale prevalenze di tipo destro o di tipo sinistro anche in assenza di rispettive ipertrofie o sovraccarichi. Il normale ECG di un neonato presenta una prevalenza ventricolare destra; pertanto, osservare in età neonatale una sigla di tipo sinistro è senza dubbio patologico. Fra le più importanti cardiopatie congenite con sigla di tipo sinistro vanno ricordate: la stenosi aortica, la coartazione postduttale dell'aorta, l'atresia della tricuspide, la m. di Ebstein. A queste cardiopatie che costantemente presentano una sigla di tipo sinistro bisogna, però, aggiungere un'altra cardiopatia congenita che pur dando in prevalenza una sigla di tipo destro patologico, a volte può presentarsi con i segni della sigla sinistra: la stenosi della arteria polmonare.

Presentiamo a tal proposito due casi di recente osservazione.

Caso n.1 - L.C. nata il 5/3/95, sesso femminile, Kg.3,800. Ricontro in prima giornata di vita di soffio sistolico rude, intenso, vibrante irradiato al dorso, percepibile maggiormente al secondo spazio intercostale di sinistra; secondo tono praticamente assente. Pallore cutaneo non intenso con note di cianosi al volto ed alle estremità. Rx torace: ombra cardiaca di normali dimensioni e vascolarizzazione polmonare nella norma. ECG: ritmo sinusale, f.c. 115/m, asse elettrico verticale; complessi ventricolari di tipo rS in V1-V2 e Rs in V6. Ecocardiografia: stenosi polmonare valvolare, pervietà del dotto di Botallo, ipoplasia del ventricolo destro.

Caso n.2 :D.C. nata il 4/5/95, sesso femminile, Kg.3,700. Ricontro a poche ore dalla nascita di un modesto soffio sistolico al secondo spazio intercostale di sinistra che nelle ore successive è progressivamente aumentato fino a raggiungere le caratteristiche ascultatorie del precedente caso clinico. Colorito cutaneo piuttosto pallido con lieve cianosi periferica e al volto. Rx torace: cardiomegalia con ipovascolarizzazione polmonare. ECG: ritmo sinusale, f.c. 110/m, asse elettrico in D3; in V1 e V2 presenza di profonde onde S e in V6 onde R di alto voltaggio (Rs). Ecocardiografia: stenosi dell'arteria polmonare, DIV, ipoplasia relativa del ventricolo destro.

CLD e follow-up respiratorio ad 1 anno di vita corretta dei VLBW del quinquennio 1989-1993 ricoverati nella TIN di Foggia

Popolo G, Magaldi R, Litta R, Nargiso N, Taurino L, Rinaldi G
Divisione di Patologia Neonatale e Terapia Intensiva USL FG/3 di Foggia
(Primario: Dott. Giuseppe Rinaldi)

La CLD (Chronic Lung Disease) più nota come Displasia Bronco-Polmonare (DBP), è una condizione clinica che riflette la reazione del polmone immaturo alla assistenza intensiva. Ancora attualmente non c'è una ben definita uniformità nella sua definizione clinica. In questo studio longitudinale iniziato nel 1989 ci siamo attenuti nella definizione ai quei casi clinici che hanno richiesto per una malattia cronica polmonare: a) ossigenoterapia per almeno 28 giorni, b) IPPV tracheale per almeno 7 giorni.

Lo studio esamina tutti i 217 pazienti VLBW degli anni 1989-1993, assistiti presso la TIN dell'USL FG/3 di Foggia, che hanno presentato un outcome, a 28 giorni di vita, indipendentemente dall'età gestazionale.

La casistica totale dei VLBW del quinquennio considerato è di 366 casi. 47 i pazienti che presentavano una E.G. < a 26 settimane (pari al 12,8 % della casistica): 27 con EG ≤ 24 settimane, e tutti deceduti in periodo neonatale; 20 con EG = 25 settimane e 6 sopravvissuti (30% della fascia specifica di EG).

Dei 217 casi con outcome a 28 giorni di vita, 31 hanno sviluppato DBP (gruppo a), mentre 186 sono stati i pazienti senza DBP (gruppo b).

Nella Tab. I sono riportate le caratteristiche principali dei due gruppi.

	gruppo a (n = 31)	gruppo b (n = 186)	p
E.G. media (sett)	27,4 ± 1,6	30,2 ± 2,5	< 0,001
Peso medio nascita (g)	1004 ± 192	1244 ± 180	< 0,001
Sesso Maschile (%)	45,1	46,8	n.s.
SGA (%)	12,9	28,2	n.s.
Gemellarità (%)	19,4	18	n.s.
Outborn (%)	29	14,5	< 0,05
Età materna	30,4 ± 5,8	29,5 ± 5,5	n.s.

Tab. I - Caratteristiche principali

Fra le condizioni cliniche all'ingresso in TIN sono risultati statisticamente significativi l'Apgar ad 1' ed a 5' nel gruppo con DBP; mentre la pressione arteriosa media e la temperatura all'ingresso in Reparto non hanno dimostrato significatività statistiche (Tab. II).

	gruppo a (n = 31)	gruppo b (n = 186)	p
Apgar 1'	4,4 ± 1,9	5,3 ± 1,8	< 0,02
Apgar 5'	6,2 ± 1,5	6,8 ± 1,3	< 0,05
Temperatura	35,6 ± 0,4	35,8 ± 0,4	n.s.
P.A. (MAP)	36,9 ± 11,9	38,2 ± 10,7	n.s.

Tab. II: Condizioni cliniche all'ingresso in TIN

Uno degli obiettivi dello studio era quello dell'analisi delle procedure assistenziali, soprattutto respiratorie, praticate durante la degenza nella TIN, ed in Tab. III sono riportati i dati relativi alla durata dell'Ossigenoterapia, della IPPV tracheale, e della CPAP e/o IMV ipofaringea.

	gruppo a (n = 31)	gruppo b (n = 186)	p
Ossigeno (h)	1265 ± 660	119 ± 154	< 0.001
IPPV tracheale (h)	821 ± 698	70 ± 121	< 0.001
CPAP e/o IMV ipofaringea (h)	285 ± 230	113 ± 130	< 0.001

Tab. III: Modalità di assistenza respiratoria

Tra gli altri parametri esaminati abbiamo preso in considerazione il numero di radiogrammi toracici, la presenza di PDA ed il numero delle giornate di degenza nel Reparto (Tab. IV).

	gruppo a (n = 31)	gruppo b (n = 186)	p
Rx torace (n.)	11,9 ± 5,5	2,6 ± 2,5	< 0.001
PDA (%)	16,1	5,4	n.s.
Degenza (gg)	99 ± 34,1	70,6 ± 19,6	< 0.001

Tab. IV: Variabili di rischio per procedure assistenziali, PDA e gg di degenza

Nel gruppo a) 8 pazienti sono deceduti dopo 28 gg di vita, tutti in degenza ospedaliera, senza dimissioni intercorse, entro il 1° anno di vita; la causa di morte era rapportata direttamente alla DBP in tutti i casi.

Nel gruppo b) 9 pazienti sono deceduti dopo 28 gg di vita e nel 1° anno di vita: n. 4 in ospedale (2 per sepsi, 1 per NEC ed uno a 3 mesi per SIDS); e n. 5 a domicilio (2 per bronco-polmonite; 2 per meningoencefalite in pazienti portatori di valvola di drenaggio ventricolare per idrocefalia post-emorragica, ed 1 per cardiopatia congenita). Inoltre 7 sono stati i pazienti perduti al follow-up.

Problematiche respiratorie delle basse vie aeree incidono, al follow-up ad 1 anno di vita corretta, nella nostra casistica per il 74,2 % dei pazienti del gruppo a) con DBP, e per il 20,1 % dei pazienti del gruppo b) senza DBP, con una significatività evidente ($p < 0.001$) (Tab. V).

	gruppo a (n = 31)	gruppo b (n = 179)	p
exitus per patologia polmonare	8	2	< 0.001
Problemi respiratori con riospedalizzazione	6	13	< 0.05
Problemi respiratori trattati a domicilio	9	21	< 0.02
TOTALE	23 (74,2%)	36 (20,1%)	< 0.001

Tab. V: Follow-up respiratorio all'età corretta di 1 anno

LA STABILITA' DELLE SOLUZIONI DI N.P.T. "ALL IN ONE" NELLE FORMULAZIONI NEONATALI

V. Moretti, G. Casale, A. Pompilio, M. Pugnali

Servizio di Farmacia, Azienda G. Salesi, 60123-Ancona

La stabilità delle soluzioni per la Nutrizione Parenterale Totale (N.P.T.) in cui siano presenti tutti i nutrienti e gli elettroliti di cui il paziente necessita ("all in one") è condizionata da numerosi fattori.

In particolare risultano determinanti ai fini della stabilità dell'emulsione lipidica e dell'assenza di precipitati il pH della soluzione, la concentrazione totale degli ioni mono-, bi- e trivalenti, l'osmolarità, la concentrazione degli ioni calcio e fosfato, la preferenza accordata a sali organici o inorganici, il tempo di conservazione, l'esposizione alla luce o a fonti di calore, l'eccessiva vibrazione o agitazione meccanica, l'aggiunta di farmaci (1-2).

Oltre ai parametri soprariportati, abbiamo osservato il ruolo di altre condizioni di norma poco frequenti nell'adulto. In particolare nelle formulazioni neonatali ricorre un insolito rapporto tra concentrazione finale degli zuccheri nella formulazione e quantità di lipidi che costituisce un fattore in grado di influenzare fortemente la stabilità di questi ultimi portando talora a fenomeni di coalescenza, creaming e/o di rottura dell'emulsione con formazione di uno strato superficiale oleoso.

Sorprendentemente le emulsioni lipidiche disponibili sul mercato si comportano diversamente in relazione alla concentrazione del destrosio nella N.P.T.: talune risultano instabili se il destrosio è > del 10 % ed altre a concentrazioni < al 10 %.

Il comportamento difforme non risulta essere adeguatamente spiegato dalla diversità dei lotti, diversa origine dei lipidi, quantità di fosfolipidi, tipo di miscela aminoacidica utilizzato, portando alla conclusione che lo spettro delle dimensioni particellari dei lipidi nelle emulsioni sia maggiormente predittivo della compatibilità delle stesse nelle diverse formulazioni.

Note bibliografiche:

- 1- G. Serio, M. Coati, C. Compri, M. Tonon, Chir. Triv., XXXIV, n.1, pp.43-49, 1994;
- 2- M. Rubin, R. Bilik, R. Mor, M. Nobel, E. Antebi, Nutrition, 9, (2), pp.153-155, 1993.

Leucomalacia periventricolare cistica (CPVL):
rilievo casistico nella nostra Terapia Intensiva
Neonatale (TIN).

M.P.Catalani, R.Freddara, G.Brunelli, S.Gregorini,
E.Ruffini, G.Caramia.
Divisione di Pediatria-Neonatologia
Ospedale Salesi Ancona

Con il termine di leucomalacia periventricolare (PVL) si intende descrivere un rammolimento della sostanza bianca.

Il quadro anatomopatologico fu descritto per la prima volta da Virchow nel 1867 su reperti autoptici cerebrali.

Tale patologia è tipica della prematurità, in particolare dei neonati con anamnesi positiva per anossia perinatale.

Il reperto ecografico evidenzia delle immagini iperecogene a forma triangolare o globulare nell'angolo supero-esterno dei ventricoli laterali, nel centro semiovale, posteriormente a livello delle radiazioni acustiche ed ottiche, che successivamente possono evolvere in immagini anecogene: cisti (CPVL).

L'iperecogenità della sostanza bianca (prolonged flare) può persistere per più di 10-15 giorni, documentando il processo di microcalcificazione e gliosi astrocitaria.

Le successive cisti si possono formare nelle zone sottocorticali, dove è presente una irrorazione terminale (border zones) a rischio per un insulto ischemico, in questo caso si parla di Leucomalacia Sottocorticale (SCL), tipica del neonato a termine.

Nel prematuro invece, il territorio di confine tra circolo cerebrale profondo e superficiale è situato a livello periventricolare ed è proprio in tale zona che si formano le cisti (CPVL). Queste con il tempo scompaiono all'esame ecografico lasciando il posto al parenchima circostante e ai ventricoli, per cui è possibile trovare una dilatazione ventricolare o un allargamento dello spazio interemisferico. Tali reperti, quando presenti da soli o associati sono segno di un alterato sviluppo neuro-motorio.

Anche la multifocalità e la simmetricità hanno un valore predittivo associandosi ad una prognosi

peggiore (ritardo mentale e paralisi cerebrale grave)

Recentemente alcuni Autori affermano che sia la dimensione delle cisti che la sede, da sole avrebbero uno scarso valore predittivo di rischio di paralisi cerebrale.

CASISTICA

Nella Patologia Neonatale e TIN dell'Ospedale dei Bambini di Ancona, negli anni 1991-1994 sono state diagnosticate 14 CPVL su un totale di 628 neonati (2,2%) con un peso <g 2500; più precisamente per un peso <g 1500 l'incidenza è stata del 5%, mentre per un peso tra g 1500-2500 è stata del 1,2%.

L'età gestazionale dei neonati andava dalle 27 alle 36 settimane, in particolare tale patologia anossico-ischemica si verificava nel 64% nella fascia di età gestazionale compresa tra le 31-35 settimane e nel 28% tra le 27-30 settimane.

Nella popolazione degli inborn l'incidenza delle CPVL non si discostava di molto da quella degli outborn..

Il peso era appropriato all'età gestazionale nel 78% dei neonati.

Il 64% delle CPVL si è verificato nei pretermini nati da taglio cesareo e il 36% nei nati da parto per via naturale.

Nell'anamnesi ostetrica dei nati da taglio cesareo in 3 casi era presente un distacco di placenta, in 1 caso, 15 giorni prima della nascita la madre diventava tetraplegica in seguito ad incidente stradale, in 2 casi era presente una severa gestosi ipertensiva materna, nei restanti 3 casi vi era una presentazione anomala del feto.

Va segnalata anche la presenza di una gravidanza gemellare con feto morto tre settimane prima della nascita del gemello supestite.

La ventilazione meccanica è stata necessaria nel 71% dei pazienti, per la durata mediamente di una settimana.

Tutti i neonati hanno presentato dei deficit neurologici di vario grado e fanno parte di un follow-up, tuttora in corso che intende valutare la prognosi a lungo termine.

Bibliografia

Dworzak P

Periventricular leukomalacia in premature newborn infants.

Service de Reanimation Neonatale, Hopital Antoine-Beclere, Clamart.

Arch.Fr.Pediatr.1990 Nov; 47(9): 667-77

Leviton A., Paneth N.

White matter damage in preterm newborns an epidemiologic perspective.

Department of Neurology, Children's Hospital, Boston, MA 02115-5747.

Early-Hum-Dev. 1990 Oct, 24 (1): 1-22

Fujimoto S., Yamaguchi N., Togari H., Wada Y., Yokochi K.

Cerebral palsy of cystic periventricular leukomalacia in low-birth-weight infants.

Department of Pediatrics, Nagoya City University Medical School, Japan.

Acta Paediatr. 1994 Apr, 83 (4). 397-401

Rogers B., Msall M., Owens T., Guernsey K. Brody A., Buck G., Hudak M.

Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants.

Department of Pediatrics, State University of New York at Buffalo, School of Medicine and Biomedical Sciences.

J Pediatr. 1994 Jul; 125 (1): S1-8

Sindrome degli Pterigi multipli (s.di Escobar):
descrizione di un caso clinico.

R.Freddara, M.P.Catalani, S.Gregorini, E.Ruffini,
G Brunelli, G.Caramia.
Divisione di Pediatria-Neonatologia,
Ospedale "G.Salesi" Ancona

C.L. è la terzogenita di genitori sani, non consanguinei (età paterna 31 aa, età materna 29aa). La primogenita della coppia è deceduta in seconda giornata di vita per insufficienza respiratoria in sindrome malformativa imprecisata. La paziente nasce da TC per reintervento eseguito in corso di travaglio spontaneo, a 38 settimane di gestazione: la gravidanza era decorsa con polidramnios. Peso alla nascita 2420g pari al 10° centile per l'età gestazionale, lunghezza 41cm (<< 10°) e circonferenza cranica 36,3cm (>90°). La bambina viene a ricovero subito dopo il parto per distress respiratorio.

All'esame obiettivo sono evidenti le seguenti note dismorfiche: facies caratterizzata da ipertelorismo, rime palpebrali lievemente rivolte verso il basso, padiglioni auricolari ad impianto basso e retro-ruotati, radice del naso a sella, punta a bulbo, angiomi piani alla fronte, radice e punta del naso e al filtro. Filtro ben evidente, con bocca piccola e labbra sottili, microretrognazia, collo corto con evidente pterigio, accenno anche a pterigio fra collo e sterno. Artrogriposi di tutte le articolazioni con evidenti pterigi soprattutto al cavo ascellare, al gomito e al cavo popliteo, fossetta cutanea a livello del gomito bilateralmente. Dita delle mani chiuse a pugno con pollice iperaddotto e non abducibile, impossibilità ad estendere completamente le dita con pterigi interfalangei, solchi palmari anomali, appena accennati, deviazione del metacarpo in senso ulnare. Scoliosi destro-convessa con gibbo dorso-lombare dx. Piedi a gondola.

L'insieme dei dati clinici depone per la diagnosi di sindrome degli pterigi multipli o sindrome di Escobar.

Non sono evidenti anomalie malformative all'ecotomografia cerebrale e addominale.

Il paidogramma eseguito alla nascita rileva abnorme brevità dello scheletro assiale, scoliosi a largo raggio destro-convessa, ipoplasia dei cigli cotiloidi, presenza di 11 paia di coste.

L'ecocardiogramma evidenzia la presenza di una pervietà del forame ovale.

Come ci si poteva aspettare, l'analisi dei cromosomi sui linfociti del sangue periferico, risulta nella norma.

DISCUSSIONE

Il termine pterigio (dal greco pterigium che significa piccola ala) viene comunemente usato per indicare la presenza di una plica cutanea anomala. Nel neonato lo pterigio articolare è segno di un alterato processo di sviluppo e può limitare i movimenti della articolazione stessa.

Gli pterigi possono fare parte di sindromi malformative letali e non letali.

Tra le forme letali ricordiamo:

- 1) la sindrome dello pterigio popliteo letale o s.di Bartsocas Papas, autosomica recessiva
- 2) la sindrome dello pterigio multiplo letale, suddivisibile a sua volta, sulla base della presenza di fusioni ossee in tre forme. Tale sindrome è molto grave tanto da essere generalmente letale in utero. Oltre alla presenza di pterigi multipli si caratterizza per l'edema fetale, l'igroma cistico, l'ipoplasia polmonare e cardiaca, le possibili malformazioni cerebrali, intestinali oltre che osse.

Tra le forme non letali vanno ricordate:

- a) la sindrome dello pterigio popliteo (o s. facio-genito-poplitea), autosomica dominante nella quale gli pterigi sono a carico degli arti inferiori e coesistono labio-palatoschisi ed anomalie dei genitali.
- b) la s.di Escobar o dello pterigio multiplo, che si caratterizza per la presenza di pterigi in più distretti, camptodattilia, bassa statura, scoliosi e facies caratteristica. La sindrome diventa più evidente con la crescita, per la tendenza progressiva a peggiorare degli pterigi non trattati. Lo sviluppo mentale è più spesso normale. Questa forma è ereditata con carattere autosomico recessivo. La diagnosi prenatale può essere effettuata nelle gravidanze a rischio,

attraverso l'esame ecografico, nel secondo trimestre di gestazione, il quale evidenzia una alterazione dei movimenti fetali.

La presenza di pterigi in più distretti, di limitazioni articolari, di camptodattilia e di facies caratteristica, ci hanno permesso di effettuare una diagnosi precoce, già alla nascita.

Bibliografia

Multiple pterygium syndrome: a relatively common disorder among Arabs.

Teebi AS, Daoud AS

J Med Genet 1990 Dec; 27 (12): 791

Congenital anomalies

R.D.Clark, D.J.Eteson

Diseases of the newborn

Schaffere and Avery's

Saunders 1991

Escobar syndrome

Mustafa T, Qazi SA, Khan MA

Children's Hospital, Pakistan Institute of Medical Sciences, Islamabad

JPMA J Pak Med Assoc.1993 Jul 43 (7): 140-1

Distrofia Miotonica Congenita: dal sospetto nel neonato alla diagnosi nella madre.

R.Freddara, M.P.Catalani, S.Gregorini, E.Ruffini,
G.Brunelli, M.G.Nanni*, G.Caramia.

Divisione di Pediatria-Neonatologia
*Divisione di Ortopedia e Traumatologia
Ospedale "G.Salesi" Ancona

P.G. nasce a 37 settimane di gestazione da parto riferito "eutocico", dopo travaglio protratto, in gravidanza decorsa con polidramnios. Viene segnalato liquido amniotico tinto. Apgar 6-8-9.

In 2° giornata di vita la bambina ci viene trasferita per ipotonia generalizzata.

All'ingresso l'esame obiettivo mette in evidenza una spiccata ipotonia generalizzata con facies ipomimica, bocca semiaperta "a pesce", ptosi palpebrale incompleta bilaterale, sguardo errante, pianto dal tono inespressivo, motilità spontanea pressochè assente, riflessi arcaici ipoevocabili ma presenti, suzione inefficace. Piede cavo bilaterale per caduta delle teste metatarsali.

Nella norma risultano l'ecotomografia cerebrale e renale, l'esame del liquor, il dosaggio dell'ammoniemia e l'acido lattico. L'ECG evidenzia la presenza di un blocco atrio-ventricolare di 1° grado.

Poichè anche la madre presenta una facies ipomimica e riferisce, ad una più approfondita anamnesi, disturbi di alimentazione nei primi mesi di vita e vaghi "disturbi alle mani" nello svolgimento delle attività domestiche, si pone il sospetto di Distrofia Miotonica tipo Steinert, che viene confermato dal riscontro del tipico tracciato miotonico all'EMG materna.

La Distrofia Miotonica o malattia di Steinert è la 2° più frequente distrofia (incidenza 1:30000 nella popolazione generale). Il difetto genetico causa una disfunzione non solo del muscolo striato ma anche di quello liscio (tratto alimentare e utero).

Dal punto di vista clinico si distinguono un forma "di tipo adulto", la più frequente, ed una molto più rara forma "congenita" già presente alla nascita. Si tratta in questo caso dei figli di madri più

lievemente affette, spesso ancora non diagnosticate al momento della nascita del figlio.

La miotonia, lento rilasciamento muscolare dopo la contrazione, non si verifica mai nell'infanzia e non è dimostrabile neppure all'esame EMG prima dei 5-6 anni di vita. La severità della miotonia non necessariamente riflette quella della ipotonia.

La parola può essere poco articolata per il coinvolgimento dei muscoli del viso, della lingua e del faringe. Possono essere presenti difficoltà di deglutizione, stipsi ed oftalmoplegia. Il coinvolgimento cardiaco si manifesta spesso con la presenza di blocchi del sistema di conduzione e aritmie. Possono essere presenti endocrinopatie quali ipo o ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, diabete mellito, la pubertà può essere precoce o più spesso ritardata. Frequenti sono pure bassi livelli di IgG nel plasma. La cataratta, visibile più spesso solo alla lampada a fessura, può essere congenita o comparire successivamente (esame periodico). Può esserci ritardo mentale, per lo più lieve. Le femmine possono presentare difficoltà nel parto e polidramnios.

La grave forma congenita, ad esordio neonatale, si caratterizza per la ipotonia generalizzata con frequenti problemi respiratori e di alimentazione.

Il 50% dei neonati affetti muore entro il 1° anno di vita. Nel restante la prognosi quoad valetudinem è comunque severa. Il fatto che una madre moderatamente affetta dia alla luce un figlio gravemente malato rappresenta il cosiddetto fenomeno della "anticipazione" che ha trovato la sua spiegazione molecolare in quello della "amplificazione genica". Il gene patologico è localizzato sul cromosoma 19 e si trasmette con carattere dominante. Per la forma congenita inoltre il 90% dei casi è la madre a trasmettere la malattia. In epoca neonatale la diagnosi è clinica. Gli enzimi muscolari sono più spesso normali e l'EMG non evidenzia il fenomeno miotonico. Nella forma congenita è possibile evidenziare alla nascita, nella biopsia muscolare un arresto di maturazione delle fibre muscolari a vari stadi. Non si ritiene comunque che questo esame invasivo sia necessario per la diagnosi che potrà invece essere confermata

nella madre mediante EMG e in entrambi con l'analisi del DNA.

La diagnosi differenziale della forma congenita va posta con altre cause di ipotonia congenita (floppy infant): anossia cerebrale, trauma, farmaci o tossici, miastenia neonatale, s.di Prader Willy, s.di Werdnig Hoffman, perossisomopatie, etc..

Bibliografia

Brook JD, Mc Currach ME, Harlej HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stantow VP, Thirion JP, Hudson T, Sohn R, Zemelman B, Snell RG, Rundle SA, Crow S, Davies J, Shelbourne P, Buxton J, Jones C, Juuvonem V, Jhonsar K, Harper PS, Shaw DJ, Honsman DE :

Molecular basis of myotonic dystrophy.
Cul 1992; 68: 799-808

Spiegel R, Einschenk I, Schinzal A, Shelboune P, Johnson K, Boltshauser E, Schmid W :

Molecular genetics diagnosis of Steinert's myotonic dystrophy.
Schweiz Med Wochenschr 1992; 122 (42): 1553-8

Bianconcini G, Mazzali F, Guidotti D, Avanzini P, Condini R, Dallasta A, Gobbi F :

Tiroidite di Hashimoto, porpora trombocitopenica idiopatica (m.di Werlhof) e distrofia miotonica di Steinert.

Un caso clinico.

Minerva med 1992; 83 (7-8): 467-74

Kunze J, Wiedemann HR :

Myotonic dystrophy

Curschmann-Steinert in : An Atlas of Clinical Syndromes

Avisual aid to diagnosis Sec.ed.

Wolfe Publishing Ud pp 504-505, 1992

Pretermine di peso molto basso: aggiornamento della casistica del Reparto di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale dell'Ospedale "G. Salesi" di Ancona

R.Freddara, M.P.Catalani, E. Ruffini, S.Gregorini, G. Brunelli, G.Caramia.
Divisione di Pediatria-Neonatologia, Ospedale Salesi, ANCONA.

Nel periodo 1 gennaio 1991 - 31 dicembre 1994 sono giunti alla nostra osservazione, presso il Reparto "Immaturo" dell'Ospedale Salesi di Ancona, **182** neonati di peso \leq a **1500 g**.

Il 51,6% era di sesso femminile e il 48,4% di sesso maschile.

Il 61,5% era di peso appropriato per l'età gestazionale (AGA), ed il 38,4% di peso inferiore al 10° centile per l'età gestazionale (SGA). Il 23,6% era nato da gravidanza gemellare. 121 pazienti, pari al 66,5% erano "inborn", provenivano cioè dalle sale parto della Clinica e della Divisione Ostetrica annesse al nostro Presidio Ospedaliero. 61 pazienti, pari al 33,5%, erano invece "outborn".

La sopravvivenza globale di questi 182 neonati è stata dell' 83%, essendo deceduti globalmente 24 pazienti (18 inborn e 6 outborn, 17 AGA e 7 SGA). 4 neonati sono deceduti a causa di malformazioni. Esclusi i malformati la sopravvivenza globale è stata di 158 neonati su 178, pari all'88,7%. Oltre il 90% dei decessi si è verificato entro i primi 10 giorni di vita.

59 pazienti, pari al 32,4% hanno presentato distress respiratorio tale da richiedere la ventilazione meccanica. La mortalità fra i neonati intubati è stata del 27%.

Le tabelle qui di seguito illustrano come è variata di anno in anno la sopravvivenza dei neonati privi di malformazioni, in base all'età gestazionale (EG)(tab.A) e al peso (tab.B).

Tab. A: n° dei casi/ n° sopravvissuti (percentuale di sopravvivenza), suddivisi per EG

Età gestazionale	1991	1992	1993	1994	totale
< 25 settimane	1/0 (0%)	4/2 (50%)	3/0 (0%)	4/1 (25%)	12/3 (25%)
26-27 settimane	6/4 (66,6%)	8/6 (75%)	4/4 (100%)	5/3 (60%)	23/17 (74%)
28-29 settimane	8/6 (75%)	7/7 (100%)	6/6 (100%)	12/9 (75%)	33/28 (85%)
30-31 settimane	9/9 (100%)	9/9 (100%)	16/16 (100%)	11/11 (100%)	45/45 (100%)
≥ 32 settimane	18/18 (100%)	10/10 (100%)	17/17 (100%)	20/20 (100%)	65/65 (100%)
totale	42/37 (88%)	38/34 (89,4%)	46/43 (93,4%)	52/44 (84,6%)	178/158 (88,7%)

Tab. B: n° dei casi / n° sopravvissuti (percentuale di sopravvivenza) suddivisi per classi di peso

Peso neonatale	1991	1992	1993	1994	totale
< 750 g	1/0 (0%)	3/0 (0%)	4/1 (25%)	6/1 (16,6%)	14/2 (14,2%)
751 - 1000 g	10/7 (70%)	9/9 (100%)	7/7 (100%)	15/12 (80%)	41/35 (85,3%)
1001 - 1250 g	7/7 (100%)	11/10 (90,9%)	13/13 (100%)	13/13 (100%)	44/43 (97,7%)
1251 - 1500 g	24/23 (95,8%)	15/15 (100%)	22/22 (100%)	18/18 (100%)	79/78 (98,7%)
totale ≤ 1500 g	42/37 (88%)	38/34 (89,4%)	46/43 (93,4%)	52/44 (84,6%)	178/158 (88,7%)

Conclusioni:

L'analisi dei dati conferma l'elevata sopravvivenza globale dei gravi prematuri presso la nostra struttura dove le chances di sopravvivenza per i neonati privi di malformazioni con peso alla nascita > 1000 g e/o con EG > 29 settimane si approssimano al 100%. Migliorabili sono sicuramente i risultati ottenuti con i prematuri di peso estremamente basso (< 1000 g) ed in particolare con quelli di peso < 750 g, peso che per noi rappresenta ancora un limite difficilmente valicabile, verosimilmente in relazione al tipo di organizzazione (strutture, personale, attrezzature, etc.) del nostro Reparto. Il superamento di tale limite sarà il nostro fine per gli anni futuri.

Bibliografia:

- U. de Vonderweid, A. Spagnolo, C. Corchia et al.: Italian Multicentre study on very low birth weight babies. Neonatal mortality and two-year outcome. Acta Paediatr 83: 391-6, 1994.

ENTEROCOLITE NECROTIZZANTE: valutazione dell'entità del problema presso il Reparto di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale dell'Ospedale "G. Salesi" di Ancona.
M.P. Catalani, R. Freddara, E. Ruffini, S. Gregorini, G. Brunelli, G. Caramia.
Divisione di Pediatria-Neonatologia, Ospedale Salesi, ANCONA

La Enterocolite Necrotizzante (NEC) é una frequente emergenza gastro-intestinale nel neonato. Essa colpisce piú frequentemente l'ileo (colon ascendente, cieco, colon trasverso e retto-sigma in ordine decrescente).

Piú frequentemente sono colpiti i neonati che alla nascita pesano meno di 1500 grammi, anche se circa il 10% delle varie casistiche é di fatto costituito da neonati a termine.

L'etiologia della NEC é sconosciuta, ma non c'é dubbio che essa sia multifattoriale. Il fattore principale é verosimilmente costituito dalla ischemia della parete intestinale, quale conseguenza di ipotensione, ipossia, acidosi, centralizzazione del circolo, iperviscosità, etc. La parete intestinale ischemica é facilmente penetrata da germi che ulteriormente la danneggiano e contemporaneamente provocano una sepsi (E. Coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Salmonella, Clostridium difficile e perfringens, Coronavirus, Rotavirus, Enterovirus, sono quelli piú frequentemente riportati).

L'alimentazione enterale é stata tradizionalmente considerata un fattore di rischio aggiuntivo, specie se condotta con latte formulato anziché umano. Dati recenti della letteratura comunque suggeriscono che una esposizione precoce a minime quantità di alimento opportunamente diluito non predisponga alla NEC.

Esistono inoltre segnalazioni che l'esecuzione nella gravida di profilassi cortisonica riduca il rischio successivo di NEC nel neonato prematuro.

La NEC può esordire con un ampio spettro di disturbi gastroenterici che possono andare da una lieve intolleranza alimentare, presenza di ristagni gastrici, distensione addominale, alla presenza di sangue nelle feci (oculto o franco), fino al quadro della perforazione intestinale con sepsi e shock. Possono essere presenti, quali reperti aspecifici, bradicardia, apnee, instabilità della temperatura corporea.

Lo scopo del presente lavoro é stato quello di verificare l'incidenza della Enterocolite Necrotizzante (NEC) nella popolazione a maggior rischio, costituita dai neonati con peso alla nascita \leq a 1500 grammi.

Nel nostro Reparto normalmente l'alimentazione enterale viene iniziata in 2ª giornata di vita con piccole quantità di latte, possibilmente umano, diluito, ed integrata successivamente con una nutrizione parenterale parziale (NPP). L'istituzione di una nutrizione parenterale totale (NPT) é riservata a quei neonati che manifestano ripetuti ristagni gastrici ai tentativi di nutrizione enterale.

Dall' 1/1/1991 al 31/3/1995 sono giunti alla nostra osservazione 203 neonati con peso \leq 1500 g.

30 sono deceduti (14,7%); in 20 l'exitus é avvenuto nelle prime 24-36 ore di vita. Su un totale di 183 pazienti con PN \leq 1500 g, a potenziale rischio di sviluppare una NEC, abbiamo registrato un'incidenza di "disturbi intestinali" tali da interferire in qualche modo con l'alimentazione enterale nel 32% dei casi e tale da richiedere il ricorso ad una NPT nel 18% dei casi; i pazienti che hanno sviluppato una NEC certa sono stati invece 6 pari al 3,2%. 3 pazienti erano di peso < 1000 g; 5 avevano una EG < a 29 settimane. 3 di essi sono deceduti (50%); 2 per sepsi concomitante ed 1 post-intervento chirurgico per perforazione intestinale. Dei 3 sopravvissuti, nessuno dei quali ha richiesto intervento chirurgico, un caso ha successivamente sviluppato una stenosi intestinale che all'età di 5 mesi ha causato una occlusione.

Conclusioni:

La nostra incidenza di NEC nella popolazione dei gravi pretermine é risultata non differire significativamente da quella riportata nella letteratura più recente (4,2% nati con PN < 1000 g; 3,9% nati con PN fra 1000 e 1500 g). Riteniamo comunque possibile tentare di ridurla ulteriormente, magari individuando una categoria a maggior rischio (per es. bambini con PN < 1000 g, con centralizzazione del circolo fetale in utero, etc.) nei quali usare una maggiore cautela nei tentativi di alimentazione enterale ed una più stretta sorveglianza per i problemi gastroenterici.

Bibliografia:

- B. J. Stoll: Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis. Clinics in Perinatology: 21:2, 205-218, 1994.
- E.F. La Gamma, L.E. Browne: Feeding Practices for Infants Weighing Less Than 1500 g at Birth and the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. Clinics in Perinatology: 21:2, 217-306, 1994.
- W.J. Byrne: Necrotizing Enterocolitis. In Disease of The Newborn, Schaffer and Avery's Ed. Sixth Edition, 1991, pp 686-688.

EFFETTO DEI CORTICOSTEROIDI PER LA MATURAZIONE FETALE POLMONARE SULL' OUTCOME PERINATALE.

M.P. Catalani, R. Freddara, A.L. Tranquilli*, E. Ruffini, S. Gregorini, G. Brunelli, G. Caramia.

Divisione di Pediatria-Neonatologia, Ospedale Salesi, ANCONA

* Clinica Ostetrico-Ginecologica, UNIVERSITA' DI ANCONA

Con il presente studio retrospettivo, ci siamo proposti di valutare l'influenza della profilassi materna del Distress Respiratorio (RDS) con cortisonico, sulla sopravvivenza e sulla necessità di ventilazione meccanica nei più gravi pretermine giunti a ricovero presso il Reparto di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale dell'Ospedale G. Salesi di Ancona, nel periodo 1/1/1994 - 31/3/1995.

Per profilassi materna abbiamo considerato come correttamente eseguita quella con Betametasone (2 dosi di 12 mg. i.m., a distanza di 24 ore l'una dall'altra), effettuata almeno 24 ore prima del parto e non oltre i 7 giorni.

Nel periodo considerato sono giunti alla nostra osservazione **33** neonati di Età Gestazionale (EG) compresa tra 24 e 30 settimane (EG media: 28,6 settimane), privi di malformazioni, con un peso neonatale (PN) compreso tra 640 e 1480 grammi (PN medio : 1007 g). 31 bambini erano di peso appropriato per l'EG (AGA).

10 bambini erano stati sottoposti in utero a profilassi con betametasone eseguita correttamente (30,3%) (4 avevano eseguito profilassi non corretta, 1 profilassi con Ambroxol e 18 non avevano eseguito profilassi).

Dei 10 pazienti correttamente profilassati solo 2 hanno richiesto ventilazione meccanica (20%) e 2 sono deceduti (20%).

Dei 23 non profilassati o profilassati scorrettamente, ben 18 hanno richiesto ventilazione meccanica (78,2%) e 8 sono deceduti (34,7%).

La differenza riguardo alla necessità di ventilazione meccanica é altamente significativa ($p < 0,001$) (confronto eseguito col metodo del chi quadro corretto da Yates).

Conclusioni:

Anche dalla nostra esperienza risultano evidenti i vantaggi che l'uso in gravidanza di corticosteroidi per l'induzione della maturazione fetale apporta nei pretermine di più bassa EG, soprattutto in termini di gravità del RDS.

Purtroppo dalla nostra casistica emerge che solamente il 30 % dei neonati più gravemente prematuri viene adeguatamente profilassato durante la gestazione.

E' pertanto auspicabile che tale prassi venga eseguita in un numero sempre maggiore di gravidanze a rischio di parto prematuro.

A tale proposito ricordiamo di seguito le raccomandazioni per l'uso prenatale di corticosteroidi, fornite dalla "Consensus Development Conference on the Effect of

Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes" del National Institutes of Health pubblicate nel Novembre 1994:

- * il beneficio della somministrazione prenatale di corticosteroidi al feto a rischio di parto pretermine ampiamente sopravanza i rischi potenziali
- * tutti i feti tra le 24 e le 34 settimane di gestazione a rischio di parto prematuro dovrebbero essere considerati candidati per il trattamento prenatale con corticosteroidi
- * la decisione di usare corticosteroidi prenatali non dovrebbe essere condizionata dalla razza o dal sesso fetale o dalla disponibilità di terapia con surfactant
- * le pazienti eligibili per la terapia con tocolitici dovrebbero anche essere considerate eligibili per il trattamento con corticosteroidi
- * il trattamento consiste di due dosi di 12 mg di betametasona per via i.m. a distanza di 24 ore o di 4 dosi di 6 mg di desametasona per via i.m. a distanza di 12 ore l'una dall'altra. Il beneficio inizia già dopo 24 ore dall'inizio della terapia e dura fino a 7 giorni
- * poiché il trattamento con corticosteroidi a meno di 24 ore dal parto è ancora associato con una significativa riduzione della mortalità neonatale, del RDS e dell'emorragia intraventricolare, la somministrazione prenatale di corticosteroidi dovrebbe essere fatta a meno che il parto non venga immediatamente anticipato
- * nella rottura prematura delle membrane a meno di 30-32 settimane di gestazione, in assenza di corionamnionite clinica, l'uso di corticosteroidi prenatale è raccomandato a causa dell'alto rischio di emorragia intraventricolare a queste età gestazionali
- * nelle gravidanze complicate per le quali è possibile la necessità di un parto prima delle 34 settimane di gestazione, l'uso di corticosteroidi prenatale è raccomandato a meno che non ci sia evidenza di un loro avverso effetto sulla madre

Bibliografia:

- Report of the Consensus Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. NIH Publication N°95-3784, November 1994.

VALUTAZIONE DELLA MODIFICAZIONE DELL'INCIDENZA DEI BATTERI E DELLE RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI NEL REPARTO PATOLOGIA INTENSIVA NEONATALE NEI PERIODI GENNAIO-MAGGIO 1994 E 1995.

Ruffini E, Freddara R, Catalani MP, Gregorini S, Brunelli GF, D'Angelo G, Vignini M, Frontini P*, Amati MP*, Caramia G.

Divisione Pediatria-Neonatologia - *Laboratorio Anali
Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ancona

Nei periodi Gennaio-Maggio 1994 e 1995 sono state eseguiti, rispettivamente, 99 e 133 esami colturali (urinocolture, emocolture, aspirati bronchiali, cateteri, etc.) nei pazienti ricoverati nella Sezione di Patologia Neonatale del nostro Ospedale. La positività di tali esami è stata rispettivamente del 20.2% nel 1994 e del 21% nel 1995.

I germi più frequentemente riscontrati erano in entrambi gli anni i gram negativi (70% nel 1994 e 71% nel 1995) e, tra questi, la *Klebsiella pneumoniae* rappresentava il 50% nel '94 ed il 60% nel '95 di tutti i gram negativi. Nell'anno '95 si sono riscontrate tre colture positive per *Pseudomonas aeruginosa*. Tra i gram positivi il germe più frequente era lo *Stafilococco aureus* (in ambedue gli anni). Nei periodi considerati dal nostro studio sono stati evidenziati due ceppi di *Streptococco* gruppo B, uno dei quali responsabile di meningite. Nello studio del '95 si sono evidenziate, inoltre, due colture positive per *Candida albicans* (tabella 1). Per quanto riguarda le variazioni della sensibilità dei germi agli antibiotici è da segnalare una resistenza totale della *Klebsiella pneumoniae* all'ampicillina mentre la sensibilità al cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, netilmicina si è ridotta (tabella 2). Tra gli altri gram negativi la sensibilità agli antibiotici non si è modificata negli anni considerati mentre è da sottolineare che i ceppi di *Pseudomonas* isolati non hanno mostrato particolari resistenze alle cefalosporine di 3° generazione ed agli aminoglicosidi. Per quanto riguarda la sensibilità dello *Stafilococco aureus* è da segnalare l'elevata resistenza alla penicillina mentre i ceppi meticillino-resistenti erano complessivamente il 57%. Da segnalare la mancata evidenziazione di resistenze dello stafilococco alla teicoplanina nei due anni considerati (tabella 3).

Dal confronto dei due periodi esaminati emerge che i gram negativi, in particolare la *Klebsiella pneumoniae*, sono i germi più frequentemente riscontrati ed è da sottolineare la comparsa recente di alcuni ceppi di *Pseudomonas aeruginosa*. Si conferma la presenza costante, nei due periodi esaminati, dello *Stafilococco aureus* che è il gram positivo più frequentemente isolato. Per quanto riguarda la sensibilità agli antibiotici dei germi riscontrati è da sottolineare il netto aumento delle resistenze della *Klebsiella pneumoniae* agli antibiotici testati, mentre per lo *Stafilococco aureus* si conferma la pressoché totale resistenza alle penicilline, l'elevata resistenza alla meticillina e la totale sensibilità alla teicoplanina.

Tabella 2. Percentuali di sensibilità della *Klebsiella* ai vari antibiotici.

Anno	1994	1995
Ampicillina	0	0
Piperacillina	25	20
Cefotaxime	62	33
Ceftazidime	50	20
Ceftriaxone	50	20
Netilmicina	100	83
Amikacina	88	83

Tabella 3. Percentuale di sensibilità dello *S. aureus* ai vari antibiotici.

Anno	1994	1995
Penicillina	33	25
Meticillina	33	50
Cefalotina	33	50
Cotrimoxazolo	100	75
Eritromicina	100	75
Josamina	100	100
Netilmicina	75	50
Teicoplanina	100	100

Tabella 1. Numero germi isolati nei due periodi di studio.

anno	1994	1995
N° colture	99	133
N° germi isolati	20	28
Gram negativi	14	20
Klebsiella spp	10	12
E. coli	3	3
Citrobacter	1	-
P. mirabilis	-	2
P. aeruginosa	-	3
Gram positivi	7	6
S. aureus	3	4
S. epidermidis	2	-
Streptococco gruppo B	1	1
Streptococco gruppo F	1	-
Enterococchi	-	1
Candida	-	2

TOXOPLASMOSI CONGENITA : CONTRIBUTO CASISTICO

Gregorini S., Ruffini E., Catalani M.P., Freddara R., Brunelli G.F., D'Angelo G., Caramia G.
Divisione Pediatria-Neonatologia Azienda Ospedaliera "G.Salesi" Ancona

La toxoplasmosi é un'infezione congenita o acquisita dopo la nascita causata dal protozoo *Toxoplasma gondii* (T.g).L'infezione congenita si verifica, tranne rare eccezioni, in presenza di un'infezione materna primitiva da T.g. Il rischio di un'infezione fetale aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età gestazionale mentre la gravità della malattia neonatale é minore man mano che aumenta l'età gestazionale. Nelle donne non trattate il rischio di infezione é circa del 25% nel primo trimestre, del 54% nel 2°, del 65% nel 3°.

Generalmente le madri che acquisiscono un'infezione primitiva in gravidanza comportano la nascita di un feto morto nel 6% o nel 55% la nascita di neonati vivi infetti. Di questi ultimi nel 75% dei casi si tratta di infezioni sub-cliniche, nel 16% una malattia moderata e nell' 8% una forma severa. L'infezione in gravidanza si associa a segni clinici solo nel 10% dei casi ed il feto puo' contrarre l'infezione sia se la madre é sintomatica sia asintomatica. Importanza fondamentale riveste quindi la conoscenza dello stato sierologico prima della gravidanza (pre-test) o all'inizio della stessa. Per la diagnosi e il monitoraggio si utilizzano test immunoenzimatici (ELISA) per la ricerca delle IgG e delle IgM (a cattura), quest'ultimo piu' affidabile.

Contributo casistico

Nel periodo Luglio 94-Maggio 95 sono giunti alla nostra osservazione 5 neonati (1 nel 94 e 4 nel 95) le cui madri, ai controlli in gravidanza, erano risultate positive per infezione da T.g. Due donne presentavano contemporaneamente IgG ed IgM, una IgG ad alto titolo, due IgG come da sier conversione avvenuta. In tre madri l'infezione é stata evidenziata nel 1° trimestre (EIA+ELISA). Le donne con IgM positive hanno iniziata terapia specifica (una con spiramicina ed una con cotrimoxazolo) ed eseguito funicolocentesi entro la 28° settimana di gestazione che ha escluso infezione neonatale. Tutti e cinque i neonati sono stati sottoposti a prelievo per il dosaggio degli anticorpi specifici e, prima della dimissione dal Nido, hanno effettuato ecografia cerebrale e addominale, fundus oculi ed esami ematochimici. Le indagini sierologiche hanno escluso la trasmissione transplacentare dell'infezione presentando, tutti i neonati, solo IgG specifiche (totali) in titolo variabile (tabella). Un neonato ha praticato terapia, per un mese, con pirimetamina-sulfadiazina (preparazione galenica) con monitoraggio della crasi ematica e, successivamente, terapia con spiramicina; gli altri 4 sono stati trattati con spiramicina. Per il follow-up si rimanda alla tabella.

Conclusioni

- 1) La percentuale di infezione congenita da T.g. da noi riscontrata rientra nel range riportato da altri Autori (0,1-2%)(1)
- 2) Due neonati sono rientrati nella classe pazienti con toxoplasmosi possibile (madre infetta+neonato con tests non definiti). Uno solo di essi é stato trattato con pirimetamina + sulfadiazina, mentre l'altro con spiramicina.
- 3) Tre neonati sono rientrati nella classe pazienti con toxoplasmosi possibile (madre dubbia+neonato con tests non definiti) e sono tutt'ora in trattamento con spiramicina.
- 4) Durante la terapia non sono stati evidenziati effetti collaterali.
- 5) Il parametro per la sospensione della terapia é stato il dimezzamento del titolo anticorpale (tabella) (2).

Follow-up eseguito dei 5 casi di sospetta toxoplasmosi congenita osservati nel nostro Centro nel periodo Luglio '94-Maggio '95.

	caso 1°	2°	3°	4°	5°
Alla nascita					
*IgG	1:256	1:256	1:256	1:128	1:128
**IgM	n	n	n	n	n
Eco cerebrale	n	n	n	n	n
Fundus oculi	n	n	n	n	n
Es. ematochimici	n	n	n	n	n
1° Mese					
IgG	1:128	1:64	§	§	§
IgM	n	n	§	§	§
3° Mese					
IgG	1:64	1:32	§	§	§
IgM	n	n	§	§	§
Fundus oculi	n	n	§	§	§

* Immunoenzimatica indiretta ; **Immunoenzimatica a cattura ; n = negativo/nella norma ; § : da eseguire.

Bibliografia essenziale

- 1) Remington JS, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO: Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia, WB Saunders 1990.
- 2) Remington JS, Desmonts G. Specific therapy of toxoplasmosis. In: Toxoplasmosis, Saunders § Co., 1990.

INDAGINE CONOSCITIVA SULLE MORTALITA' PERINATALE E NEONATALE NELLE MARCHE

P.F. PERRI

Divisione di Pediatria Ospedale S. Salvatore Tolentino

In neonatologia lo studio delle Mortalità Perinatale e Neonatale rappresenta uno dei sistemi più accurati per valutare i progressi assistenziali e quindi i risultati raggiunti in rapporto alle risorse impiegate. E' infatti essenziale una valutazione dell'efficienza e dell'efficacia delle cure perinatali erogate, particolarmente costose, ma che rappresentano un importante indicatore del livello sociale e sanitario raggiunto in una determinata area geografica.

Nella Regione Marche, nel 1992, sono stati registrati i valori più bassi di **Natimortalità**, $1,7 \times 1000$ insieme con il Trentino Alto Adige, e di **Mortalità Post-Neonatale**, $0,6 \times 1000$. I valori medi nazionali di **Natimortalità** e di **Mortalità Post-Neonatale** sono, rispettivamente $4,6$ e $2,0 \times 1000$. Per la **Mortalità Perinatale** le Marche, con il $5,7 \times 1000$, si collocano al 4° posto, per la **Mortalità Neonatale Precoce**, con il $4,0 \times 1000$, al 7° posto, mentre per la **Mortalità Neonatale Totale**, con il $5,0 \times 1000$, la Regione è al 6° posto insieme con l'Emilia Romagna.

L'andamento della **Mortalità Neonatale Totale** nei bienni 1987-88, 1989-90, 1991-92, (fig. 1), evidenzia il miglioramento di tale indice nella Regione e nelle Province nel periodo di tempo preso in considerazione. Il quadro che emerge è però quello di una notevole variabilità interprovinciale della **Mortalità Neonatale**, essendosi registrato un progresso sensibilmente maggiore per i neonati residenti nella provincia di Ancona. Ne deriva che, calcolando, per il biennio 1991-92 il **Rischio Relativo (RR) di morte neonatale** rispetto alla provincia di Ancona, presa come standard di riferimento ($RR = 1$), si evidenzia che per la provincia di Pesaro Urbino il **RR** è stato $1,5$ per quella di Macerata il **RR** è stato $1,7$ e infine, per quella di Ascoli Piceno, il **RR** è stato $1,8$.

Inoltre, considerando la **Mortalità Neonatale specifica per classi di peso** in alcune regioni italiane (tab. 1), nelle Marche, nel 1992, per le fasce di peso inferiore a 1000 grammi e tra 1000 e 1500 grammi il tasso di mortalità è stato sensibilmente superiore a quello registrato in provincia di Trento negli anni 1987-88, in Friuli Venezia Giulia nel 1989, ed in Sardegna nel 1990. Le cose sono andate meglio per le classi di peso superiori ai 2000 grammi.

Conclusioni

Dall'analisi dei dati esposti, emerge quanto segue.

Nelle Marche si ha una situazione molto soddisfacente per quel che riguarda la **Natimortalità** e la **Mortalità Infantile successiva al periodo neonatale**. Questi, oltre ad essere degli indicatori di assistenza sanitaria erogata rispettivamente alla gestante ed al lattante dopo il primo mese di vita, ben si correlano con il livello socio-culturale ed

economico della popolazione presa in considerazione. Meno soddisfacenti sono i valori di **Mortalità neonatale**, soprattutto per i neonati non residenti nella provincia di Ancona ed inoltre miglioramenti assistenziali devono essere fatti per ridurre la **Mortalità dei neonati di peso inferiore a 1500 grammi**.

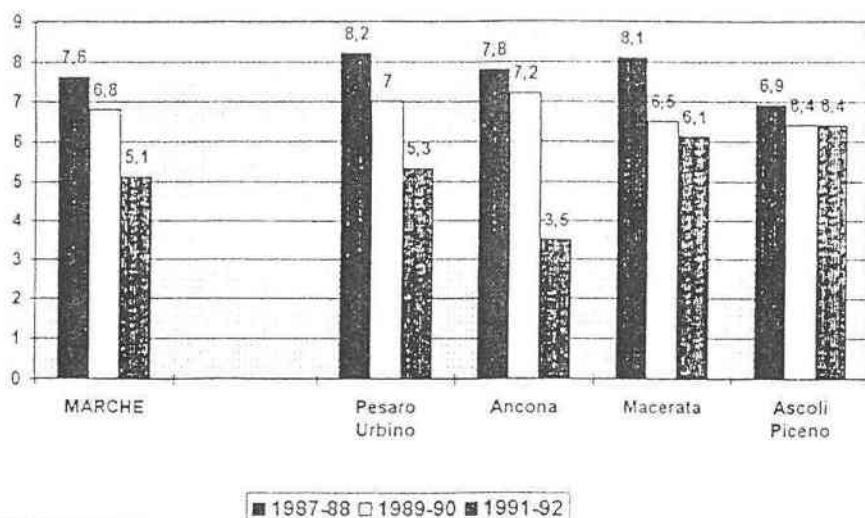
Questi obiettivi possono essere raggiunti attraverso una **Programmazione Regionale** che preveda una **riduzione dei punti nascita**, un **Centro di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) ad Ancona**, un potenziamento dei **Centri Provinciali di Patologia Neonatale**, e l'organizzazione, su base regionale, di un **Servizio per il Trasporto e l'Emergenza Neonatale**.

Tab.4
Mortalità neonatale specifica per classi di peso in alcune regioni italiane (tassi per 1.000).
Birth weight specific mortality in some Italian Regions (%).

Peso alla nascita (gr.)	Marche* 1992	Prov. Trento 1987-88	Friuli V.G. 1989	Lazio 1988	Sardegna 1990
< 1.000	625	483	464	795	439
1.000-1.500	186	145	134	253	209
1.500-2.000	111	24	34	75	102
2.000-2.500	9	6	13	15	17
> 2.500	1,8	1,4	1,8	1,8	2

* N° nati per classe di peso nel 1992
< 1.000: 24
1.000-1.500: 43
1.500-2.000: 99
2.000-2.500: 336
> 2.500: 11.796

Fig.1 Mortalità Neonatale per bienni nelle Marche



LA SEPSI DA CANDIDA E LE SUE COMPLICANZE NEL NEONATO : A PROPOSITO DI DUE CASI.

R. LONGO - P. PALADINI

Sezione di Patologia Neonatale-Divisione di Pediatria(Prim. Prof. S. Limoli)- Ospedale "V. FAZZI " LECCE.

La sepsi da candida è una infezione sistemica determinata dall'invasione ematica da parte di questi miceti ed accompagnata dalla presenza di sintomi generali e distrettuali. Costituisce un importante problema nella assistenza del neonato patologico specie se pretermine e rappresenta, insieme agli altri tipi di sepsi, una significativa causa di morte perinatale. Negli ultimi anni sono emersi degli aspetti patogenetici e clinici, prima inconsueti nelle sepsi in genere, come la modificazione degli agenti eziologici, il problema della contaminazione nei centri di terapia intensiva, la selezione iatrogena di soggetti ad alto rischio con i loro difetti della maturazione immunologica. Oggi presso le UTIN si riesce a far sopravvivere neonati affetti da gravi sindromi (MIP, emorragie cerebrali, pnx, neonati chirurgici) prima destinati a soccombere. Lo stesso dicasi per i neonati di peso molto basso che riescono a superare i gravi problemi respiratori caratteristici delle prime settimane di vita. Si selezionano così pazienti intensamente e lungamente trattati le cui difese verso le infezioni decadono per il sovrapporsi di numerosi fattori (ipoalimentazione, protratta terapia antibiotica, ipoprotidemia, compromissione del potenziale immunitario specifico e aspecifico). Presentiamo due casi di sepsi da Candida albicans verificatasi in altrettanti neonati venuti alla nostra osservazione alcuni mesi fa.

1° caso : B. Federico, primogenito di sesso maschile, nato alla 28^a sett. da T.C. per distacco di placenta, peso alla nascita Kg. 1,310 apgar 5/4, assistenza ventilatoria con IPPV tracheale per 4gg e successivamente con CPAP, mediante cannula ipofaringea. Dopo un periodo di buona stabilizzazione il p. ha cominciato a presentare un peggioramento delle condizioni generali in 18^a giornata con comparsa di vomito, ristagno gastrico e distensione addominale. In attesa degli esami culturali si intraprende terapia antibiotica (Glazidim e Amikacina) che dopo qualche giorno viene sostituita, con fluconazolo (6mg/Kg die per tre giorni, poi 3mg/Kg die per altri 20gg.), IgG e.v. e plasma fresco, essendoci pervenute le prime risposte di laboratorio con l'isolamento di Candida a. nei vari liquidi biologici. Dopo 3 giorni

dall'inizio della terapia compaiono in più punti ascessi sottocutanei dal cui contenuto viene isolata sempre la candida a. Le condizioni generali migliorano progressivamente e il p. viene dimesso dopo qualche mese senza alcun esito a distanza (normali i controlli ecoencefalografici, EEG, RNM e lo sviluppo psicomotorio).

2° Caso: F. Francesco nato alla 37^a sett. da parto spontaneo, peso Kg3.0 appar 8/8. Ricoverato presso il nostro reparto in 48^a ora per comparsa di rialzo termico e distress respiratorio, veniva sottoposto ad assistenza ventilatoria con CPAP mediante cannula ipofaringea e trattamento antibiotico (Piperacillina e Amikacina) e IgG e.v., dopo aver espletato le varie indagini di laboratorio. Dall'aspirato gastrico e dal liquor è stata isolata la C. albicans, mentre l'emocultura risultava positiva per Staph. epidermidis; veniva modificato quindi il trattamento antimicrobico secondo le indicazioni dell'antibiogramma (Vancomicina per 9 gg. e fluconazolo per 23gg). Purtroppo il decorso clinico successivo non è stato favorevole: il paziente ha continuato a presentare irregolari rialzi termici, deterioramento dello stato generale e segni di compromissione neurologica. Un'eco transfontanellare in 23^a giornata evidenziava numerose immagini cavitari, meglio definite dalla RMN. Progressivamente la struttura dell'encefalo è stata completamente sovvertita e sostituita da numerose cavità dapprima isolate e poi confluenti tra di loro. Il p. è deceduto all'età di 6 mesi per complicanze broncopolmonari.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE: La sepsi da Candida a. costituisce senz'altro un grave problema nell'assistenza del neonato patologico e, anche se le attuali strategie terapeutiche, pur con i rischi tossicologici ad esse legate, hanno modificato sostanzialmente la prognosi, rimane comunque alta la mortalità e, ancor peggio, le sequele neurologiche per la possibile evoluzione di tipo microascessuale.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) RALPH D. FEIGIN, JAMES D. CHERRY: TRATTATO DI INFETTIOLOGIA PEDIATR. 3° VOL. III Ed. Cap. 168 "CANDIDOSI" CENTRO SCIENTIFICO EDITORE.
- 2) LIPTON S., HICKEY W.F., MORRIS J. H. et al. : CANDIDAL INFECTION IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. Am. J. MED. 76:101, 1984.
- 3) BAILEY J. E., KLIEGMAN R. M. and FARANOFF A.A. : DISSEMINATED FUNGAL INFECTION IN VLBW INFANTS: CLINICAL MANIFESTATIONS AND EPIDEMIOLOGY. PEDIATRICS 73: 144, 1984.

DOBUTAMINA STRESS TEST NEL FOLLOW-UP DELLA MALATTIA DI KAWASAKI.

M.G. Bettuzzi , S. Moretti, P.L.Colonna, U.Berrettini, A.Soro.

Azienda Osp. G.M. Lancisi - Ancona

Recenti studi hanno dimostrato estrema sensibilità e specificità dello Stress Test con Dobutamina nel rivelare ischemia miocardica, la cui sintomatologia nel bambino spesso è assente o atipica, in Pazienti con esiti di Malattia di Kawasaki .

Abbiamo rivalutato N° 10 bambini con pregressa m. di Kawasaki, ad una distanza variabile di 5-10 anni dall'episodio acuto.

Di questi pazienti uno era risultato affetto da aneurismi coronarici giganti, quattro da modesti aneurismi o lesioni coronariche lievi, cinque erano risultati sempre esenti da lesioni cardio-coronariche.

Il test è stato eseguito in regime di breve ricovero con protocollo di infusione di Dobutamina a 5- 30 microgrammi/KG/min a incrementi successivi, ogni 3 minuti, di 5 microgrammi Kg/min e rilevazione in continuo di P.A. , ECG, immagini l'icocardiografiche relative alla cinetica ventricolare, Doppler in aorta.

Non si sono verificate complicanze.

I bambini non hanno lamentato sintomatologia o manifestazioni cliniche di alcun tipo, dimostrando un'ottima tolleranza.

In nessun caso sono state evidenziate anomalie della cinetica ventricolare indotte dal test o durante la fase di recupero.

Questa esperienza ci permette di concludere che lo Stress Test con Dobutamina, per quanto organizzativamente più indaginoso e complesso di altre metodiche quali la prova da sforzo e la scintigrafia da sforzo, ma ripetibile e privo dei problemi legati all'utilizzo di radioisotopi, si è pediatrica nello studio a lungo termine delle coronaropatie . dimostrato metodica sicura ed ottimamente tollerata anche in epoca pediatrica nello studio a lungo termine delle coronaropatie.

Relazioni
pervenute
in fase di stampa

CYTOKINES AND THE IMMUNE RESPONSE

J.A. BELLANTI, M.D.¹ - C. COTRONEI, M.D.^{1,2} - B.J. ZELIGS¹

From the Departments of Pediatrics and Microbiology-Immunology and the International Center for Interdisciplinary Studies of Immunology, Georgetown University Medical Center,^{1,2} Washington, D.C. Usa; and Clinica Pediatrica di Novara, Università degli Studi di Torino², Novara, Italy.

Introduction

The recent massive growth and development of clinical immunology has been enriched by the discovery of a new family of molecules, the cytokines, which consists of various groups of polypeptide mediators involved in the communication network of the cells of the immune system. The cytokines, which play a key role in coordinating and fine tuning immune response(s), have not only provided structures for basic research but also, thanks to the rapid advances in molecular biology and biotechnology, have become available for practical use with a rapidity unparalleled in any other era of science. The speed of discovery, however, has not kept pace with an understanding of their biologic role and has even contributed to confusion. The purpose of this article is to provide an overview of the immune system and the current status of the cytokines and their clinical application.

Neuroendocrine immunologic (NEI) network

The encounter with and the subsequent response to foreignness occurs within a broad triad of systems comprising the neuroendocrine immunologic network (NEI). This network consists of an integrated set of multidirectional communication pathways connecting three major biological systems: 1) the immunologic, 2) the endocrine and 3) neurologic systems which are linked by various transmitter substances referred to as neurotransmitters, e.g., substance P, VIP; hormones, e.g. steroids; or immune transmitters, e.g. cytokines, respectively.

The response of the NEI

The three components of the NEI are each triggered by different stimuli. The neurologic system, for example, may be activated by a variety of sensory or noxious stimuli, e.g. stress; the endocrine system responds to changes in homeostatic balance, e.g. hormone deficiency; and the immune system responds by challenge to a variety of foreign configurations, e.g. allergen-induced disease.

In each case, the reaction to these stimuli results in responses which lead to the conservation of cell identity and preservation of cell type.

Cytokines

In the 1970s accumulating evidence demonstrated that some of the active molecules produced by cells of the immune system other than immunoglobulins also were importantly involved in the intricate network of intercellular communication. These substances are now generically referred to as cytokines and may be defined as a set of secreted low molecular weight proteins which affect cell-cell communication during immune responses and which may also have direct effector activity. Cytokines produced by lymphocytes are now referred to as lymphokines, whereas products produced by monocytes or macrophages are referred to as monokines.

There are now recognized at least 15 major classes of interleukins, each affecting a variety of target cells; three major classes of growth factors affecting granulocytes and monocytes; and three major classes of interferons. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), which is involved in inflammation, has also been described. Shown in Table 1 is a list of the major cytokines together with their primary cell courses and principal effects. For ease of discussion the cytokines may be grouped according to biologic function(s) into four major categories which include: 1) the interferons, 2) the hematopoietic growth factors, 3) interleukins and immunostimulants, and 4) anti-inflammatory cytokines (Table 2). It is becoming increasingly clear that a knowledge of these cytokines is assuming great importance in diagnosis and treatment of several immunologically mediated diseases.

The Molecular Basis of the Immune Response

The discovery of the central role of lymphocytes marked the beginning of modern immunology and provided the molecular framework for an understanding of the mechanism(s) involved in the induction and control of the immune response. The recognition of the existence of two distinct cell types clearly separable from another was a crucial event in the development of the modern era. One cell type was thymus-dependent (T-lymphocytes) and performed cellular immune functions and the second which was thymus-independent (B-lymphocytes) a precursor of antibody forming cells. It is now generally accepted that the immune response and its subsequent effects represent a cascading chain of events initiated by the interaction of particular conformational sequences of an antigen (epitopes) with specific receptors on lymphocyte surfaces. These events involve the participation of cell-cell interactions and soluble factor(s) with corresponding cellular receptors. Although a total understanding of the molecular events of lymphocyte activation and regulation is far from complete, it has been possible

to translate the fruits of these observations into clinical applicability in areas such as active and passive immunization, allergic diseases, autoimmune diseases, innate and acquired immunodeficiency states, allergic and hypersensitivity mediated conditions, transplantation immunity and tumor immunity.

The activity of several cytokines are now known to be critically involved in the development and differentiation of lymphocyte populations in central lymphoid organs, e.g., thymus of bone marrow in humans. Most new lymphocytes which originate in these sites die through a process referred to as programmed cell death (apoptosis) and only a small quantity are exported to the circulation. It is now possible to measure the resulting T- and B- cell populations which display characteristic surface phenotypes and everyone bearing a cell surface antigen receptor committed to a particular epitope. These highly polymorphic antigen-binding proteins are generated by recombinational events involving distinct elements of their genes. Both T- and B-lymphocytes extensively migrate through the blood to secondary lymphoid tissues and return to the blood via the lymphatic system. Under conditions which are described below, interaction with epitope which better fits to the binding site and the cell surface receptor drive the cell to an activated state and rapid proliferation. Classically these events involve the generation of new cells including both short-lived effector cells (B-lymphocytes) as well as long-lived memory cells (T-lymphocytes) responsible for the recall responses. In addition, recent data support the possibility that memory is maintained by the persistent contact with antigen.

The concept of a cytokine cascade

It is becoming increasingly apparent that the mode of action of the cytokines is quite complex and that these molecules do not act in isolation; rather the cytokines act in various sets of interacting sequences or cascades which result in targeted cellular responses. The responses to cytokines may result in proliferation or differentiation and at times may be suppressive or inhibitory. Following interaction of a cytokine with a target cell, cytokines may also lead to the production of other cytokines during the interaction. For ease of discussion, three types of cytokine cascades will be illustrated.

Cytokine cascade: Initial antigen- phagocytic cell interaction

The most primordial of the immune responses is associated with the initial antigen-phagocytic cell interaction (Figure 1). This interaction results in the production of several cytokines, which include interleukin 1 (IL-1) and interferon- α (interferon- α). These cytokines act on a variety of target cells as well as exert autocrine function on the producer cells themselves.

Following the interaction of antigen with cells of the mononuclear phagocytes system (MPS), the introduction of antigen to a host and its subsequent processing,

there is the synthesis of interferon- α and interleukin-1. Interferon- α together with antigen provide a signal for the synthesis of small amounts of interleukin-1 (IL-1) by the MPS; interferon- α together with IL-1 take part in presentation of antigen to the surface of uncommitted T lymphocytes and this processed antigen then appears to acquire mitogenic properties. Following this there then occurs a selection and activation of T lymphocytes through an antigen specific receptor, the stimulation of receptors for interleukin-2 (IL-2) and the synthesis of IL-2 resulting in expansion of T lymphocyte populations. This completes phase 1 of this cytokine cascade. In addition, the production of IL-1 leads to the proliferation of bone marrow precursors, the stimulation of certain CNS functions, e.g. hypothalamic and pituitary function, and the production of a wide variety of inflammatory mediators including cell adhesion molecules, prostaglandins, cytokines and platelet activating factor.

Under the influence of IL-2, antigen-sensitized T lymphocytes are then stimulated to produce interferon- γ which begins phase 2 of this cytokine cascade and which is responsible for the stimulation of a wide variety of cellular functions including the stimulation of natural killer (NK) cells, B cells as well as the stimulation of class II molecules on the cells of the MPS as well as other antigen presenting cells. This includes a positive feedback on the MPS with additional production of IL-1 in large quantity which in turn stimulates the production of more IL-2 and interferon- γ . The continued production of interferon- γ and stimulation of immunologic processes are thought to contribute significantly to the perpetuation of immunologic mechanisms of tissue injury which result in the chronicity of many chronic infectious diseases and autoimmune diseases.

IL-1 has been shown to consist of 3 structure-related polypeptides (IL-1 α , IL-1 β , and IL-1 receptor antagonist). The effects of IL-1 on the CNS are best illustrated by its fever-inducing effects (formerly endogenous pyrogen) and include its effects on pituitary hormone production. IL-1 also stimulates bone marrow as well as cell adhesion molecules. The importance of the production of IL-1 is seen in infectious diseases in the fever, GI disturbances, myalgia, arthralgia, characteristic of sepsis.

Cytokine Cascade: Polarization into T_H1 and T_H2

More recently, a better understanding of the role of the uncommitted CD4+ IL-2 producing T cells has been elucidated. This consists of the polarization of immune responses into two subsets of T helper cells, T_H1 and T_H2 which are determined by the presence or absence of IL-4 (Figure 2). In the absence of IL-4, a differentiative set of responses leads to the production of TH-1 which are cell type subsets which are involved primarily in cellular immunity and which produce IL-2 and interferon- γ . In the presence of IL-4, the TH-O differentiate into T_H2 cells which are importantly involved in antibody production and which continue to

produce IL-4 as well as IL-5, IL-6 and IL-10. The interferon- γ , in addition to its proliferative and stimulative functions on the cell types already described above also exert a negative inhibitory effect on the actions of the T_H2 subset inhibiting antibody production.

Cytokine Antagonists and their potential use

It is becoming increasingly clear that the potential use of cytokines may not only include their administration to replace a deficiency of these substances in certain disease states but also there appears to be an emerging set of clinical entities in which a hyperproduction of cytokines occurs and where the use of cytokine antagonists or inhibitors may be clinically useful.

Shown in table 3 are a group of possible regulators of cytokine activity which display inhibitory antagonistic or agonistic functions.

Clinical relevance of the cytokines to human diseases

From what has been described, it is now possible to illustrate some of the applications of this knowledge concerning cytokines to health and disease as shown in Table 4. These include their effects on diagnosis, treatment and prevention. The measurement of certain cytokines in body fluids or in serum is now assuming clinical relevance in terms of the diagnosis of certain diseases. For example, the detection of IL-6 in amniotic fluid has had relevance in the diagnosis of certain intrauterine infections. The detection of IL-1, TNF- α , IL-6 and IL-8 now can be measured in the serum in certain types of infectious diseases. Similarly, the use of cytokines in treatment now are assuming considerable clinical importance. Shown in Tables 5 and 6 are the diseases in which cytokines may play a role and possible therapies. These applications of treatment can be seen in several types of clinical situations such as when there is a deficiency of the production of cytokines as in the newborn and young infant where replacement therapy in the treatment of infectious diseases appears to be quite effective. In the newborn period there are deficiencies in two very important cytokines, i.e., IFN- γ and TNF- α as well as G-CSF and IL-6. These deficiencies may be key in the age-dependent susceptibility of the infant to viral and bacterial infections as well as in certain disorders where overwhelming sepsis appear to lead to an imbalance with sequelae. A third utilization application of the cytokines to the prevention involves the use of cytokines as immunoadjuvants with certain types of vaccines. Recently an enhanced systemic immune response to HBsAg with low dose IL-2 has been demonstrated. Shown in Table 6 are additional applications of the use of cytokines in the treatment of certain specific infectious diseases. Interferon- α is now used in the treatment of condyloma acuminatum and of chronic hepatitis C. There is a possible role of interferon- α in the treatment of chronic hepatitis B, laryngeal papillomatosis, AIDS, and in the chronic fatigue syndrome. Interferon-

β which shares many of the properties of interferon- α is now being examined as a possible treatment of multiple sclerosis. Interferon- γ is licensed for the treatment of chronic granulomatous disease. Its use is also being seen in the treatment of certain intracellular infections such as in AIDS, e.g. tuberculosis, toxoplasmosis, in trauma-related infections and possibly in the newborn. Recently, it has been shown that the pretreatment of polymorphonuclear leukocytes from neonates results in an increase in their chemotactic activity. Also, the use of the granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) and granulocyte-monocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) are receiving treatment in certain neutropenias associated with malignancy or other inborn errors resulting in neutropenias.

Perhaps the most interesting applications of the use of cytokines in treatment are those related to septic shock. In this condition, there appears to be an overproduction of cytokines and a definite relationship to infectious diseases. There is now accumulating evidence to suggest a causal relationship between overproduction of certain cytokines and morbidity and mortality associated with certain infectious diseases. Circulating cytokines particularly TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8 are now being seen in certain infectious diseases. IL-1 has shown some beneficial effects in host defense in that it reduces mortality from bacterial and fungal infections in animals. Because of these observations, IL-1 has been administered to subjects in phase 1 studies and is shown to increase the number of bone marrow precursors, platelets and neutrophils. However, increased doses of IL-1 have been shown to lead to GI disturbances, myalgia, arthralgia and hypotension, symptoms all seen in septic shock.

Normally the concentrations of IL-1 β are less than 40 pg/ml. During sepsis the plasma concentrations of IL-1- β can range from 250-500 pg/ml and occasionally are seen over 1,000 pg/ml. The mechanisms of IL-1 induced shock appear to be related to the capacity of IL-1 to stimulate the production of small mediator molecules (PAF, prostaglandins and nitric oxide) which appear to lead to irreversible shock and death. Normally, IL-1-receptor-antagonist is present which is capable of neutralizing or interfering with the effects of IL-1. In a phase 1 study of IL-1 in normal individuals where plasma levels attained between 25-30 pg/ml no ill effects were seen. Based upon these observations a similar phase 1 study was instituted in which IL-1 was administered to patients with septic shock for a period of 3 days and IL-1 receptor antagonist following which a period of treatment there was improved survival. There appears to be a statistically significant inverse relationship between survival and plasma IL-1 concentration in patients with sepsis. In addition to the use of IL-1-antagonist the use of anti-TNF- α antibody has been used with good results in the treatment of septic shock and several clinical studies are now underway.

In summary, the cytokines are assuming increasing clinical importance in

our understanding of the pathogenesis and management of numerous infectious diseases including the infections, allergic, autoimmune diseases as well as immune deficiency disorders and malignancy. Continued study and application of these substances will bring new uses of this exciting group of molecules to a new chapter in the control of these diseases.

REFERENCES

- 1) J.A. Bellanti, J.V. Kadlec and A. Escobar-Gutierrez, *Cytokines and the immune response*. ped. Clin. North America, 41:597-621, 1994.
- 2) R. Debets and H.F. Savelkoul, *Cytokine antagonists and their potential therapeutic use*. Immunol. Today, 15:455-458, 1994.
- 3) P. Chromarat, E. Vannier, J. Dechanet, M.C. Rissoan, J. Banchereau, C.A. Dinarello, P. Miossec, *Balance of IL-1 receptor antagonist/IL-1 beta in rheumatoid synovium and its regulation by IL-4 and IL-10*. J. Immunol. 154:1432-1439, 1995.
- 4) C.A. Dinarello, J.A. Gelfand, S.M. Wolff, *Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome*. JAMA 269:1829-1835, 1993.
- 5) O.R. Schir, D. Longoni, V. Rossi, O. Maglia, A. Doni, M. Arsura, G. Carrara, G. Masera, E. Vannier, C.A. Dinarello et al., *Suppression of juvenile chronic myelogenous leukemia colony growth by interleukin-1 receptor antagonist*. Blood 83:460-465, 1994.

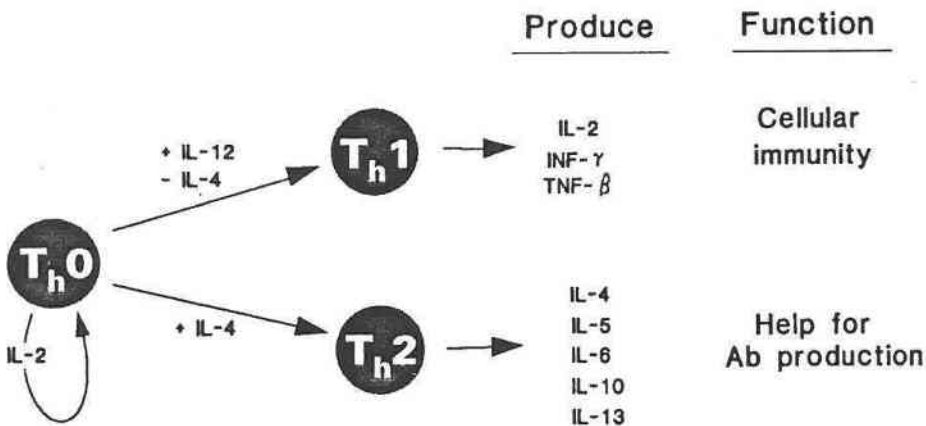


Figure 2 - Cytokine cascade: Polarization of immune response.

Table 1. Characteristics of Major Cytokines

Cytokine	MW	Primary Cell Sources	Activity	Principal Effects
IL-1	17,500	Macrophages, NK and B cells	Immunomodulation	Inflammatory and hematopoietic
IL-2	15,500	T lymphocytes and LGL	T and B cell growth factor	Activates T and NK cells
IL-3	28,000	T lymphocytes	Hematopoietic growth factor	Promotes growth of early myeloid progenitor cells
IL-4	20,000	T _H cells	T and B cell growth factor;	Promotes IgE switch and mast cell growth
IL-5	50,000-60,000	T _H cells	Stimulates IgE reactions; eosinophils	Promotes IgA switch and eosinophilia
IL-6	25,000	Fibroblasts and others	Hybridoma growth factor; augments inflammation	Growth factor for B cells and polyclonal immunoglobulin production
IL-7	25,000	Stromal cells	Lymphopoietin	Generates pre-B and pre-T cells and is lymphocyte growth factor
IL-8	8,800	Macrophages and others	Chemottracts neutrophils and T lymphocytes	Regulates lymphocyte homing and neutrophil infiltration
IL-9	30,000-40,000	Activated T lymphocytes	T-cell growth factor; hematopoiesis	Together with IL-2, increases fetal thymocyte proliferation; stimulates thymoid precursor cell proliferation
IL-10	18,000	B and T lymphocytes (T _H 2) and thymocytes	Effects on T-cells; B-cells and mast cells; inhibition of cytokine synthesis by T _H cells; IL-10 shows homology with EBV-proteins	Proliferation of mature and immature thymocytes in presence of IL-2 and IL-4; stimulates mast cell growth when combined with IL-3 and/or IL-4; interference with antigen presentation
IL-11	23,000	Bone marrow stroma cells	Functions as cofactor in hematopoiesis; B-cell growth factor; regulator of stem cell cycle	Stimulates megakaryocyte colony forming units; stimulates Ig synthesis in the presence of T cells
IL-12	70,000	B cells	Stimulates NK _H activates cytotoxic T cells	Stimulates T-cell proliferation of CD4+ and CD8+ Activation of NK-mediated cytotoxicity Synergizes with IL-2 to activate cytotoxic lymph and generate LAK
IL-13	9,000-17,000	T cells	Anti-inflammatory	Induction of IFN- γ production by PB2, T & NK cells
IL-14	53,000-65,000	T cells	B-cell growth factor	IL-6, IL-1, TNF
IL-15	14,000-15,000	Macrophages, epithelial & endothelial cells, & fibroblasts	T-cell growth factor	Increases B cell proliferation and CD23 expression Promotes growth of B cells
G-CSF	18,000-22,000	Monocytes and others	Myeloid growth factor	Stimulates T cell proliferation, similar to IL-2
M-CSF	18,000-26,000	Monocytes and others	Macrophage growth factor	Generates macrophages
GM-CSF	14,000-38,000	T cells and others	Monomyelocytic growth factor	Generates macrophages
IFN α	18,000	Leukocytes	Antiviral, antiproliferative, and immunomodulating	Myelopoiesis
IFN β	20,000	Fibroblasts		Stimulates NK & phagocytic cells induce cell membrane antigens (eg,MHC)
IFN γ	20,000-25,000	T _H lymphocytes and NK cells	Inflammatory, immunoenhancing, and tumoricidal	Vascular thromboses, tumor necrosis and enhances phagocytic cell function
TNFa	17,000	Macrophages and others		
LT=TNF β	25,000	T lymphocytes		
TGF β	25,000	Platelets, bone, and others	Fibrosis and immunosuppression	Wound healing and bone remodeling

Table 2. Types of Cytokines

Type	Cytokine
Interferons	IFN- α IFN- β IFN- γ
Hematopoietic growth factors	GM-CSF, G-CSF Erythropoietin (EPO) IL-3, IL-1, IL-6
Interleukins acting as immunostimulants or anticancer adjuvants	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 IL-12, TNF
Anti-inflammatory cytokines	TNF binding protein (TBP) IL-4, IL-10 Transforming growth factor beta (TGF- β) IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), IL-13

Table 3. Possible Regulators of Cytokine Activity

Type	Example	Possible Mechanism of Actions
Cytokine Inhibitor	Thalidomide	Inhibition of TNF- α
Cytokine Antagonist	Isothiazolone A	Interferes with IL-5 binding to its receptor
Non-peptide molecules	IL-4	Prevents induction of receptor-mediated signal transduction
Genetically-mutated cytokines	Anti TNF- α	Neutralize extracellular or surface-receptor-bound cytokines
Anti-cytokine antibodies	Anti INF- α Anti INF- γ	
Cytokine Agonists	Soluble receptors, Autoantibodies	Have cytokine-augmenting effects to increase persistence and chaperoning of cytokines

Table 4. Clinical Relevance of Cytokines in Various Diseases

Diagnosis	Measurement of cytokines, e.g. infectious diseases	IL-6, TNF- α , IL-1, IL-8
Treatment	Deficiency, e.g. newborn, sepsis allergic diseases, e.g. atopic eczema	IFN- γ IFN- γ
Prevention	Immunoadjuvants with vaccines e.g. Hepatitis B	IL-2

Table 5. Diseases in which Cytokines Play a Role and Therapeutic Possibilities

Diseases	Therapeutic Possibilities
<ul style="list-style-type: none"> • Infectious disease <ul style="list-style-type: none"> bacterial viral parasitic fungal 	<p>IL-1, IL-2 TNF-α</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Allergic diseases <ul style="list-style-type: none"> atopic dermatitis \uparrowIL-4, \uparrowIL-10 = \downarrowIL-12 + \downarrowINF-γ 	<p>IFN-α</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmune diseases <ul style="list-style-type: none"> rheumatoid arthritis - \uparrowTNF-α, \uparrowIFN-α type I diabetes mellitus 	<p>anti IL-1, anti TNF-α</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Immune deficiencies <ul style="list-style-type: none"> bone marrow failure syndromes - (aplastic anemia) rare inborn errors - CGD maturational deficiency - newborn (\downarrowTNF-α, \downarrowIFN-γ) 	<p>IFN-γ</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Malignancies <ul style="list-style-type: none"> leukemia melanoma papilloma 	<p>IFN-α</p>

Table 6. Cytokines in Treatment

Cytokine	Application
IFN- α	Condyloma accuminatum Chronic hepatitis C ? chronic hepatitis B ? laryngeal papillomatosis ? AIDS ? Chronic fatigue syndrome
IFN- β	Multiple sclerosis
IFN- γ	CGD Intracellular infection in AIDS Trauma related infections ? Newborn
GCSF & GMCSF	Neutropenias
IL-1-receptor antigen anti-TNF- α	Septic shock

APPORTS ENERGETIQUES ET PROTEIQUES CHEZ LE PREMATURE PENDANT LE PREMIER MOIS DE VIE: ASPECTS PRATIQUES

S. PUTET

*Hopital Debrousse Service de Réanimation néonatale
29 rue Soeur Bouvier 60522 Lyon cedex 05
Université Claude Bernard Lyon France*

Un nombre de plus en plus important d'enfants de faible poids de naissance survit. La qualité de la survie dépend en partie d'une croissance satisfaisante dans la période post-natale. Les besoins nutritionnels et énergétiques doivent couvrir les dépenses énergétiques et la croissance (énergie stockée). Cette croissance a un aspect quantitatif (prise de poids) et un aspect qualitatif (composition de la croissance) qui vont, en partie, dépendre de l'apport respectif en protéines et en énergie. Ces apports nutritionnels doivent être suffisants dès les premiers jours de vie pour éviter une perte importante de la masse tissulaire qui est plus importante à considérer que le poids.

Modele de croissance du premature

Le nouveau-né à terme (NNT) sain, nourri au lait maternel et ayant une croissance normale peut servir de modèle quand on veut définir les besoins énergétiques et nutritionnels du NNT pendant les premiers mois de vie. Ainsi à partir d'études précisant les quantités de lait maternel absorbées par des NNT, on a pu estimer qu'un enfant à terme avait besoin d'environ 110 à 120 kcal/kg/l pendant les premiers mois de vie et que ces besoins énergétiques diminuaient ensuite légèrement en fonction de l'âge (1). Par ailleurs, en étudiant les NNT ayant une croissance considérée comme normale de 30 g/l, on a pu évaluer la qualité de la croissance obtenue et analyser la composition du gain pondéral: ainsi 45 p. 100 du gain pondéral est constitué d'eau, 40 p. 10 de lipides et 12 p. 100 de protéines (2).

Croissance ideale du prématuré. Par opposition à celle du nouveau-né à terme, la croissance ideale du prématuré est difficile à définir. Le seul modèle de croissance auquel on peut se référer est celui du fœtus in utero. Plusieurs études ont défini la composition du fœtus à différents âges gestationnels (3-4) et à partir de ces données, on a pu calculer qu'un fœtus stocke environ 20 à 30 kcal/kg/l pour une prise pondérale moyenne de 15 g/kg/l. Durant le dernier trimestre de la gestation, la répartition du gain pondéral pour les principaux composants est, en moyenne, la suivante: 70 p. 100 d'eau et minéraux, 15 p. 100 de lipides, 14 p. 100

de protéines (3-4); cette composition du gain pondéral est donc nettement différente de celle du NNT pendant les premiers mois de vie.

Après la naissance, il existe une perte de poids suivie d'une période de stabilisation, puis commence, la croissance. Quantitativement, on estime que la croissance idéale est celle qui replace le plus rapidement possible le prématuré sur des courbes de croissance (poids, taille et périmètre crânien) identiques à celles du fœtus. On peut même souhaiter qu'un certain phénomène de rattrapage existe du fait de l'absence de croissance initiale observée dans les jours suivant la naissance. Qualitativement, la composition du gain pondéral que va avoir le prématuré va dépendre de l'apport respectif en énergie et en protéines.

On peut donc se poser plusieurs questions:

- peut-on réaliser une croissance de type foetale pendant la vie extra-utérine?
- peut-on réellement essayer de copier cette croissance de type foetale? En effet, on peut discuter le fait que le modèle foetal n'est peut être pas adapté spécifiquement à la croissance extra-utérine.

Apport protéino-énergétique et croissance

Plusieurs études ont montré qu'en fonction du type de lait donné au prématuré (lait féminin pur, lait féminin enrichi, lait spécialement adapté au prématuré), la croissance du prématuré est plus ou moins rapide pendant les premières semaines de vie [5-10]. Ces études attirent l'attention sur la relation évidente existant entre *apport protéino-énergétique et vitesse de croissance* (aspect quantitatif de la croissance): si l'apport énergétique augmente, la prise pondérale augmente. A côté de cet aspect purement quantitatif de la croissance, certaines de ces études ont essayé d'en analyser l'aspect qualitatif, c'est à dire, d'étudier la composition du gain pondéral de ces prématurés [6-10]: en moyenne les résultats montrent que 50 à 60 p. 100 du gain pondéral est constitué d'eau, 20 à 30 p. 100 de graisses, 10 à 12 p. 100 de protéines et, en fait, cette croissance est plus proche qualitativement de celle observée chez l'enfant à terme que de celle observée chez le fœtus. Par ailleurs, l'étude de ces différents résultats montre que l'augmentation de l'apport énergétique seul se traduit par une augmentation du stockage lipidique sans nécessairement augmentation de la croissance de la taille ou de la croissance du périmètre crânien [8, 9]. La rétention lipidique accrue observée, peut être considérée comme résultant d'une certaine adaptation à la vie "extra-utérine"; elle est plus probablement liée à la qualité de l'apport nutritionnel. En effet il apparaît qu'on puisse réaliser une croissance proche, sinon identique, quantitativement et qualitativement de celle du fœtus simplement en modifiant le rapport protéino-énergétique de l'alimentation [11-14].

En fait, le type de croissance idéale du prématuré est difficile à définir puisqu'on ne connaît pas les effets à long terme de ces différents régimes. On peut simplement penser que toute augmentation inconsidérée du stockage lipidique

reste discutable: sans vouloir copier struitement quantitativement et qualitativement la croissance foetale, il semble preferable de maintenir l'apport énergétique dans des limites raisonnables, puisqu'on sait qu'un apport énergétique trop important n'aboutira qu'à une déposition accrué des graisses.

Influence de l'apport calorique et de l'apport protéique sur le composition du gain pondéral.

L'utilisation de l'apport azoté est dépendante de l'apport énergétique; un apport énergétique important permet d'utiliser au mieux l'apport azoté (c'est à dire permettant une rétention maximum de l'azote apporté). Dans la table 1, nous avons rés umé trois études effectuées chez des enfants de petits poids de naissance et noums soit avec du lait féminin (lait de lactarim), soit avec un lati féminin supplémenté en protéines, soit nourris avec une formule artificielle. Ces études permettant de montrer les relations qui existent entre l'apport calorique, l'apport protéique et la composition du gain pondéral [9, 14].

Si nous regardons d'abord les groupes A et B de la table 1, nous observons que ces deux groupes reçoivent des apports énergétiques similaires (il s'agit ici de l'énergie absorbée, donc métabolisable directement par l'organisme), mais le groupe B reçoit un apport protéique supérieur. Cet apport protéique supérieur s'accompagne d'une augmentation du gain pondéral, d'une augmentation de la rétention protéique et d'un stockage en graisses inférieur. D'autres études de la littérature montrent que cet effet ne se limite pas à ce niveau énergétique mais peut être également observé à des niveaux d'apport énergétique supérieurs.

Si nous regardons ensuite les groupes B et C, nous observons que ces deux groupes recoivent des apports similaires (il s'agit à nouveau d'un apport protéique absorbe donc directement disponible per l'organisme) mais le groupe C recoit un apport énergétique supérieur. Cet apport énergétique supérieur entraîne une augmentation du gain pondéral et une augmentation de la rétention en graisses. En fait, ceci est un phénomène général: lorsque pour un apport protéique similaire, on augmente l'apport énergétique, l'augmentation de l'apport énergétique entraîne une augmentation du gain pondéral et surtout une augmentation du stockage de graisses.

A partir de resultats d'études telles que celles-ci, on peut estimer que *pour un apport protéique donné, il existe un niveau d'apport énergétique qui permet l'utilisation optimale de cet apport protéique* (minimum d'oxydation de l'apport protéique donné et maximum de rétention de cet apport protéique). Si l'apport énergétique est augmenté au delà de ce niveau adéquat, la plus grande partie de ce surplus d'énergie sera essentiellement déposée sous forme de graisses.

Les données présentées ci-dessus montrent que pour avoir une croissance avec un stockage de graisse modéré, on doit fournir un apport protéique satisfaisant et un apport énergetique selon un rapport protéines/énergie adéquat, afin d'une utilisation maximum des protéines et de limiter le stockage des

graisses.

Effet de la composition du gain pondéral sur l'estimation de l'énergie stockée pendant la croissance

On peut estimer qu'un prématuré qui grossit de 15 g/kg/j (comme le fœtus) peut stocker plus ou moins d'énergie selon son type de croissance: si le prématuré grossit selon le modèle foetal (71 p. 100 d'eau et minéraux, 15 p. 100 de lipides et 14 p. 100 de protéines) le stockage énergétique sera de 20 à 30 kcal/kg/j, mais s'il grossit selon le modèle du Nouveau-né à terme (48 p. 100 d'eau et minéraux, 40 p. 100 de lipides, 12 p. 100 de protéines) le stockage énergétique sera beaucoup plus important et de l'ordre de 60 kcal/kg/j. On voit donc l'importance de la qualité du gain pondéral sur la balance énergétique (donc de l'énergie totale à apporter à ce prématuré).

Apports énergétiques chez le prématuré

La table 2 résume les recommandations actuelles concernant les apports énergétiques du prématuré en croissance selon la Société Européenne de Gastro-entérologie et de Nutrition Pédiatrique [19,20] et selon la Société Américaine de Pédiatrie [12]. Plus récemment et à partir des résultats des études nutritionnelles publiées, les apports énergétiques ont été estimés à 120 kcal/kg/j [12]. Cet apport énergétique, associé à un apport protéique moyen de 3,5 g/kg/j [22], doit assurer une croissance de 18 à 20 g/kg/j avec une rétention protéique de 2 g/kg/j et une composition du gain pondéral comportant 20 à 25% de graisses.

Pour assurer ces apports le lait féminin doit être supplémenté en protéine et en énergie (pour atteindre un contenu énergétique de 70 kcal/dl et un contenu protéique de 2 g/dl, le volume absorbé enfant situé autour de 170-180 ml/kg/j). Les laits spécialement adaptés aux prématurés, donnés à 170-180 ml/kg/j, permettent en général cet apport énergétique.

Des apports énergétiques supérieurs (jusqu'à 130 kcal/kg/j) sont rarement nécessaires s'il n'existe pas de trouble de l'absorption intestinale. Un lait mal absorbé, un environnement thermique mal adapté, des stress répétés peuvent entraîner des besoins énergétiques supérieurs.

Des apports énergétiques supérieurs de 6 à 10% sont assez habituellement donnés aux prématurés présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Des études de balances nutritionnelles effectuées chez des prématurés présentant ou non un retard de croissance ne montrent pas de différence de gain pondéral lorsque les apports énergétiques sont similaires dans les deux groupes [19-22]. Cependant, on peut espérer qu'une augmentation concomitante de l'apport énergétique et des apports protéiques puissent entraîner un gain pondéral supérieur et ceci pourrait être bénéfique en permettant un meilleur rattrapage sature-pondéral chez les RCIU.

Il convient également d'évaluer précisément d'autres facteurs quand on veut estimer cliniquement l'apport énergétique et protéique réellement administré à un prématuré. Si la stabilité des laits artificiels permet de prévoir assez facilement l'apport calorique et le taux d'absorption, il est plus difficile d'évaluer la densité calorique du lait de femme du fait de sa variabilité et qu'une partie de son contenu nutritionnel (essentiellement les graisses) peut être perdue dans les taboules ou les seringues lors d'alimentation continue [25, 26]. Tous ces facteurs, capacité d'absorption, densité calorique des laits, pertes d'énergie pendant les gavages, doivent être considérés.

Problèmes nutritionnels des premiers jours

La perte de poids qui suit la naissance est la conséquence de plusieurs facteurs dont les principaux sont:

- une perte d'eau (composition corporelle d'un prématuré < 32 SA : environ 85% d'eau);
- un apport nutritionnel inadéquat, entraînant une diminution de la masse maigre (sachant qu'un prématuré de < 32 SA a un dépôt de graisse équivalent à 5% du poids total)

(ces facteurs sont particulièrement importants chez les prématurés de moins de 32 semaines et plus spécialement chez ceux dont l'âge gestationnel ne dépasse pas 30 semaines).

Perte d'eau et maintien d'un équilibre hydroélectrolytique adéquat (essentiellement, problème de la natrémie qui est à maintenir autour de 135-145 mmol/l, en évitant absolument toute variation brutale).

Plusieurs points sont à rappeler:

- Les modifications électrolytiques plasmatiques sont beaucoup plus souvent dues aux modifications de la balance hydrique qu'aux modifications de la balance sodée.

- Il existe une possibilité de rétention inappropriée d'eau en cas de pathologie (asphyxie, pneumothorax, hémorragie intra-cérébrale, détresse respiratoire sévère...) donc de surcharge hémodynamique.

- Dans les premiers jours, la perte de poids (qui est due essentiellement à une perte d'eau, perte d'eau insensible plus que perte d'eau rénale), doit s'accompagner d'une balance sodée négative sinon on aura une hypernatrémie. La perte d'eau n'est pas primordiale si elle n'est pas excessive et si l'équilibre hydroélectrolytique est maintenu [pour conserver une natrémie normale, la perte d'eau extracellulaire (doit s'accompagner également d'une perte en Na environ 14 mmol/10 g d'eau perdue)].

En conséquence:

- Les pertes d'eau doivent être minimisées au maximum par une humidification adéquate de l'environnement (80% d'humidité relative) et l'utilisation de double paroi;

- L'apport hydrique doit être adapté à la perte de poids (il ne semble pas nécessaire de chercher à conserver le poids de naissance uniquement en apportant de l'eau et en augmentant l'apport hydrique; en étant "extrémiste", l'augmentation de l'apport hydrique doit se limiter à combattre l'hypermaturémie). Si l'apport hydrique est trop important, le risque de non fermeture du canal artériel augmente.

- L'apport sodé doit rester faible (le plus souvent entre 0,5 et 1 mmol/kg/j) pendant 1-4 jours (à moduler selon les résultats des ionogrammes), puis cet apport doit être progressivement augmenté dès que l'hypermaturémie habituellement présente dans ces premiers jours de vie diminue et que la diurèse s'établit. Cet apport sodé sera le plus souvent autour de 2 puis 4 mmol/kg/j au bout d'une semaine de vie. Parfois, des apports de 6-7 mmol/kg/j (ou plus) sont nécessaires. Le but est de maintenir alors la natrémie autour de 135-145 mmol/l.

L'apport nutritionnel doit être assuré le plus vite possible, dès les premiers jours. Le but de cette nutrition est essentiel et est de limiter au maximum la perte tissulaire (masse maigre et masse grasse). Cet apport peut se résumer en plusieurs phases successives:

- **1ère phase:** consiste à maintenir (ou retrouver), dès premiers jours, une balance azotée positive. On sait que ceci peut être obtenu par [12, 18, 27, 28];
 - un apport énergétique d'environ 50 Kcal/kg/j;
 - associé à un apport protéique d'environ 1,5-2 g/kg/j;
- **2ème phase:** vise à permettre une certaine croissance de la masse tissulaire même si cette croissance est faible. Ceci peut être obtenu par [12, 18, 27];
 - un apport énergétique de 70-80 Kcal/kg/j;
 - un apport protéique de 2-2,5 g/kg/j;
- **3ème phase:** est celle de la croissance "normale" qui nécessite [12, 18, 29]:
 - *en alimentation parentérale totale:*
 - un apport énergétique de 85-100 Kcal/kg/j avec
 - un apport protéique de 3-3,5 g/kg/j.
 - *en nutrition entérale:*
 - un apport énergétique de 120-130 Kcal/kg/j, avec
 - un apport protéique de 3-4 g/kg/j.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Y. Hofvander, I.J. Hagman, O. Hillervik, S. Sjolín, *The amount of milk consumed by 1-3 months old breast on bottle infants*. Acte Paediatr. Scien. 1982; 71: 953-8.
- 2) S. Fomon, *Body composition of the male reference infant during the first year of life*. Pediatrics 1967, 40: 863-70.
- 3) E.E. Ziegler, A. O'Donnel, S.E. Nelson, S.J. Fomon, *Body composition of the reference fetus*, Growth 1976; 40:329-41.
- 4) E.M. Widdowson, *Changes in body proportions and composition during growth*. In: Davis J.A. Dobbing J, eds, Scientific foundations of Paediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company, 1974: 153.
- 5) A. Lucas, S.M. Gore, T.J. Cole et al.: *Multicenter trial on feeding low birth weight infants: effects of diet on early growth*. Arch. Dis. Child 1984; 59: 722-30.
- 6) B. Reichman, P. Chessex, G. Putet et al.: *Diety Fat accretion and growth in premature infants*. N. Engl. J. Med. 1981, 305, 1495-500.
- 7) R.K. Whyte, R. Haslam, C. Vlaine et al.: *Energy balance and nitrogen balance in growing low birth weight infants fed human or formula*. Pediatr. Res. 1983; 891-898.
- 8) G. Putet, J. Senterre, J. Rigo, B. Salle: *Nutrient balance, energy utilization and composition of weight infants fed pooled human milk or a preterm formula*. J. Pediatr. 1984: 105: 79-85.
- 9) B. Reichman, P. Chessex, G. Verellen et al.: *Dietary composition and macronutrient storage in preterm infants*. Pediatrics 1983; 72:322-8.
- 10) P. Chessex, B. Reichman, G. Verellen et al.: *Quality of growth in premature infants fed their own mothers*

Table 1

	Groupe A [14]	Groupe B [14]	Groupe C [9]
Energie absorbée (kcal/kg/j)	95±8	90±17	130±3,5
Protéines absorbées (g/kg/j)	2,1±0,4	3,0±0,4	2,6±0,14
Gain pondéral (g/kg/j)	1,5±2,6	17,1±2	17±1
Composition du gain pondéral			
Graisses (g/kg/j)	4,1	2,4	6,1
% gain pondéral	27%	14%	37%
Protéines (g/kg/j)	1,5	2	1,9
% gain pondéral	10%	12%	12,5%

Table 2

	A ESPGAN [réf. 15, 16]	B Société Américaine de Pédiatrie [ref. 17]	C [réf. 12]
Apport énergétique (Kcal/kg/j)	130	120	123
Energie excrétée (Kcal/kg/j)	20	12	12
Energie métabolisable (Kcal/kg/j)	110	108	111
Energie dépensée (Kcal/kg/j)	86	75	58
Energie stockée (Kcal/kg/j)	26	25	52

Legendes (tables)

Table 1 - Caractéristique sur le gain pondéral et la composition du gain pondéral de l'augmentation de l'apport énergétique seul ou de l'apport protéique seul. Le groupe A recoit du lait féminin [14], le groupe B recoit du lait féminin enrichi en protéines. Le groupe C [9] recoit un lait féminin resultat en un apport protéique similaire au groupe B mais fournissant un apport énergétique plus important: ceci entraîne un gain pondéral supérieur à celui du groupe A mais similaire du groupe B.

Table 2 - Besoins énergétiques du prématuré. Estimation selon A: ESPGAN [15, 16]; B: la Société Américaine de Pédiatrie [17]. C: moyenne des résultats de 223 bilans nutritionnels effectués chez des prématurés [12].

INFLUENCES OF NEONATAL DISEASES ON THE CAPACITY OF FAT AND PROTEIN DIGESTION

G. BOEHM

At birth, the digestive capacity is limited due to the functional immaturity of the gastrointestinal tract. After birth, this capacity develops rapidly so that sufficient enteral nutrition can be established within a short time, even in preterm infants. Early enteral feeding has been considered as an important stimulation of the gastrointestinal functions. On the other hand, overloading of the intestinal function can result in necrotizing enterocolitis.

The exocrine pancreas plays an important role in the digestive capacity of the gastrointestinal tract. The measurement of the activities of pancreatic enzymes in duodenal aspirates has been considered as the most accurate method for determining the exocrine pancreas function.

In healthy preterm infants, the activities of pancreatic lipase and trypsin increase significantly with postnatal age. There are no significant differences between infants with different gestational ages at birth. During the second month of life, the lipase activities reach app. 35% of the values found in two years old children whereas the trypsin activities reach 100% of this reference values within the first month of life. The results indicate an asynchronously age-related development of lipase and trypsin (1).

In infants suffered by intrauterine growth retardation (IUGR), the activities of lipase were negatively correlated with the degree of IUGR. The lipase activities found in severe intrauterine growth retarded infants were significantly lower than those found in infants appropriate for gestational age. The duodenal bile acid concentrations were only marginally influenced by IUGR. The activities of trypsin in the intrauterine growth retarded infants were within the range of that found in infants appropriate for gestational age. The data suggest that in infants suffered by IUGR the low duodenal lipase activity can be a limiting factor for optimal fat digestion whereas the protein digestion is only marginally influenced.

In polycythemic infants, the lipase activities of untreated patients were found to be significantly lower than in infants treated with partial hemodilution (8.2 ± 4.2 vs 17.8 ± 4.8 kU/l). The duodenal trypsin activities were also lower in the untreated than in the treated infants. However, the differences were less striking when compared to the lipase activities. The duodenal bile acid concentrations of the untreated infants were below the micellar concentrations necessary for optimal fat digestion, but the serum concentrations were significantly higher than in normal infants. The effects are reversible within the first 2 to 4 weeks of life

in dependence on the initial hematocrit (2).

The mean duodenal lipase activity in patients with bronchopulmonary dysplasia was significantly lower than those of patients with respiratory distress syndrome without bronchopulmonary dysplasia (4.41 ± 3.0 vs. 9.95 ± 3.0 U/ml, $p < 0.05$) and of the controls (19.94 ± 6.8 U/ml). The mean total bile acid concentration was below the critical micellar concentration of 4 mmol/l in the patients with bronchopulmonary dysplasia. In contrast, the trypsin activity was only marginally influenced by bronchopulmonary dysplasia and within the range of healthy infants (3).

In infants suffered by early onset septicemia similar results could be found than in infants with bronchopulmonary dysplasia: low duodenal lipase activities and bile acid concentrations but more or less normal trypsin activities (4).

In all patients, the fecal fat excretion rates were negatively correlated with the duodenal activities of lipase and bile acid concentrations as well and exceeded in severe cases 30% of the intakes. The fecal nitrogen excretion were in most cases below 10% of the intake. The serum urea concentrations are increased in infants with high fat excretions indicating that the energy losses have clinical relevance. This is also underlined by the fact that those infants demonstrate lower weight gain than it can be calculated from the intakes of nutrients.

In summary, neonatal diseases result to a limitation of fat digestion but in most cases not to a limitation in protein digestion. Feeding fresh human milk (because of the activity of the bile acid stimulated lipase in fresh human milk) or, if not available, preterm formula containing LCP (because of the particular stimulating effect of LCP on the duodenal lipase activity (5)) or, in severe cases, supplementation of lipase should be the nutritional consequences of the results.

REFERENCES

1. Boehm G., Bierbach U., Del Santo, Moro G., Minoli I.: *Activities of trypsin and lipase in duodenal aspirates of healthy preterm infants. Effects of gestational and postnatal age.* Biol. Neonate 1995; in press.
2. Boehm G., Delitzsch A.K., Senger H., Del Santo A., Moro G., Minoli I.: *Postnatal development of liver and exocrine pancreas in polycythemic newborn infants.* J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1992; 15:310-314.
3. Boehm G., Bierbach U., Moro G., Minoli I.: *limited fat digestion in infants with bronchopulmonary dysplasia.* J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1995; in press.
4. Boehm G., Senger H., Spencker F.B., Krosse C., Handrick W., Del Santo A., Moro G.: *Influence of bacterial sepsis in neonates on postnatal development of enterohepatic bile acids circulation and exocrine pancreas function.* J. Perinat. Med. 1992; 20:152.
5. Boehm G., Borte M., Müller H., Moro G., Minoli I.: *Activities of trypsin and lipase in duodenal aspirates of preterm infants: influence of dietary protein and fat composition,* Am. J. Clin. Nutr. 1995; 61:524-527.

**PERPECTIVES ON THE FUTURE ACTIVITIES
FOR THE HEALTH OF CHILDREN
ORIENTATION OF WHO IN THE FIELD OF PEDIATRICS (1)**

MARK A. BELSEY, M.D., MPH & TM
*Programme Manager, Maternal and Child Health and Family Planning
World Health Organization Geneva, Switzerland*

1. Introduction

Children's healthy growth and development is the cornerstone of any society. Yet the basic needs for such an achievement are many and interlinked. Universally acknowledged, they are often imperfectly met, leading to disease and disability, either physical, mental or social or a combination of these and sometimes to death. However, with the steady decrease in mortality, the emphasis is more and more on the quality of life of "The twelve who survive" rather than the one out of thirteen who die.

Every child's development is affected by the subtle interaction of its genetic endowment with the various influences or factors in its physical, social and family environments. Since the basic needs for healthy development are multidimensional, children and families require the concerted action of many sectors to make healthy development a more prevalent outcome.

The foundation of a healthy child is: a healthy mother, a caring and nurturing family and social environment; the provision of a few essential health and nutrition interventions and technologies; a safe physical environment; and support and stimuli to meet the developmental needs of the child by the child care provider.

Child growth and development can be seen as a series of steps, each one of which requires a combination of critical nutrients, psychological stimuli and social interactions in order to pass successfully to the next step. The process results in an increasingly mature, well-nourished and healthy individual able to function in a family, community and wider social setting. Obstacles to the normal developmental process may occur at the molecular, biological, immunological, psychological or social levels and at any stage. Some stages in the developmental process are more critical than others. This is particularly the case for the so-called "transitional periods", which constitute the key points of vulnerability for the

(1) Based on the draft report of the WHO Expert Committee Meeting on Maternal and Child Health, Geneva, December 1992.

child. Infection, injury, damage or “inadequate nutrient”, in the broadest sense, at these vulnerable stages, may be immediately apparent or may not be manifested until adult life. For the newborn infant, for example, it is the sudden need for spontaneous breathing and warmth just before its “thermal control switch” gets turned on. For the young infant there is a combination of threats that often coincide: outgrowing the caloric and micronutrient needs and sustainability of breast-milk at around six months of age; loss of the passively acquired immunity from the mother, and the early beginnings of environmental exploration - using hands and mouth to acquire knowledge. Failure to protect the infant at these stages may result in illness or nutritional problems.

Early infancy is also the stage of the psychological and social development of “trust” which is an important precursor of “autonomy” and “confidence”, both of which are essential for healthy child development and serve as a foundation for learning and a healthy adolescent and adult life. The step-wise acquisition of knowledge and skills by children for the management of the immediate and enlarging environment is a matter of their own safety as well as being a foundation for other social and learning skills. These needs for healthy development have been jeopardized in the deprived and disadvantaged communities where economic necessity, changes in family structure and function, and the lack of preparedness and maturity of young parents, particularly single parent headed households, are prevalent. Thus, an appreciation of the physical, nutritional, psychological and social needs of the infant and child is necessary to evaluate and monitor the child’s health, growth and development.

2. Child Health in the Past and the Present

The leading causes of mortality in children continue to be the infectious and parasitic disease and those that relate to pregnancy and the perinatal period. In general, mortality has been falling as a consequence of immunization, the application of simple technologies such as oral rehydration salts and the more systematic management of acute respiratory infections. Often protein energy malnutrition as an associated (underlying) cause of death. It is also slightly diminishing. The decline in neonatal mortality and morbidity is much slower than that associated with the older child. Neonatal mortality does not respond to general improvements in social and economic development but, like maternal mortality is almost entirely dependent on the coverage and quality of care received by the woman during her pregnancy and delivery, or her health status before or during pregnancy.

The situation is quite contrasted in the developed part of the world, where the very low figures of infant mortality - yet too high in many industrialized countries

- are on the increase in some countries/areas/groups under served for various reasons (war, poverty, no use of existing services). These are mainly perinatal problems, congenital abnormalities, sudden infant deaths. Between 1 and 4 accidental injuries rank first, followed by congenital abnormalities and tumours: however, compared with the 1-4 mortality in developing countries and with the IMR, the figures are very low, yet susceptible to decrease through appropriate measures.

Morbidity

Despite the recent trends in morbidity show an overall improvement in the health and nutrition of infants and children in the world, accelerated action is needed for prevention and management of the priority health problems that result from interaction between malnutrition, infection, parasitic infestation, and poor social and physical environment. The main causes of death or disease are not parallel, for several reasons: the fatality rates of various diseases are quite different and some morbid conditions that play a crucial role as facilitating factors for mortality are not registered as such, malnutrition being the foremost example. Moreover, the emerging new morbidity is mainly of a psychosocial nature with a very low mortality rate, except from suicide. The classical tabulation of death and disease does not reflect the cumulative effects, over time, of various ailments - either concomitant or consecutive - that add or potentialize their impact on health. A more refined approach of disease is badly needed, since prevention and care should adapt their action to this interacting process.

Malnutrition

Many children in developing countries hold a plurality of risks with, very often, a deterioration of their situation at the weaning period. Born with a low birth weight, fed with a sub-optimal breast-feeding practice, they are at increased risk of protein energy malnutrition.

Growth assessment is the best measure of child health and nutritional status. Who's Global Database on Child Growth, covering 87% of the under-five population in developing countries, provides an update of the worldwide distribution of protein-energy malnutrition. One estimates that 43%, or 214 million children in developing countries, are stunted. Stunting is associated with poor developmental attainment in children and functional impairment in adults. Allowing underprivileged environments to affect child development leads to an enormous waste of human potential that perpetuates the vicious cycle of poverty. Efforts to accelerate significantly economic development will be unsuccessful until optimal child growth and development are ensured. Well organized day care might help alleviate this unacceptable situation.

3. Goals and Achievements of the World Summit for Children

Immunization

The World Summit for Children set the challenges for immunization programmes in the 1990s as follows:

- maintenance of a high level of immunization coverage (at least 90% of children under one year of age by the year 2000) against diphtheria, pertussis, tetanus, measles, tuberculosis, and poliomyelitis, and against tetanus for women of child-bearing age:

- global eradication of poliomyelitis by the year 2000;
- elimination of neonatal tetanus by 1995;
- by 1995, reduction by 95% of measles deaths and reduction of 90% measles cases compared to pre-immunization levels.

Among its dramatic achievements is the fourfold increase of immunization coverage among infants worldwide with BCG and measles vaccines, and with the third dose of DPT (diphtheria, pertussis, tetanus) and oral poliovirus vaccines from a base of approximately 20% in 1981 to reach the 1990 goal of 80% globally. Immunization programmes now reach more than 100 million infants each year. EPI estimates that 3.2 million young lives were saved from measles, neonatal tetanus and pertussis in 1990 alone.

In order to improve coverage beyond 80% and achieve the disease control targets, efforts will need to be aimed at high risk, and certainly difficult to reach, populations.

Diarrhoeal diseases

A child under 5 years in the developing world (excluding China) suffers on average 3 episodes of diarrhoea per year. This results in approximately 1400 million episodes of diarrhoea per year in these developing countries (where there are estimated to be more than 500 million children under 5) and in 3.2 million deaths (1990), 6% of them in association with measles.

It is estimated that currently 50% of diarrhoeal deaths are due to acute watery diarrhoea, 15% to dysentery, and 35% to persistent diarrhoea. A 50% reduction in diarrhoeal mortality compared with the 1990 level can be achieved by the year 2000.

Consequently the WHO Diarrhoeal Disease Control Programme (CDD) was initiated in 1980 with the specific objective of reducing diarrhoea-related morbidity, mortality, and malnutrition among infants and young children in developing countries through various measures, the most important being the use of oral rehydration solutions at family and community level.

These objectives were reaffirmed at the World Summit for Children in 1990 which proclaimed the following goals:

- Reduction in infants under-five mortality by one third, or to 50 and 70 per 1000 live births, respectively, whichever is less;
- Reduction by 50% in death related to diarrhoea in children under five years of age; and
- Reduction by 25% in the diarrhoea incidence rate in children under five years of age.

Acute respiratory infections

The annual incidence of pneumonia in under-5 children in developing countries ranges from 10 to 20%. In 1990, there were 4.3 million deaths from ARI in children under 5 in developing countries including 800 000 neonatal pneumonia, 480 000 post-measles pneumonia and 260 000 ARI-related pertussis deaths. A specific programme of prevention and treatment has been launched in order to better control this baby killer.

4. Other mortalities and morbidities

Meningococcal meningitis occurs in all parts of the world. In the endemic form it causes sporadic cases or small clusters. Acute bacterial meningitis in children has been found to have a case fatality rate of 1.3% in Scandinavian Islands and 47% in Brazil. In regions of hot dry climates, it can cause epidemics which may last 2-3 years and occur every 5-8 years. Without epidemics, 1 million cases of bacterial meningitis are estimated to occur every year and at least 200 000 of them die. About 300 000 of these cases and 30 000 deaths are due to meningococcal meningitis. In epidemic years the number of meningococcal meningitis cases may double to 600 000 cases or more with 60 000 or more deaths. In the 1980s an epidemic wave of meningococcal meningitis spread over vast territories in Asia and Africa.

In various settings, parenteral penicillin given before admission probably contributed to a reduction in the case fatality rate from meningococcal disease and hence the primary care physicians should be encouraged to give such treatment immediately on suspicion of the diagnosis before transferring the patient to hospital.

Among other preventable infectious diseases, acute rheumatic fever should be mentioned as it has severe complications leading to heart disease. Although limited longitudinal data are available, evidence suggests that there has been little if any decline in the occurrence of RHD over the past few decades. Recent reports from the developing world have documented rheumatic fever incidence rates as high as 206/100,000 and RHD prevalence rates as high as 18.6/1000. The high frequency of RHD in developing countries necessitates aggressive prevention and control measures.

In addition to malaria, which is on the rise in many developing countries with

an alarming increase of the resisting strains and which remains a big baby killer through its neurologic complications, many parasites impair the health and development of millions of children throughout the world (see Table 5.3). The effects are additive with those of chronic malnutrition. Treatment can be distributed at low cost through health centers and schools. After a single-course treatment of school-children with hook worm or schistosomiasis in Kenya, with worm-induced disease in India, and with trichuriasis in the West Indies showed remarkable sputs in growth and development in all populations, including the large percentages of children with asymptomatic infections. Treatment also appears to have improved cognitive development (1).

Asthma is presented here as an example of prevalent chronic disease whose home-based management can reduce drastically the hospitalization rate. Asthma is one of the most common chronic disease worldwide, with a prevalence rate among children ranging from 2.5% to over 15%. By all indications and various measurements the prevalence rate, and in most settings over a period of 5 to 10 years, the hospitalization rate have increased by 40% or more. While most data relates to developed countries, similar pattern are found in the developing countries from which data is available. Efforts to link asthma and environmental pollution have varied. With more refined methods asthma attack rates and impaired pulmonary function test have been associated with SO₂, NO₂ and areas of increased ozone. The effects of indoor pollution are still more difficult to assess; however, some allergenic products have been identified. Within countries there often are significant differences in the rates in rural and urban areas, according to ethnic and racial groups and gender. Males are more affected during childhood, but this pattern switches in the opposite direction with increasing age. More importantly, asthma is like a double edged sword. It results in impaired physical development as well as being associated with school difficulties, particularly an increased probability of learning disabilities and school absence.

Asthma can serve as a useful model for assessing the standards of quality of care, including self care. The lack of increased hospitalizations despite increased prevalence is evidence of better case management through self-care with preventive practices and medication, whereas management by health authorities, including general practitioners, hospitals or emergency room staff, is much more costly and often inadequate.

The long-term prognosis of childhood asthma is now a major concern. It has often been suggested that childhood asthma will "disappear" when the patient reaches adulthood. Epidemiological evidence is less optimistic. It has been estimated that 30% to 50% of children have asthma that disappears at puberty, but often "reappears" in adult life. Between one-third and two-thirds of children with

asthma continue to suffer from the disease through puberty and adulthood. Five to ten per cent of children with asthma that is considered to be trivial have severe asthma in later life. Other chronic diseases like diabetes are also amenable to home-based management of the affected children permitting normal school attendance.

5. The Biological, Environmental and Social Basis of Child Health

Infants and young children are especially vulnerable, throughout the process of growth, development and maturation, to a broad variety of environmental hazards which range from indoor and outdoor pollution by various toxics to the risk of injuries facilitated by an environment not well-suited for them to the physical or psychosocial mistreatment by their human milieu.

Whenever their basic needs (physical as well as psychosocial) are not met, children's health status and development are endangered and, unless corrective measures are applied, the effects of these early exposures and deficiencies may last the life long and even be reproduced transgenerationally.

It is then of the utmost importance to invest in childhood, both with human and financial resources, and to support parents and the early caretakers in order to help them reduce the risks around the developing child.

At all levels of the development of the child and its well-being, the need for developing and implementing a comprehensive health care system is stressed. In particular, the attitudes and behaviour not only of the health care personnel, but also - and probably even more so - of the parents and the whole family determine the promotion of the child's health, in its physical/somatic, mental and social aspects. This applies to prevention (immunization, "healthy" behaviour, nutrition), as well as to treatment of disease and to the needs of the child's psycho-motor and social development.

On the other hand, the need for harmonious cooperation between the family and the various agencies and institutions taking care of the educational and health needs of the child and the adolescent is crucial. This equally applies to the perinatal period and to the first stages of the child's development, through breast-feeding and the establishment of the early mother-child relationships.

Finally, and this has been pointed out since decades, at school-age level, contacts and cooperation between parents and teachers as well as between the educational and the health team clearly contribute to the child's educational success and social integration.

Over the past decades initiatives and drives have successfully been implemented, resulting in dramatic falls in mortality and morbidity of children. These include clean delivery, neonatal tetanus prevention, safe water, sanitation, health education for all, exclusive breast-feeding, birth spacing, EPI, ORT, infection control and treatment, and infestation control by vector reduction and

appropriate treatment. Although introduced in separate campaigns, these require at community and district levels to be integrated in a comprehensive health care package. It would be tragic if the cost in money and health workers' time required for the maintenance of programmes were eliminated in favor of the introduction of new initiatives since many threats on infants and children's health have been reduced, yet not eradicated. Reducing the above-mentioned preventive and curative activities would result in a return of devastating plagues, as is already the case in some least advanced and/or war affected countries.

Further information and specific activities are requested for children in difficulties, including those abandoned or neglected, those with handicaps, limited abilities and those affected by natural and man made disasters, including war.

Information is needed for effective planning of prevention programmes as well as to improve the services for children with special needs. There is also a need for national planning in each of the concerned sectors to initiate, strengthen and coordinate the implementation of appropriate programmes in coordination with the family and the community, whenever possible.

Many adult diseases originate from the early years of life, sometimes, from conception. Genetic diseases with delayed onset, long lasting sequelae of intrauterine ill events, of birth trauma, of incapacitating disease and injuries, of psycho affective and social disturbances and mistreatment, constitute a very heterogeneous group, where prevention is certainly the key word. The education of parents, caretakers and of the primary health care personnel may help reduce the burden of these disorders, in order to prevent whatever is preventable, and to avoid overloading the original deficiency by a superimposed long lasting handicap.

The school enrolment of children has tremendously increased during the last few decades. However, in many developing countries, the gender difference is still high, especially in secondary school and at university level, and decrease in the education budget starts to result in diminishing school enrolment rates and the duration of schooling, particularly for girls.

The school environment could offer good opportunities for enhancing health education and promotion through various channels:

- the health team, wherever it exists and has close contact with school children,
- the health nurse, a key person for promoting school health,
- teachers, provided that they are trained and supported by health professionals,
- and, sometimes, the school lay personnel.

Provided that the confidentiality is insured, some members of the educational or the health team can be chosen as a confidant by a school pupil, for example a girl affected by incest.

Hygienic and safe building and maintenance of school premises is of utmost importance, if school is to give the model of a healthy living place.

School based health programmes in nutrition, deworming, and the fight against communicable disease can be organized at reasonable cost, with the full participation of teachers and pupils.

For children out of school, literacy campaigns and health education should be provided at community level.

Health education and promotion at school age is crucial to pave the way of adolescents to health.

6. A New Paradigm fo Child Health: The Convention on the Rights of the Child

The stadards governing children's right to health are contained in the general protection accorded by the *Declaration of the Rights of the Child (1959)* and the *UN Convention on the Rights of the Child (1989)*. In spite of its non-binding nature the former declaration, devoted entirely to children's rights, has made mankind take a great step forward in that its provisions form the basis of the *UN Convention on the Rights of the Child*, which has more legal force. In addition, the Convention has established the child as a subject of right on his/her own capacity. In fact, the determining factors in protection of child health are brought together and completed overall in the *UN Convention on the Rights of the Child*. Article 24 amounts to a mini convention on the right of the child to the best possible state of health. Many other articles of the Convention have direct or indirect implications, including those related to children with disabilities, abuse and exploitation of children. It has established as a right for the child the mother's right to care in pregnancy and delivery, and the parents right to family planning.

The fact that it adopted without opposition by all 159 member of the General Assembly of the United Nations creates a powerful moral obligation for all nations and all individuals to respect the standards established by the Convention, even where there is no formal legal obligation to do so. In ratifying the Convention countries have committed themselves to "undertake all aproprate legislative, administrative, and other measures for the implementation of the rights recognized in the present Convention". For some countries ratification has the force of law, although the authorities may not yet have translated the Convention into national legislation, administrative or other measures. The Convention requires countries to report on measures that they have adopted which give effect to the rights recognized in the Convention.

The *Internation Convention on Economic, Social and Cultural Rights* provides also abundant protection of the family and special protection for the mother before and after she gives birth, for a reasonable time, in such practical terms as paid leave or leave with adequate social security benefits.

Protection of the health of women is bound up with protection against discrimination. This was recognized by the *Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination Against Women* (1979), which deals with the banning of all forms of discrimination against women as regards provision of health care. This is supplemented by different provisions which aim to combat stereotyping that could prejudice women's health and provision of care, or touch on the need for adequate information, which is an important part of the right to health.

International human rights instruments thus provide a practical framework for the protection and promotion of the right to health and constitute a powerful tool for awareness and advocacy. However, their implementation calls for further steps:

- at regional, intercountry level, the possibility of adapting the *UN Convention on the Rights of the Child* - without altering it, but by going further - to a group of countries sharing the same social and cultural patterns.

- at national level, not only by adapting national legislation, or administrative measures, but also in creating a coordinating committee in order to promote the rights of the child through adequate activities, programmes and mechanisms.

- universal adoption of the Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination Against Women and monitoring of all provisions, especially those which apply to health of women and their families.

7. Action for the Health of Children

1) In order to prevent or at least reduce risks likely to impair the growth and development and future health of infants and young children, their specific vulnerability to environmental hazards - be they of physical or psychosocial nature, and the effects of early exposure to indoor and outdoor dangers - requires increased attention to the physical and human milieu in which children live and develop.

2) Throughout the whole process of development, from conception to adolescence, coordinated activities should be developed and applied to enhance the physical, mental and social health of the child in cooperation with parents, the extended family, the community and institutions (day care, school...).

3) In order to reduce mortality and morbidity it is essential to maintain and improve in an integrated way already existing important programmes and activities and not to damage these when introducing new ones.

4) Further information and specific actions (identification, needs' assessment, provision of services) are required for children in difficulties such as neglected and abandoned children, those with handicaps, limited ability, multiple deprivation and those affected by natural disasters and man made disasters including war. Both the social welfare and MCH should expand their care of the above children and assist them and their families, where available, in close coordination with

specialized services and programmes.

5) Numerous conditions from conception through intrauterine life to infancy, childhood and adolescence lead to severe and disability in adults; each condition requires appropriate interdisciplinary investigation and action to ameliorate the specific situation through risk screening and early prevention.

6) Physical, mental and emotional health of all school-age children should be promoted through health education in and out of school. A better use of the crucial role of teachers and the strategic place of the school within the community would increase the outcome of school health programmes. Members of the educational and health teams should be available as confident(s) for school children and adolescents in difficulties.

INDICE

Pag. 5 **PREFAZIONE**

- » 7 Elenco dei presidenti e relatori che hanno partecipato ai Congressi «Bambino: Progetto Salute».

LETTURA MAGISTRALE

- » 13 New Developments in therapeutic use of cytokines
J.A. BELLANTI
- » 285 Cytokines and the immune response
J.A. BELLANTI - C. COTRONEI - B.J. ZELIGS

1^a Sessione

- » 17 Evoluzione delle formule adattate
M. GIOVANNINI - C. AGOSTONI
- » 298 Relations entre apports protéique et énergétique et composition corporelle pendant le premier mois de vie chez le prématuré: aspects pratiques
G. PUTET
- » 19 Metabolismo degli aminoacidi e sviluppo del sistema nervoso del neonato e del lattante in rapporto alla nutrizione: aspetti pratici
A. FAZZOLARI NESCI
- » 306 Influence of neonatal diseases on the capacity of fat and protein digestion
G. BOEHM
- » 308 Perspectives on the Future Activities for the Health of Children
Orientation of WHO in the Field of Pediatrics
M.A. BELSEY

CONFERENZE

- » 23 Attualità vaccinale e prospettive future conseguenti alla introduzione di vaccini anti-pertosse acellulari
R. RAPPUOLI

- Pag. 32 La malattia di Kawasaki: luci ed ombre
E. PEDRONI

2^a Sessione

COMUNICAZIONI

TAVOLA ROTONDA

Pediatria specialistica e indirizzi pratici

- » 43 Il Pediatra di fronte alla Coxalgia
L. VALDISERRI
- » 47 Deformità del piede di interesse pediatrico: inquadramento clinico e trattamento
V. CIUFFOLETTI - A.M. GIACCHETTA - F. LATTANZI - E. LUNIEW - A.G. NANNI - P. RAVAGLIA - M. CHIUSAROLI - A. CIUFFOLETTI
- » 58 Non surgical management of idiopathic congenital clubfoot.
R. SERINGE - R. CHEDEVILLE - I. GHANEM - M. DE LA CAFFINIÈRE

CONFERENZE

- » 63 Farmacocinetica: utilità nella pratica terapeutica quotidiana
G. CARAMIA - G. RUFFINI
- » 72 Gli antibiotici
D. PAVESIO - M.G. PEISINO - S. CISOTTO
- » 79 $I\beta_2$ Stimolanti
A.L. BONER - M. BENEDETTI - L. MARTINATI - S. MINGONI
- » 88 La farmacocinetica: utilità nella pratica terapeutica quotidiana.
Gli ormoni
G. BONA - E. CHIORBOLI

3ª Sessione

TAVOLA ROTONDA

L'infezione da HIV: Stato dell'arte in Perinatologia e Pediatria

- Pag. 103 Epidemiologia dell'AIDS/Infezione da HIV in età pediatrica: La situazione italiana
G. REZZA
- » 108 HIV e gravidanza
M. VIGNALI
- » 114 Manifestazioni precoci dell'infezione da HIV nel bambino
N. PRINCIPI
- 116 L'infezione da HIV: Stato dell'arte in perinatologia e pediatria. La situazione in Emilia Romagna
B. GUERRA - P. DALLACASA - S. BIANCHI - A. VANCINI
- » 120 AIDS materno-Feto-Neonatale: Considerazioni generali e situazione regionale - Umbria
G. CLERICI - P.V. SANTIROSI - V. LAURO, G.C. DI RENZO
- » 130 HIV nel Neonato: La situazione nelle Marche
G. CARAMIA - P. OSIMANI - E. RUFFINI
- » 136 Infezione da HIV e gravidanza. Situazione nel Lazio
G. SCARAVELLI - L. DELLE CHIAIE - M. STEGAGNO - A. PACHI
- » 139 Interrogativi aperti sulla terapia antivirale nei bambini HIV positivi
G. GIAQUINTO - E. RUGA - S. COZZANI

INTERVENTI PREORDINATI

- » 142 Recent progress in gene therapy for HIV infection
F. WONG-STAAAL
- » 146 Targeting immune disorders in AIDS treatment
D. ZAGURY - V. CHAMS - A. LACHGAR - A. ACHOUR -
B. BIZZINI - A. BURNY - M. FELDMAN - A. GRINGERI -
J.F. ZAGURY

TAVOLA ROTONDA

Patologie su basi immunitarie in medicina perinatale

- Pag. 151 Malattie autoimmuni in gravidanza. Trattamento dell'APS
A. PACHI - R. PAESANO - T. GIORGETTI - F. DI FRANCE-
SCO - C. CONTI PUORGER - A. GIANCOTTI - M.T. ROCI-
NO - M. MARCECA
- » 158 Attualità della Malattia celiaca
L. GRECO
- » 166 La malattia celiaca. Update in ostetricia e ginecologia
P. MARTINELLI - U. MONTEMAGNO - C. ZAMPELLA - C.
CIACCI - G.E. MAZZACCA

COMUNICAZIONI

Pediatria Generale

- » 175 Le indicazioni alla nutrizione parenterale totale in pediatria. Espe-
rienza del servizio di farmacia, Azienda Ospedaliera G. Salesi
V. MORETTI - G. CASALE - A. POMPILIO - M. PUGNALONI
- » 176 Diagnosi e trattamento delle emorragie atipiche in chirurgia pe-
diatrica
S. CERRATO - C. PERRICONE - C. CIOFFI - S. MOZZILLO
- S. VENDEMMIA
- » 181 Effetti collaterali delle vaccinazioni antipoliomielitica orale Sabin
e antidiftotetica: Risultati su 2924 dosi
M. BACCIARDI - M. TURINI
- » 183 Discite intervertebrale: Una patologia spesso misconosciuta
T. RICCI - A.M. CASCIATI - G. BAROCCI
- » 184 La tutela del bambino maltrattato: intervento integrato fra con-
sultorio pediatrico e servizio per la tutela dei minori
F. MIOLA - V. PICCINI
- » 185 Risultati degli interventi di medicina preventiva scolastica
D. MADDALONI - R. GRASSI - P. BOLZONETTI - A. DE
ALES - R. CORBO - R. CARLETTI - P. PAOLUCCI - R. PEL-
LEI - M. LOMBARDI

Gastroenterologia

- Pag. 187 Una banale colica addominale
B. GUIDA - A. D'AMORE - M. SERGI - S. VENDEMMIA -
C. CIOFFI
- » 191 Falso addome chirurgico
S. CERRATO - M. PRATO - C. CIOFFI - S. VENDEMMIA -
A. COLELLA - A.E. AMATO
- » 193 Patologie associate alla malattia celiaca: Un caso di poliendocri-
nopia e celiachia
R. GAGLIARDINI - A. ROSINI - M. JORINI - G. CARAMIA
- » 197 Treatment of helicobacter pylori infection in children: our results
G. D'ANGELO - M. VIGNINI - E. RUFFINI - R. LUCCHI -
P. FRONTINI - M.P. AMATI - G. CARAMIA

Pneumo - Allergologia

- » 198 Necessità del trattamento preventivo in bambini con iperreattività
bronchiale aspecifica (IBA)
M. TURINI - M. BACCIARDI
- » 199 Terapia antinfiammatoria a lungo termine con nedocromil nelle
broncopneumopatie croniche (asma e fibrosi cistica)
G. CARAMIA - F. FRANCESCHINI - R. GAGLIARDINI
- » 202 Immunoterapia specifica con vaccino E.P.D. (Enzyme potentia-
ted desensibilisation): nostra esperienza.
F. FRANCESCHINI - G. CARAMIA
- » 206 Efficacia di un idoneo trattamento topico sul miglioramento del
decorso clinico della dermatite atopica del bambino
M. TURINI - M. BACCIARDI

Nefro - Urologia

- » 207 Il reflusso vescico-ureterale (RVU): considerazioni attuali su una
casistica ospedaliera.
G. RIPANTI - T. RICCI

- Pag. 209 Una strana pollachiuria
S. VENDEMMIA - C. CIOFFI - B. GUIDA - S. CERRATO
- » 211 Un caso di Sindrome di Imerslund-Grasbeck (malassorbimento selettivo del complesso fattore intrinseco-Vit B12 associato a proteinuria) trattato con Vit B12 ed Enalapril
A. ROSINI - R. GAGLIARDINI - M. JORINI - G. CARAMIA
- » 213 Emorragia surrenalica bilaterale con associata emorragia dell'emiscroto
S. VENDEMMIA - C. CIOFFI - F. PICCOLO - B. GUIDA - R. GRANATO - M. VENDEMMIA - M.P. CAPASSO - A. GRIFFO

Endocrinologia

- » 215 La sindrome di McCune Albright: : presentazione di un caso
G. CHESSA RICOTTI - M.C. SIMONI
- » 216 Ipotiroidismo congenito: contributo casistico e considerazioni sullo screening neonatale
A. CARLUCCI - F. SPERA

Neurologia

- » 217 Agenesia del corpo calloso, considerazioni clinico-riabilitative.
R. GRANATO - A. MACCA - S. VENDEMMIA - F. GRANATO - E. GUARINO - M. VENDEMMIA - C. CIOFFI
- » 218 Complicazioni neurologiche in corso di malattia celiaca: studio di una casistica personale
L. PIATTELLA - N. ZAMPONI - C. CARDINALI - R. GAGLIARDINI - G. CARAMIA

Diagnostica

- » 221 Iter diagnostico nello studio delle tumefazioni del collo
V. RAMUNDO - D.M. COMPARATO - S. CERRATO - P. DI LUIGI - C. CIOFFI - R. COPPOLA - A. GRIFFO

- Pag. 223 Un raro caso di «Sindrome da ipomagnasemia-ipercalciuria familiare»
M.C. PUPILLO - M. CECCONI - V. BOLLI - M. MISERICORDIA - M. PASQUALINI - G. PIERONI - G. FABRIZZI
- » 225 Su un caso di linfoma non-Hodgkin dello stomaco in età pediatrica
M. MISERICORDIA - V. BOLLI - M. PASQUALINI - G. PIERONI - M.C. PUPILLO - R. LUCCHI - L. FELICI - G. FABRIZZI
- » 227 L'importanza di una refertazione omogenea nella diagnostica neonatale della displasia congenita dell'anca: proposta di un metodo automatizzato
V. BOLLI - G. PIERONI - M. MISERICORDIA - M. PASQUALINI - M.C. PUPILLO - R. SIMONETTI - G. FABRIZZI
- » 229 Potenzialità diagnostiche dell'ecografia nella patologia dell'apparato gastroenterico: esperienza preliminare nella valutazione del reflusso gastroesofageo.
G. PIERONI - M. MISERICORDIA - V. BOLLI - M. PASQUALINI - M.C. PUPILLO - G. FABRIZZI
- » 231 Ruolo dell'Imaging nelle infezioni osteoarticolari dell'infanzia: descrizione di tre casi
G. PIERONI - M. MISERICORDIA - V. BOLLI - M. PASQUALINI - M.C. PUPILLO - G. FABRIZZI
- » 233 Ecografia delle anche in soggetto acondroplastico
R. CASTELLINI - D. GUERRINI

Patologia malformativa

- » 235 Su un caso di scafocefalia
F. PAURI - A. MESSORI - M. PIERANGELI - A. BERTANI
- » 237 Sindrome di Ehlers-Danlos come reperto a sorpresa nella medicina scolastica
E. LOMBARDI MISTURA - D. MADDALONI — R. GRASSI - M.A. ANTONELLA - B. MEZZANOTTE - P. GUIDARELLI - M. LOMBARDI

Patologia Cromosomica

- Pag. 239 Riarrangiamento cromosomico complesso coinvolgente i cromosomi 2, 11 e 17 in una paziente con anomalie fenotipiche
M.V. MIGLIORI - A. PETTINARI - P. PIERMATTEI - F.R. COLAFRANCESCHI - G. DISCEPOLI - P. OSIMANI - T. BRACCILLI - G. CARAMIA

Infettivologia

- » 240 Alfa-Interferon nel trattamento dell'epatite cronica C
D. MADDALONI - R. GRASSI - E. LOMBARDI MISTURA - R. VANNUCCI - M. LOMBARDI
- » 241 Su di un caso di meningoencefalite con cardite in corso di epidemia di parotite
A. CARLUCCI - C. IACOBITTI
- » 242 Aspetti clinici, cardiologici e terapeutici delle forme atipiche di malattia di Kawasaki
E. PEDRONI - M.S. PERRONE - C. BALDIOLI - D. CHITTI - C. KLERSY — G.R. BURGIO
- » 243 L'actinomicosi: localizzazione cervico-facciale
S. CERRATO - C. CIOFFI - G. LUCARIELLO - R. GRANATO - A. GRIFFO - S. VENDEMMIA
- » 245 Problematiche organizzative nella gestione di un reparto di malattie infettive
M. CAROTTI
- » 248 Meningiti batteriche: casistica della sezione malattie infettive dell'ospedale Salesi dal '92 ad oggi
G. CARAMIA - P. OSIMANI - A. NOBILINI

Neonatologia

- » 250 Gravidanza e rottura prematura delle membrane, emniocoriali: Ruolo dell'amnioinfusione sulla reattività fetale
A. CIAVATTINI - N. LA MARCA - F. DE CRISTOFARO - F. CINGOLANI - A. VITTURINI - C. MORONCINI - G.G. GARZETTI

- Pag. 251 Amniotic fluid index nel monitoraggio della gravidanza a termine ed oltre termine
A. CIAVATTINI - F. CINGOLANI - N. LA MARCA - F. DE CRISTOFARO - A. VITTURINI - C. MORONCINI - G.G. GARZETTI
- » 252 L'affidamento temporaneo del minore ad un reparto di assistenza neonatale. Comportamento del personale paramedico
M.P. CAPASSO - C. CIOFFI — R. GRANATO - R. VETTORE - E. MAISTO - C. TURCO - E. GUARINO - M. CIPOLLETTA - C. SAVINELLI - S. VENDEMMIA
- » 254 Limiti e indicazioni dell'ECG neonatale: 2 casi di stenosi della arteria polmonare con sigla di tipo sinistro
T. RICCI - A.M. CASCIATI - G. RIPANTI
- » 255 CLD e follow-up respiratorio ad 1 anno di vita corretta dei VLBW del quinquennio 1989-1993 ricoverati nella TIN di Foggia
G. POPOLO - R. MAGAIDI - R. LITTA - N. NARGISO - L. TAURINO - G. RINALDI
- » 257 La stabilità delle soluzioni di N.P.T. «All in one» nelle formulazioni neonatali
V. MORETTI - G. CASALE - A. POMPILIO - M. PUGNALONI
- » 258 Leucomalacia periventricolare cistica (CPVL): rilievo casistico nella nostra Terapia Intensiva Neonatale (TIN)
M.P. CATALANI - R. FREDDARA, G. BRUNELLI - S. GREGORINI - E. RUFFINI - G. CARAMIA
- » 261 Sindrome degli pterigi multipli (s.di Escobar): descrizione di un caso clinico
R. FREDDARA - M.P. CATALANI - S. GREGORINI - E. RUFFINI - G. BRUNELLI - G. CARAMIA
- » 264 Distrofia Miotonica Congenita: dal sospetto nel neonato alla diagnosi nella madre
R. FREDDARA - M.P. CATALANI - S. GREGORINI - E. RUFFINI - G. BRUNELLI - M.G. NANNI - G. CARAMIA

- Pag. 267 Pretermine di peso molto basso: aggiornamento della casistica del Reparto di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale dell'Ospedale «G. Salesi» di Ancona
R. FREDDARA - M.P. CATALANI - E. RUFFINI - S. GREGORINI - G. BRUNELLI - G. CARAMIA
- » 269 Enterocolite necrotizzante: valutazione dell'entità del problema presso il Reparto di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale dell'Ospedale «G. Salesi» di Ancona
M.P. CATALANI - R. FREDDARA - E. RUFFINI - S. GREGORINI - G. BRUNELLI - G. CARAMIA
- » 271 Effetto dei corticosteroidi per la maturazione fetale polmonare sull'outcome perinatale
M.P. CATALANI - R. FREDDARA - A.L. TRANQUILLI - E. RUFFINI - S. GREGORINI - G. BRUNELLI - G. CARAMIA
- » 273 Valutazione della modificazione dell'incidenza dei batteri e delle resistenze agli antibiotici nel reparto Patologia Intensiva Neonatale nei periodi gennaio-maggio 1994 e 1995
E. RUFFINI - R. FREDDARA - M.P. CATALANI - S. GREGORINI - G.F. BRUNELLI - G. D'ANGELO - M. VIGNINI - P. FRONTINI - M.P. AMATI - G. CARAMIA
- » 275 Toxoplasmosi congenita: contributo casistico
S. GREGORINI - E. RUFFINI - M.P. CATALANI - R. FREDDARA - G.F. BRUNELLI - G. D'ANGELO - G. CARAMIA
- » 277 Indagine conoscitiva sulla mortalità perinatale e neonatale nelle Marche
P.F. PERRI
- » 279 La sepsi da candida e le sue complicanze nel neonato: a proposito di due casi
R. LONGO - P. PALADINI
- » 281 Dobutamina stress test nel follow-up della malattia di Kawasaki
M.G. BETTUZZI - S. MORETTI - P.L. COLONNA - U. BERRETTINI - A. SORO

Finito di stampare
nel mese di giugno 1995
dalla Tipografia
Emmepiesse - Ancona

