



COMITATO  
ITALIANO  
PER L'UNICEF

ATTI / PROCEEDINGS

Con l'alto patronato del Presidente della Repubblica Italiana

Patrocini: Ministero della Sanità - Unicef Italia  
Regione Marche - Assessorato alla Sanità

Provincia e Città di Ancona - Ordine dei Medici di Ancona



AZIENDA OSPEDALIERA G. SAVERI  
OSPEDALE SPECIALIZZATO  
MATERNITÀ INFANTILE  
DIVISIONE PEDIATRIA  
E NEONATOLOGIA  
ANCONA

# BAMBINO: PROGETTO SALUTE

INTERNATIONAL MEETING

## “Prenatal, Perinatal and Neonatal Neurological Damages Preventive and Therapeutic Approach”

*Co sponsored by:* World Association of Perinatal Medicine, International Child Neurology Association,  
Italian Society of: Medicina Perinatale, Neonatologia, Neuropediatria, Neuropsichiatria infantile,  
Ostetricia e Ginecologia, Pediatria; Fed. Naz. Coll. Ostetriche e I.P. - A. S. - V. I.

JUNE 12 - 13, 1996

IV CONGRESSO NAZIONALE  
GRUPPO DI LAVORO  
DI PEDIATRIA OSPEDALIERA

13 - 14 - 15 GIUGNO 1996

Ancona (Italy) - Hotel La Fonte - Portonovo Ancona

*Editors:* G.M. CARAMIA - M. LEONARDI





COMITATO  
ITALIANO  
PER L'UNICEF

## ATTI / PROCEEDINGS

Con l'alto patronato del Presidente della Repubblica Italiana

*Patrocini:* Ministero della Sanità - Unicef Italia  
Regione Marche - Assessorato alla Sanità

Provincia e Città di Ancona - Ordine dei Medici di Ancona



AZBIČKOVA OŠTELJENA V. SALESKI  
OSPEDALE SPECIALIZZATO  
INTERNO INFANTILE  
DIVISIONE PEDIATRIA  
E NEONATOLOGIA  
ANCONA

# BAMBINO: PROGETTO SALUTE

---

INTERNATIONAL MEETING

## “Prenatal, Perinatal and Neonatal Neurological Damages Preventive and Therapeutic Approach”

*Co-sponsored by:* World Association of Perinatal Medicine, International Child Neurology Association,  
Italian Society of Medicina Perinatale, Neonatologia, Neonopediatria, Neuropsichiatria infantile,  
Ostetricia e Ginecologia, Pediatria; Fed. Naz. Coll. Ostetriche e I. P. - A. S. - V. I.

**JUNE 12 - 13, 1996**

---

**IV CONGRESSO NAZIONALE  
GRUPPO DI LAVORO  
DI PEDIATRIA OSPEDALIERA**

**13 - 14 - 15 GIUGNO 1996**

---

**Ancona (Italy) - Hotel La Fonte - Portonovo Ancona**

*Editors:* G.M. CARAMIA - M. LEONARDI

**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 SCIENTIFICA**

**M. Leonardi M.D.  
A. Borra M.D.**

**COMITATO DIRETTIVO G.L.P.O. - S.I.P.:**

**Segreteria  
Tancredi F.  
Ambrosioni G.  
Di Comite A.  
Duvina P.  
Perletti L.  
Pieragostini P.  
Ziino L.**

**Past Secretary  
Calvani M.**

**Azienda Ospedaliera "G. Salesi"  
Ospedale Specializzato Materno-Infantile  
Primario Divisione Pediatria - Neonatologia  
Via Corridoni, 11 - 60100 ANCONA  
Tel. (071) 5962351  
Fax (071) 5962354 - 5962183**



## PREFAZIONE

*I miglioramenti nelle grandi aree della democrazia, della istruzione, comunicazione, nutrizione e sanità hanno portato negli ultimi decenni benefici enormi.*

*Tutti plaudono al progresso culturale, tecnologico e medico-biologico anche se la moderna scienza tecnologizzata non è senza conseguenze negative sulla medicina clinica dato che genera soprattutto conoscenze più che saggezza mentre, come sosteneva Kant, solo "la saggezza ha il merito di selezionare tra i molti problemi che si presentano quelli la cui soluzione è importante per l'Umanità".*

*In ambito sanitario l'abbattimento della mortalità infantile e il declino della patologia da infezioni e malnutrizione hanno dato luogo ad un progressivo aumento della durata media della vita che, dopo aver impiegato due millenni per raddoppiarsi da 20 a 40 anni, è nuovamente raddoppiata nel breve arco del nostro secolo.*

*Il conseguente invecchiamento della popolazione ha determinato a sua volta la transizione alle nuove "patologie della civiltà": malattie cardiovascolari, tumori, patologia cronica degenerativa in genere, principali, anche se non esclusive, cause dei grandi costi della sanità.*

*Infatti l'incremento di prestazioni, specialmente ospedaliere, se da un lato ha portato a risultati terapeutici innegabili e brillanti, dall'altro ha innescato, ovunque nei paesi più evoluti, una spirale di costi insostenibili dato che i miracoli della moderna medicina crescono più delle risorse pubbliche per finanziarli con il risultato che oggi, sempre più frequentemente, si pone la necessità di scelta fra bisogni di salute in competizione fra loro.*

*Albert Einstein affermava che "tutta la nostra scienza, il bene più prezioso di cui disponiamo, è primitiva e infantile se paragonata alla realtà" per cui, tenuto conto del costante progredire delle conoscenze scientifiche, vi sono fondati motivi per ritenere che nuove acquisizioni porteranno ad ulteriori progressi innescando però di conseguenza ulteriori aumenti di spese.*

*E' ovvio che il progresso non va visto come un fattore di cui dolersi ma proprio la mancanza di saggezza, soprattutto in ambito sanitario, dà luogo a decisioni e procedure non scientifiche in gran parte responsabili dei costi crescenti perché non adeguatamente sottoposti alla valutazione di qualità, efficienza, efficacia.*

*Lo squilibrio fra gli infiniti bisogni e richieste di salute e le risorse economiche limitate hanno determinato la nascita di due sistemi per razionalizzare la spesa sanitaria: limitare la domanda attraverso il sistema assicurativo (modello del Nord America) con l'ingiustizia che circa il 25% dei soggetti è insufficientemente tutelato o non è affatto coperto dall'assicurazione; limitare l'offerta attraverso un "razionamento di fatto" di prestazioni elettive con la conseguente scarsa sensibilità verso le esigenze individuali (modello Europeo).*

*I due sistemi certamente non ci soddisfano anche perché nell'ottica delle "Medical Humanities", riscoperte e diffuse proprio dal Nord America, vorremmo restituire, in un incontro costruttivo con la scienza medica-tecnologica dei nostri giorni, la dimensione umanistica alla medicina, avendo cioè l'uomo e la sua dignità come riferimento centrale.*

*I due modelli si potrebbero, almeno in parte, conciliare, senza fra l'altro dimenticare mai chi non può "comprarsi" la salute, se i tradizionali paradigmi che ispirano le politiche sanitarie fossero poi messi in atto da capacità manageriali realmente valide con adeguati sistemi di controllo qualità, efficacia, efficienza e focalizzassero la loro attenzione sulla promozione della salute e sulla prevenzione delle malattie: migliorare cioè la qualità della vita e comprimere la morbilità ricordando inoltre che è anche necessario un riavvicinamento fra Scienza e Umanità in modo che la medicina, come affermava Thomas Mann, possa essere una "varietà della scienza umanistica".*

*In questa ottica la Pediatria, che non è più una specialità ma una disciplina che cura tutti gli aspetti dell'età evolutiva fin dall'inizio della vita nel grembo materno, rappresenta, da sempre, il primo momento dell'incontro fra Scienza e Umanità ed è la base della medicina preventiva comunitaria.*

*Le spese in questa area, anche se chi beneficia della prevenzione rimane sconosciuto e gli stessi media danno più spazio alle situazioni acute e spettacolari, hanno sempre dato frutti copiosi; basti pensare ai vantaggi delle vaccinazioni, degli screenings metabolici, della dieta corretta e dei bilanci di salute.*

*In tale ambito di medicina preventiva anche quest'anno il Congresso Internazionale "Bambino: Progetto Salute", giunto al suo 13° traguardo, ha voluto affrontare il tema del danno neurologico nel feto e nel neonato per fornire un contributo che può dare certamente grandi benefici non solo ai singoli ma, per i risvolti preventivi, anche alla collettività.*

*Il contemporaneo svolgimento del IV Congresso Nazionale di Pediatria Ospedaliera vuole rappresentare un ulteriore momento di confronto fra la nostra cultura e assistenza ospedaliera e quella dei Paesi Occidentali più evoluti ricordando quanto auspicava Cesare Pavese: "vorremmo una società nella quale, se non possono essere aboliti il dolore, l'angoscia spirituale o fisica, le problematiche della vita, devono però realizzarsi gli strumenti per condurre una comune concorde lotta contro il dolore, la miseria, la morte".*

G.M. Caramia

## INTRODUCTION

Despite political, economic and social changes are sweeping the world, the international health community hopes to bring further improvements in global health status and greater equity in health by tackling problems which, at the end of the 20th century, still characterize the health development gap between countries and between different population groups within countries (Leonard 1995).

These disparities in health status between developing and developed countries in respect of life expectancy at birth and infant mortality rates, have widened during the last ten years. Life expectancy at birth increased to 65 in 1993; the infant mortality rate has fallen to 62 per 1000 live births. The world is "greying" rapidly, and for many of the elderly the added years of life lack the quality that can enable them to live in dignity. Developing countries, although still under the burden of communicable diseases, are experiencing an epidemiological transition and are passing through a gradual and progressive transformation in their health scenario with an increase of non-communicable disease as a result of improvements in health care services and advances in medical technology (Subramanian 1995).

Despite these advancements, the area of neurology is still seriously neglected, especially considering the severity and long term nature of the effects of the neurological disorders on patients and their families. The area of neurological disorders is becoming increasingly important in health planning and management and there is an increased interest in the development of the public health aspect of neurological disorders. This is mainly due to their high economic and human costs.

Neurological disorders, in fact, are frequent, often have severe consequences and affect people of all age groups, in developed and developing countries. Primary prevention of a number of these conditions is possible. Prevention programmes of neurological disorders are given however insufficient attention and support (Leonardi 1995).

Planning and development of neurological disorders' prevention and treatment strategies is important in all countries. Despite the causa-effect relationship is still controversial or unknown for some neurological disease, however for many others the knowledge of epidemiological factors should lead to the development of adequate preventive strategies. Some health problems are similar in developed and developing countries, and some are not. For example diseases due to environmental problems brought about by industrialization constitute an important item of the agenda in developed countries; while in the developing ones, fighting famine or parasitic and infectious diseases for example are still major problems (Kirbas 1995).

Child neurology is becoming an ever more important topic for consideration.

Because of many unfortunate reasons neurological health all over the world seems to be in real danger. Neurological disorders cause disability more than other diseases and require organized long term care, which is considerably costly, and whose burden generally falls upon families. The nervous system might be affected because of several reasons at prenatal, perinatal or neonatal age: famine and dietary deficiency, environmental factors and their consequences, infections, parasitic disorders, poor perinatal and neonatal care.

Developmental problems due to famine are still a burden to world development. UNICEF estimates that one every five children in poor countries suffers chronic malnutrition, and a high number of children has dietary deficiency. Beside this, high rates of maternal, fetal and infant morbidity and mortality together with poor nutrition and limited health care during pregnancy, increase the number of neurological complications. Dietary supplementation can prevent some neurological disorders (e.g. iodine supplementation might prevent cretinism to those living in iodine deficient areas). The fetal-alcohol syndrome is another largely preventable cause of neurological damages, it results from excessive alcohol consumption during the first trimester of pregnancy. The incidence of neural tube defects can be reduced by increasing acid folic intake before and during the first trimester of pregnancy. Rubella infection might be controlled through mass immunization campaigns against rubella. Genetic counselling, through the use of pre-natal screening tests followed by diagnostic confirmation of the health status of the foetus, might be provided to those families who are at risk for genetic disorders. PKU, galactosacmia, hypothyroidism can be controlled by neonatal screening and appropriate dietary and medical care for affected children. The perinatal risks might be reduce through careful programs for safe motherhood, better education of birth attendants, midwives and health personnel and improvement of health facilities at primary health care level. Post natal damage can be reduced also by measures to improve the safety of the environment (Eisenberg 1995).

In summary, programmes for children should be based on the extent to which they improve children's quality of life, define this by the World Health Organization (WHO) as "...a level of health that enables each individual to work productively and participate actively in the social life of the community which they live. Quality of life is an individual's perception of his position in life in the context of the culture and value system in which the person lives and in relation to his goals, expectations, standards and concern. It is a broad concept incorporatin in a complex way the person's physical health, psychological state, level of independency, social relationship, personal beliefs and their relationship to salient features of the environment (WHO 1993)".

Can neurological diseases be successfully prevented with some efforts? What do we know about the etiologies of and risk factors for specific disorders? How much of the available resources must be allocated for these problems? These questions need an answer.

The meeting in Ancona is going to evaluate and to propose to doctors, health personnel, researchers, health planners and administrators how to improve children's health through the public health, the interdisciplinary and the preventive approaches.

It is important that professional and lay people are aware of the burden due to neurological disorders, particularly in paediatric age. Better preventive and therapeutic strategies should be developed or implemented to improve children's health from prenatal perinatal and neonatal age.

### REFERENCES

1. Eisenberg L. (1995). The psychosocial health of the child: a global view. Paper presented at the "International Meeting on the health of the child at the eve of the year 2000", Bologna, 16 November 1995, Italy.
2. Kirbas D. (1995). Neurology and Public Health. Introduction. In Neurology and Public Health. Kirbas D. and Leonardi M. Eds. Istanbul. BITAM Publications, 1995; IX-XIX.
3. Leonardi M. (1995). Neurology and Public Health in Developing Countries. In Developments in Neurology: Recent Advances in Tropical Neurology. ED F. Clifford Rose, Elsevier, 1995; 1-6.
4. Subramanian M. (1995). The World Health Report 1995. Bridging the gaps. World Health, 48th year, N2; 4-5, March-April 1995.
5. World Health Organization (1993). WHOQOL-Study Protocol. MNH/PSF/93.9 (Distrib. Limited). World Health Organization, Geneva Switzerland.



**ELENCO DEI PRESIDENTI, MODERATORI E RELATORI  
CHE HANNO PARTECIPATO AI CONGRESSI:  
"BAMBINO: PROGETTO SALUTE"  
E IV CONGRESSO NAZIONALE**

AGOSTINIANI R.	(Bologna)	CIUFFOLETTI V.	(Ancona)
AJOVALASIT P.	(Palermo)	CLERICI G.	(Perugia)
ALAGILLE D.	(Parigi)	COHEN E.	(Milano)
ALFERIEVA M.A.	(Odessa)	COLLINA D.	(Roma)
ALU' C.	(Roma)	CONSOLE V.	(Milano)
AMBROSIONI G.	(Bologna)	CORNAGLIA P.	(Genova)
ANDRE' F.	(Bruxelles)	CORONA E.	(Milano)
ARDUINI D.	(Roma)	COSMI E.	(Roma)
ANGELONI S.	(Chieti)	COSTA M.	(Roma)
ASSUMMA M.	(Roma)	CURATOLO P.	(Roma)
AUJARD Y.	(Parigi)	DAB I.	(Bruxelles)
AURICCHIO S.	(Napoli)	DANI A.	(Rovigo)
BALLABRIGA A.	(Barcellona)	DE BETMAN O.	(Parigi)
BALLI F.	(Modena)	DESNICK R.	(New York)
BARTOLOTTA E.	(Recanati)	DE TONI E.	(Genova)
BASSETTI D.	(Verona)	DI BATTISTA C.	(Giulianova)
BATTAGLIA F.	(Denver)	DI COMITE A.	(Taranto)
BELLANTI J.A.	(Washington)	DIMITA A.	(Palermo)
BELSEY M.A.	(Ginevra)	DI PIETRO P.	(Genova)
BERNI CANANI M.	(Napoli)	DODERO D.	(Genova)
BEVILACQUA G.	(Parma)	DURAND P.	(Roma)
BIASINI G.	(Cesena)	EGBERTS H.	(Leiden)
BISSON G.	(Cles)	EKERT F.	(Bobingen)
BO C.	(Urbino)	EVANS D.	(Leeds)
BOEHM G.	(Friedrichsdorf)	FABRIS C.	(Torino)
BONA G.	(Novara)	FABRIZI G.	(Ancona)
BORRA A.	(Ginevra)	FAZZOLARI NESCI A.	(Palermo)
BRACCI R.	(Siena)	FERRARI F.	(Modena)
BROSTOFF J.	(Londra)	FIOR R.	(Trieste)
BRUNELLI B.	(Perugia)	FIOCCHI A.	(Milano)
BURGIO R.G.	(Pavia)	FRACASSINI F.	(Pesaro)
BUSINCO L.	(Roma)	FRANCINI L.	(Fossombrone)
BUCCI G.	(Roma)	GABURRO D.	(Verona)
BUSINCO M.	(Roma)	GALLO R.	(Bethesda)
CALAMONERI F.	(Messina)	GARATTINI S.	(Milano)
CALVANI M.	(Roma)	GARAVAGLIA M.P.	(Novara)
CAMPELLI A.	(Genova)	GARGANTINI G.	(Molegnano)
CANCIANI M.	(Trieste)	GARZETTI G.	(Ancona)
CARAMIA G.	(Ancona)	GELSOMINI S.	(Macerata)
CARAPPELLA E.	(Roma)	GIAQUINTO C.	(Padova)
CAREDDU P.	(Milano)	GIORGI P.L.	(Ancona)
CASTELLO D.	(Torino)	GIOVANNELLI G.	(Parma)
CATALDI L.	(Roma)	GIOVANNINI M.	(Milano)
CAUCCI A.	(Fermo)	GIUFFRE' L.	(Palermo)
CAVAZZUTI G.B.	(Modena)	GIUNTA A.M.	(Milano)
CHAMBERS T.	(Bristol)	GOBIO CASALI L.	(Maritona)
CHERRY J.	(Los Angeles)	GRECO F.	(Palermo)
CHIAMENTI G.P.A.	(S. Martino B. Alb.)	GUIDI A.	(Urbino)
CHIONI G.	(Pisa)	GUZZANTI E.	(Roma)
CIPOLLONE I.	(Avezzano)	HALLIDAY H.L.	(Belfast)



HODSON M.	(Londra)	REZNIK B.	(Odessa)
IMPERATO C.	(Roma)	REZZA G.	(Roma)
IANNETTI P.	(Roma)	RICCI T.	(Fano)
ISOLAURI E.	(Tampere)	RINALDI G.	(Foggia)
JOHNSON A.	(Oxford)	RIPANI P.	(S. Benedetto T.)
KAINER F.	(Graz)	ROBERTSON B.	(Stoccolma)
LASCOLEA	(New York)	ROGANTINI F.	(S. Elpidio a M.)
LAVEZZO P.	(Padova)	ROMANINI C.	(Roma)
LEOCANI B.	(Ancona)	ROMEO N.	(Bologna)
LEONARDI M.	(Geneva)	RONCHETTI R.	(Roma)
LOGANOVSKI K.	(Kiev)	RONDINI G.	(Pavia)
LOMBARDI M.	(Fabriano)	ROSSI E.	(Berna)
LOMIENTO D.	(Ancona)	ROSSI G.	(Genova)
LOTTMANN H.	(Parigi)	ROSSOLINI A.	(Siena)
LUCAS A.	(Cambridge)	RUBALTELLI F.	(Firenze)
MACAGNO F.	(Udine)	RUBINO A.	(Napoli)
MAGGIONI G.	(Roma)	SABATINO G.	(Chieti)
MANGIATERRA V.	(Copenaghen)	SABIN A.B.	(Washington)
McEWEN L.M.	(Londra)	SALVATORE G.	(Atessa)
MARCHI A.	(Trieste)	SALVIOLI G.P.	(Bologna)
MARINI A.	(Milano)	SANDRUCCI M.	(Torino)
MARTINO A.	(Ancona)	SANTILLO C.	(Roma)
MASTRAGOSTINO A.	(Genova)	SCALISE G.	(Ancona)
MASTRILLI F.	(Roma)	SERAFIN I.	(Roma)
MEME' E.	(Ancona)	SERINGE R.	(Parigi)
MENE' S.	(Ortona)	SERRA G.	(Genova)
MENGARDA G.	(Bolzano)	SGRECCIA E.	(Roma)
MONTEIRO M.	(Genova)	SPENNATI G.	(L'Aquila)
MONTEMAGNO U.	(Napoli)	STRONATI M.	(Pavia)
MORETTI M.	(Parma)	SUZUKI Y.	(Tokyo)
MOTISI F.	(Palermo)	TANCREDI F.	4NAPOLI7
NOIRCLERC M.	(Marsiglia)	TEMPORIN G.	(Rovigo)
NORGAARD I.P.	(Copenaghen)	TEKLE HAIMANOT R.	(Addis Abeba)
NOVELLI A.	(Firenze)	TEUWEN	(Rixensart)
NOTARANGELO L.	(Brescia)	TITTI G.	(Osia)
NYAGU A.	(Kiev)	TOVO P.A.	(Torino)
ORZALESI R.	(Roma)	TREFFERS P.E.	(Amsterdam)
OSIMANI P.	(Ancona)	UGAZIO A.G.	(Brescia)
PACHI A.	(Roma)	L. VALDISERRI	(Bologna)
PARISI G.	(Vasto)	VALENZANO L.	(Roma)
PAVESIO D.	(Torino)	VECCHI C.	(Firenze)
PEDRONI E.	(Pavia)	VIETTI RAMUS M.	(Torino)
PEDROTTI D.	(Trento)	VIGNALI M.	(Milano)
PEISINO M.G.	(Torino)	VOLPE J.J.	(Boston)
PENNOCK J.	(Londra)	VUILLEUMIER P.L.	(Napoli)
PENNONI V.	(Gualdo Tadino)	VULLO C.	(Ferrara)
PERLETTI L.	(Melegnano)	W. WHARTON	(Glasgow)
PERRI F.	(Tolentino)	WIEDEMANN H.R.	(Kiel)
PIATTELLA L.	(Ancona)	WILLIAMS J.	(Londra)
PIERAGOSTINI P.	(Tivoli)	WONG-STAAAL F.	(San Diego)
PIETROGRANDE C.	(Milano)	ZACCHELLO F.	(Padova)
PIZZUTI A.	(Milano)	ZAGURY D.	(Parigi)
POTTSCHINIG C.	(Busto Arsizio)	ZANNINO L.	(Bra)
PRECHTL H.	(Graz)	ZETTERMSTROM R.	(Stoccolma)
PRINCIPI N.	(Milano)	ZIINO L.	(Palermo)
PUTET G.	(Lyon)	ZORZI C.	(Padova)
RAPPUOLI R.	(Siena)		
RELIER J.	(Parigi)		

Wednesday, 12 June 1996, Morning

**1ª SESSIONE - 1st SESSION**  
**Environmental Hazards, Metabolic disorders,  
maternal diseases, substances abuse, infections**

Presidenti: **SUZUKI Y. (Tokio)**

**COSMI E. (Roma)**

Moderatori: **BUCCI G. (Roma)**

**DURAND P. (Roma)**

**COSMI E. (Roma)**

*Perinatology: State of the art in the world*

**JOHNSON A. (Oxford)**

*Epidemiology of cerebral palsies*

**LOGANOVSKY K. (Kiev)**

*The WHO project on "Brain Damages in Utero": mental health and psychophysiological status of the Ukrainian prenatally irradiated children as a result of the Chernobyl accident*

**SUZUKI Y. (Tokio)**

*Hereditary metabolic disorders affecting the nervous system: update on diagnosis and therapy*

Discussione

Coffee - break

Presidenti: **ORZALESI M. (Roma)**

**MACAGNO F. (Udine)**

Moderatori: **ROMANINI C. (Roma)**

**PEDROTTI D. (Trento)**

**GARZETTI G. (Ancona)**

*Maternal diseases affecting fetal brain*

**MONTEIRO M. (Geneva)**

*Feto alcohol syndrome, drugs and substances abuse in pregnancy*

**CURATOLO P. (Roma)**

*Prenatal and Perinatal risk factors for cerebral damage : outcome and follow-up*

**EVANS D. (Leeds)**

*Long term outcome of neurological damages in V.L.B.W.*

Discussione

Wednesday, 12 June 1996. Afternoon

**2ª SESSIONE - 2nd SESSION**  
**Genetic disorders malnutrition**  
**and parasitic disorders new issues in diagnosis**

Presidenti: IANNETTI P. (Roma)  
FABRIZI G. (Ancona)  
Moderatori: FERRARI F. (Modena)  
CIONI G. (Pisa)

**PIZZUTI A. (Milano)**  
*X Fragile and other genetic disorders*

**TEKLE HAIMANOT R. (Addis Abeba)**  
*Malnutrition and parasitic disorders: neurological damages in newborns in developing countries*

**PRECHTL H., KAINER F. (Graz)**  
*Prenatal neurological assessment*

**DODERO D. (Genova)**  
*New developments in diagnostic technologies*

Discussione

Coffee - break

**3ª SESSIONE - 3rd SESSION**  
**International strategies**

Presidenti: MONTEMAGNO U. (Napoli)  
LEONARDI M. (Geneva)  
Moderatori: BEVILACQUA G. (Parma)  
CAVAZZUTI G.B. (Modena)

**ARDUINI D. (Roma)**  
*Interdisciplinarity. European Union's plans and strategies*

**BORRA A. (Geneva)**  
*WHO perspectives and plans in safe motherhood*

**MANGIATERRA V. (Copenhagen)**  
*Essential newborn care strategies*

**TREFFERS P.E. (Amsterdam)**  
*Public Health approach to prevention of neurological damage*

Discussione

Thursday, 13 June 1996. Morning

**4<sup>a</sup> SESSIONE - 4th SESSION**  
Preventive and therapeutic strategies

Joint session with the Italian Society of pPaediatrics  
working group "Hospital Paediatrics"

**TAVOLA ROTONDA**

*The interdisciplinary approach: obstetric and neonatologic aspects*

Presidenti: **CARAMIA G.** (Ancona)  
**PIATTELLA L.** (Ancona)  
Moderatori: **BONA G.** (Novara)  
**LEOCANI B.** (Ancona)

**TREFFERS P.E.** (Amsterdam)  
**STRONATI M.** (Pavia)  
**GARGANTINI G.** (Melegnano)  
**AGOSTINIANI R.** (Bologna)  
**ROMEO N.** (Bologna)  
**IANNETTI P.** (Roma)

Discussione

Coffee-break

**TAVOLA ROTONDA**

*Development of the respiratory system: anoxic-ischemic brain damage and post natal consequences*

Presidenti: **RUBALTELLI F.** (Firenze)  
**ZORZI C.** (Camposampiero)  
Moderatori: **CATALDI L.** (Roma)  
**DI COMITE T.** (Taranto)

**RINALDI G.** (Foggia)  
**DANI A.** (Rovigo)  
**EVANS D.** (Leeds)  
**CALAMONERI F.** (Messina)

Discussione

**LETTURA MAGISTRALE**

**NYAGU A.** (Kiev)

*Psychosomatic disorders of Ukrainian children after the Chernobyl disaster: current state and future prospects*

Giovedì 13 Giugno 1996

IV CONGRESSO NAZIONALE  
GRUPPO DI LAVORO PEDIATRIA OSPEDALIERA  
SOCIETA' ITALIANA DI PEDIATRIA

Presidenti: ZANNINO L. (Bra)  
PIERAGOSTINI P. (Tivoli)  
Moderatore: CALVANI M. (Roma)

SIMPOSIO SATELLITE  
*La tosse cronica in Pediatria*

FIOCCHI A. (Milano)  
*Frequenza e fattori di rischio*  
ROSSI G. (Berna)  
*Meccanismi eziopatogenetici*  
RONCHETTI R. (Roma)  
*Aspetti diagnostici e terapia*

Presidenti: TANCREDI F. (Napoli)  
ZIINO L. (Palermo)  
Moderatore: ROSSI E. (Genova)

Inaugurazione del IV Congresso Nazionale

LETTURA MAGISTRALE

BATTAGLIA F. (Denver)  
*The SGA infant: changes in diagnosis and management.*

Venerdì 14 Giugno 1996

Presidenti GUZZANTI E.  
RONDINI G.  
Moderatore: MASTRILLI F.

TAVOLA ROTONDA  
*Organizzazione pediatrica del sistema pronto soccorso - urgenza - emergenza in ambito territoriale ed ospedaliero*

LAVEZZO P. (Padova - Assessorato San.Veneto)  
CHIAMENTI G. (S. Martino B. Alb. - Pediatra di base)  
MARCHI A. (Trieste - Pronto Soccorso)  
TEMPORIN G. (Rovigo - Pediatra Ospedaliero)  
COSTA M. (Roma - 118 Lazio)

Discussione

Coffee-break

Presidenti: **ANGELONI S.** (Chieti)  
**FRACASSINI F.** (Pesaro)  
Moderatore: **DI PIETRO P.** (Genova)

#### TAVOLA ROTONDA

*Le bronchioliti: approccio in urgenza*

**GRECO F.** (Palermo), **MOTISI F.** (Palermo), **FUCA F.** (Palermo), **AJOVALASIT P.** (Palermo)  
*Epidemiologia*

**BERNI CANANI M.** (Napoli), **VUILLEUMIER PL.** (Napoli), **MORMILE R.** (Napoli)  
*Approccio diagnostico*

**CANCIANI M.** (Trieste), **GUGLIA E.** (Trieste), **GERMANI C.** (Trieste)  
*Trattamento*

#### Discussione

Presidenti: **BARTOLOTTA E.** (Recanati)  
**BISSON G.** (Cles)  
Moderatore: **RIPANI P.** (S. Benedetto del Tronto)

#### COMUNICAZIONI

##### Colazione di lavoro

Presidenti: **TITTI G.** (Ostia)  
**CAUCCI A.** (Fermo)  
Moderatore: **SPENNATI G.** (L'Aquila)

#### SIMPOSIO SATELLITE

*Antibiotico terapia ieri ed oggi*

**CARAMIA G.** (Ancona)  
*Vecchi e nuovi antibiotici*  
**NOVELLI A.** (Firenze)  
*Farmacocinetica delle betalattamici*  
**PAVESIO D.** (Torino)  
*Terapia antibiotica sequenziale*

#### LETTURA MAGISTRALE

**NOTARANGELO L.** (Brescia)  
*Immunodeficienze primitive: aspetti clinico-laboratoristici. Il percorso per la diagnosi.*

#### Discussione

#### Coffee-break

**SEDUTA AMMINISTRATIVA**

*O.d.G.: Relazione del Segretario - Rendimento economico - Requisiti minimi per l'accreditamento delle Divisioni Ospedaliere Pediatriche - Requisiti d'idoneità delle strutture abilitate alla formazione specialistica in Pediatria*

*Sabato, 15 Giugno 1996*

Presidenti: **GELSOMINI S.** (Macerata)

**RICCI T.** (Fano)

Moderatore: **ASSUMMA M.** (Roma)

**COMUNICAZIONI**

*Attualità in Gastroenterologia*

**GOBIO CASALI L.** (Mantova)

*Allergia e intolleranza alimentare ad espressione gastroenterologica: protocollo diagnostico terapeutico*

**ISOLAURI E.** (Tampere)

*Lactobacilli in the treatment of gastrointestinal disorders in children*

Discussione

**LETTURA MAGISTRALE**

**VULLO C.** (Ferrara)

*Il Pediatra e l'adolescente*

Cofee-break

Presidenti: **PERLETTI L.** (Melegnano)

**POTOTSCHINIG C.** (Busto Arsizio)

Moderatore: **MENGARDA G.** (Bolzano)

**TAVOLA ROTONDA**

*La vaccinazione nei bambini con patologie*

**AMBROSIONI G.** (Bologna)

**RONDINI G.** (Pavia)

**TANCREDI F.** (Napoli)

**ZIINO L.** (Palermo)

Discussione

**COMUNICAZIONI**

**CHIUSURA DEI LAVORI**



## 1<sup>a</sup> SESSIONE - 1st SESSION

Presidenti: Suzuki Y.,  
Cosmi E.

Coordinatori: Bucci G.,  
Durand P.



## PERINATAL MEDICINE: STATE OF THE ART IN THE WORLD

ERMELANDO V. COSMI

*2nd Institute of Gynecology and Obstetrics  
University "La Sapienza", Rome*

Perinatal Medicine embraces, perhaps, the broadest spectrum of scientific specialities, not only in the field of clinical medicine (where, for example, obstetrician, neonatologist, pediatrician, anesthesiologist, internist, neurologist, psychologist and other, function as a single unit; and this unit is in effect, the perinatologist)- but also within the basic scientific principles where, for example, the goals and productivity of the geneticist, immunologist, biotechnologist, pathologist and bioengineer are firmly interwoven and interdependent. The common goal of the perinatologist is to unravel the many mysteries of the fetus and his maternal environment, and to get to know the processes that determine and permit normal birth and independent survival of the neonate. To use an obvious, but appropriate, analogy we may consider Perinatology a new-born itself having successfully completed a relatively short period of gestation under the care of a rather small number of dedicated and imaginative scientists, and is now looking forward to a full and fruitful life.

The notable advance of Perinatal Medicine has been promoted, for the most part, by the fact that the fetus in situ is no longer inaccessible to the eyes and instruments of the inquisitive perinatologist. In the animal laboratory, the fetus has been approached directly; he may be fitted with a number of monitoring and testing devices, and maintained in situ for hours or days, as its physiological activity is recorded and even challenged. In the clinical laboratory the window on the "sancta sanctorum" of the human fetus has been opened by ultrasounds, amnioscopy, amniocentesis, chorionic villi sampling, cordocentesis, fetoscopy, and recording electrodes on the mother's skin. Furthermore, in utero surgery, including tissue transplantation has been successfully attempted. Thus, the human fetus may be watched, his cardiac and respiratory activity, vis a vis his behavioural state (REM non REM), may be monitored and his status assayed in terms of the physiological parameters, of biochemistry, pharmacology and cell biology.

Several studies have indicated that insults in the earliest stages of life can profoundly affect our health as adults. Intrauterine growth retardation (IUGR) is a significant risk factor for the development of chronic hypertension, diabetes, stroke. Some cases of male infertility have their origin in intrauterine inadvertent exposure to environmental estrogens. The prospect that the quality of life in adulthood may be determined also to the health care delivered during fetal and neonatal life is a daunting one and may have crucial implications for the obstetrician, the neonatologists and the society.

For the newborn infant the approach is more direct; methods of diagnosis and many of the methods of treatment, that were once reserved for the older child and adult, are now used successfully in the delivery room and newborn nursery or intensive care unit.

By virtue of these advances, both in technology and in theoretical science, such

concepts as "fetal therapy", "prophylaxis against neonatal disease", and "neonatal intensive care", have become practical and sometimes routine operations in contemporary Medical Centres. Nevertheless, these approaches may pose several bioethical problems.

The future of Perinatal Medicine portends much greater excitements yet to come. We are rapidly entering an era when our understanding of the fetus and his development, and what we might do to alter his course, hopefully for the better, are becoming practical realities. In an era when assisted reproduction has become a realistic option for infertile couples, the number of pregnancies following such procedures is steadily increasing. These pregnancies are at increased risk of being multiple, and the incidence of hypertension, of prematurity and of diabetes are consequently increased. Among future developments, the improvement in prenatal diagnosis will probably include in a near future the study of fetal cells in the maternal circulation, which coupled with the advances in molecular genetics will allow a completely non-invasive method for the fetal screening of genetic defects. The genetic analysis of single cells is already a reality, such as the study of the DNA of the polar body of the oocyte.

Infusion of drugs via cordocentesis is already a reality, whereas a new approach of delivering drugs and prophylactic treatment to the fetus will progressively include the intraamniotic approach, such as the instillation of supplementary surfactant after inducing fetal breathing movements to immature at risk fetuses in which an imminent delivery is anticipated. Furthermore, new approaches to the surgical treatment of the fetus in utero, actually performed in a minority of cases (such as the L.A.S.E.R. ablation of communicating placental vessels in twin-to-twin transfusion) will be extended to other pathologies.

New technologies are rapidly being introduced in perinatal medicine. The monitoring of labour will probably benefit from pulse oxymetry, inasmuch as validation of the technique will be performed. 3-D US (three dimensional ultrasound) may enter the armamentarium of the perinatologist, with its inherent capability of depicting a 3-D picture of the fetus, allowing unprecedented details of the morphology of fetal organs and structures. The introduction of new technologies, however, requires a careful assessment of the validity and the indications of each individual method. This has suggested the foundation of Groups in the framework of major societies, such as the FIGO Study Group on the Assessment of New Technologies, and the very recent foundation of ISGOT (International Society of Gynecologic, Obstetric and Perinatal Technology) of which the author of the present paper is President and Founder. The latter is a further tangible fact of the growing interest in the development of new techniques, *vis-à-vis*, the evaluation of validity, safety and bioethical implications.

But we cannot be categorical, because much speculation remains and many questions still need to be answered. In addition, the bioethical implications of various forms of treatment require a proper evaluation. Perinatal Medicine, due to its intrinsic nature, involves and continuously generates a host of bioethical issues. Genetic engineering have given the physician the capability to insert new pieces of genetic information inside living organisms, the new techniques of assisted reproduction have created unthinkable possibilities, such as the biopsy of the embryos, but have generated also new roles, such as the spare embryos, the surrogate mother, and the donors of gametes. The issue of the fetus as reservoir of body parts and body products amenable for experimental transplantation poses enormous ethical and moral problems.

Furthermore, one has to consider the problem of extreme prematurity, where viability is of concern, and where intensive care, burden to parents, cost - benefit ratio and quality of life pose special socioeconomic and bioethical problems.

#### **COMMON PERINATAL PROBLEMS AROUND THE YEAR 2,000**

- Preterm births (8% of total) account for 75 % of perinatal deaths
- 85% of neonatal death between 22-37 weeks are associated with preterm infants.
- preterm infants are 40 times more likely to die in the neonatal period than are those with normal birth weights
- hypertension in pregnancy has an incidence of 10-12% in nulliparas and 4-5% in pluriparas
- gestational diabetes affects 3%, while glucose intolerance affects 4-7% of the cases
- one fourth of preterm infants and 84% of the neonates <1,000 g develop apnea of prematurity. In USA one neonate in 400 dies of SIDS without apparent causes
- low birth weight infants <1500 g have 3.2 hospital admissions during the first year of life
- neurodevelopmental handicaps-cerebral palsy, seizure disorders, and mental retardation-are 22 times more common in <1500 g versus 2500 g infants
- RDS affects 10-11% of all preterm neonates of <2,500 g. Mortality is around 30%. In Italy there are 5,000 cases/year and 1,500 deaths
- congenital heart defects have an incidence of 4 to 8 per 1,000 deliveries. 3% per of the neonates have congenital anomalies: in Italy, for example, 18,000 per year

#### *ECONOMIC CONSEQUENCES OF PERINATAL PROBLEMS: AN EXAMPLE: PRETERM DELIVERY*

- Five million hospital days per year in the care of preterm offspring
- Neonatal intensive care cost exceeds \$ 5 billion
- Average cost to graduate a sick infant from the newborn intensive care unit is between \$ 20,000-\$ 100,000 per infant
- Infants weighing <1000 g cost an average of \$ 140,000 per patient
- of very low birth weigh infants (>1500 g) will have to rehospitalizations, for an average of 16 days during the first year
- Cost for special education and long-term care is estimated to be over \$ 100,000 for infants with severe fisical and neurologic handicaps
- Life time custodial care may run as high as \$ 450,000 per child/ the overall cost for the life time care of the patient with a severe handicap is estimated around 1million \$
- Perinatal infection have a great socio-economic impact: perinatal transmission of HIV is a major health problem, considering that an adult with AIDS costs to the health care system more than 200 million Lire per year

## EPIDEMIOLOGY OF CEREBRAL PALSY

ANN JOHNSON

*National Perinatal Epidemiology Unit  
Radcliffe Infirmary, Oxford (England)*

It is very fitting that near the start of a meeting entitled 'Prenatal, perinatal and neonatal neurological damage: preventive and therapeutic approach', we consider together the epidemiology of cerebral palsy. [Slide] Although for almost a hundred years, cerebral palsy was considered to almost always be related to birth events, it is now clear that damage to the developing brain at any point from shortly after conception to well into adulthood, [Slide] can result in a clinical picture which comes under the umbrella term of 'cerebral palsy'. Speakers throughout this meeting will be highlighting the different agents which produced damage, and the time at which they operate.

A definition of cerebral palsy is 'a permanent impairment of voluntary movement or posture presumed to be due to permanent damage to the immature brain'. [Slide] This is a clinical description and the clinical signs reflect neuropathological changes which involve the motor cortex and/or the descending motor pathways as they pass through the posterior limb of the internal capsule, the pons and the medulla. [Slide] The extent of the damage will determine the type of movement disorder, how many limbs are involved, the extent to which added unwanted movement are present, the presence of additional sensory deficit (particularly vision loss) and intellectual deficit. In other words, the clinical picture may vary widely from a child with a mild hemiplegia with a non-fluent gait to a severely disabled child with spastic quadriplegia, low intellectual function and severe vision loss. [Slide] I was pleased therefore to see the term 'cerebral palsies' used on the programme as this is really a group of conditions of different aetiologies and severity.

Now in the next few minutes we are to think about the epidemiology of the cerebral palsies which means we will consider: [Slide]

- (a) the distribution and size of the problem in the population
- (b) what we know about the aetiology or origin of cerebral palsy, and
- (c) the extent to which understanding distribution and aetiology can lead to prevention, control or treatment of the condition.

Although cerebral palsy (CP) is the commonest cause of major motor disability

in the childhood population, it is nevertheless a rare condition occurring in only two per thousand of the live-born population. Hence it is difficult to study the aetiology using a prospective cohort design and much of CP epidemiological research is based on population registers of children with cerebral palsy [Slide]. Such registers need to use multiple sources of ascertainment, be sufficiently large to be able to reliably monitor trends over time in the rate of CP, and to be based on populations defined by geographic boundaries. A good register is a powerful research tool and forms an invaluable framework for aetiological research as well as an important source of information for service planning. I will draw on our own register (Johnson & King 1989) in the Oxford area of England in the next few minutes in highlighting some of the current thinking about CP. [Slide]

### **Birth cohort prevalence**

Cerebral palsy occurs in 2-3/1000 live-births (Oxford Region 2.6/1000 live births, (95 per cent confidence intervals, 2.4-2.8)). This prevalence rate is remarkably similar in populations where it has been measured and the figure has changed little over the last 30 years suggesting that perinatal care which has resulted in a fall of perinatal mortality has not had a major impact on the frequency of CP. [Slide]

### **Relationship to birthweight**

There is a close relationship between cerebral palsy and birthweight. (Figure 1). [Slide] The rate of CP per thousand survivors for babies weighing less than 1500 g at birth is 80 times higher than the rate for babies weighing 3000 g or more. Despite this, over half the children on the register have a birth weight of over 2500 g. A group of particular interest are those with a birthweight of between 1500 g and 2499 g. These babies have a ten-to-twelve-fold risk of CP compared to larger babies, although they rarely give rise to problems in the neonatal period. Babies weighing less than 1000g at birth, a group that concern us a good deal these days, contribute less than 5% to all CP children in the community. (Figure 2) [Slide]

### **Gender and cerebral palsy**

It has been known for many years that boys are at increased risk of cerebral palsy compared to girls (relative risk = 1.3 (95 per cent confidence intervals, 1.1 - 1.5)). [Slide] This is accounted for almost entirely by the particular vulnerability of male babies weighing less than 2500 g. It would be interesting to speculate whether this gender difference is presenting aetiological clues which we are currently failing to recognise.



### Trends over time

Registers which have monitored rates of cerebral palsy in a consistent way over many years have demonstrated recent important changes in birth weight specific rates of cerebral palsy. (Pharoah et al 1990) [Slide] Although the rate of CP among babies weighing more than 2500 g has remained fairly constant in the last thirty years, the rate of CP among babies weighing 1500 to 2499 g rose during the early 1970's and the rate for those weighing less than 1500 g during the early 1980's. These rises occurred in periods when survival rates also increased and it is interesting to speculate whether the rescue of preterm babies using neonatal intensive care has resulted in an increase in the numbers of damaged survivors. This is supported by the observation on our own register that the health districts with the lowest neonatal death rates have the highest cerebral palsy rates. [Slide]

Another trend which is somewhat worrying is the increase in severity of cerebral palsy among pre-term babies in recent years. One crude measure of severity of disability is "inability to walk unaided". Among children with CP who weighed less than 1500 g at birth, the number of CP children who are not walking at age five years is increasing. (Figure 3) [Slide] This same slide also demonstrates the increase in the overall numbers of children with CP over time in the lowest birth weight groups. This is not seen in the larger birth weight groups and so the proportion of CP children who were low birth weight is increasing over time. [Slide] This confirms the impression that more low birth weight CP children are being seen by clinicians.

### Trends in the 1990's

A closer look at trends in the early 1990's suggests although rates of CP among bigger babies may be falling, the low birth weight CP rates are not. [Slide] This is contrary to recent reports from Australia. However it is hoped that the introduction of surfactant in the early 1990's has reduced the frequency of respiratory disease and possibly cerebral haemorrhagic and ischaemic lesions in very small babies and this may be reflected in a fall in cerebral palsy over the next few years.

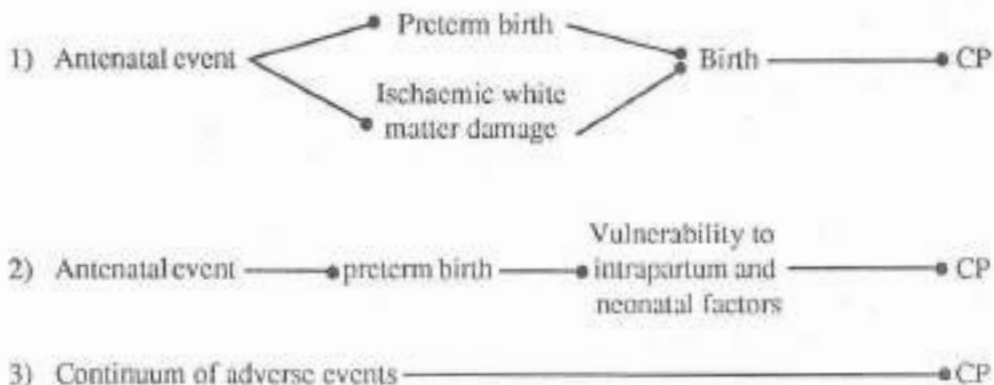
Speculation of this sort about the effect of neonatal interventions on the frequency of cerebral palsy leads me to the second main area of epidemiological study which is to explore the origins of cerebral palsy.

### Aetiology of cerebral palsy

#### (a) *Preterm cerebral palsy*

Although it is likely that the increased risk of CP in preterm babies which was described earlier is related to their particular vulnerability to haemorrhage and ischaemia around and after the time of birth, there has recently been a good deal of speculation about prenatal cerebral damage as the underlying cause of cerebral palsy.

In other words the association of preterm birth and cerebral palsy may have a number of different pathways: [Slide]



(Adapted from Leviton and Paneth 1990)

There have been a number of different ways in which these alternative pathways have been studied. For example, we have examined the brains of babies who died before or shortly after birth and found white matter ischaemic lesions in a quarter of stillbirths and 16 per cent of early neonatal deaths. (Gaffney et al 1994) [Slide] These lesions occur in areas involving motor tracts [Slide] and it is a reasonable assumption that had they survived, the children might have shown the clinical picture of cerebral palsy. Moreover, fetuses with these lesions have a higher frequency of adverse antenatal events than those who do not have the lesions, including intra-uterine growth retardation and oligohydramnios. (Figure 4) [Slide] Interestingly enough, they are also associated with a higher frequency of abnormal cardiotocographs, highlighting the important fact that an abnormal CTG may reflect prenatal damage rather than an acute intrapartum hypoxic event.

Case-control studies have also shown that the mothers of preterm babies who go on to have cerebral palsy have a higher frequency of adverse antenatal events particularly maternal infection and premature rupture of the membranes, than those who do not develop cerebral palsy. (Murphy et al 1995) [Slide] The role of tumour necrosis factor and its effect on cerebral vasculature needs further study. You will have noticed that pre-eclampsia is associated with a reduced risk of cerebral palsy in preterm babies. This is an intriguing finding and may be linked to the observations of Nelson et al (1996) in which babies of mothers who have had magnesium sulphate to treat pre-eclampsia or as a tocolytic, have a reduced risk of cerebral palsy. [Slide] This opens

up an important therapeutic possibility.

The hypothesis that preterm CP is related to adverse prenatal events is not well supported, by ultrasound studies, however. Systematic searching for evidence of established cystic lesions on cerebral ultrasound at or soon after birth, indicating an earlier ischaemic insult, has suggested that this is a relatively infrequent occurrence. [Slide] A systematic search of the early ultrasound findings on a small group of children with cerebral palsy established that none had an established cystic lesion at birth, although 5 of 18 babies had cysts within ten days of birth. (Murphy et al 1996)

So although prenatal factors undoubtedly play a part, it does appear that intrapartum and neonatal factors remain important in the origin of CP in preterm babies. [Slide] The possibility of a continuum of adverse events resulting in an increased vulnerability to hypoxia also seems clinically likely.

*(b) Term cerebral palsy [Slide]*

The same debate occurs around the origin of CP in term babies (that is, the extent to which cerebral palsy originates in the prenatal and intrapartum periods). Unfortunately, we do not have time to review all the evidence that supports the current view that only four to twelve per cent of all term CP is related to adverse intrapartum events, some of which may be preventable [Slide]. Let me just summarise our current thinking on this:

1. [Slide] With increasing use of neuro-imaging techniques and other detailed investigation of cerebral palsy children, including cytogenetics and metabolic studies, more children with a clear prenatal origin to their cerebral palsy are identified.
2. [Slide] Mothers of term CP children have a higher frequency of antenatal complications than mothers of term children without CP - suggesting that prenatal factors are important. (Gaffney et al 1994).
3. [Slide] The currently accepted signs of "birth asphyxia", that is, meconium stained liquor, abnormal fetal heart-rate, low pH on scalp or cord blood, low Apgar scores and neonatal encephalopathy, may all reflect earlier cerebral prenatal damage. These clinical signs have a low specificity for cerebral palsy, that is they are present in many children who are later normal, and a low sensitivity for cerebral palsy, that is many children with later CP do not show these signs.
4. [Slide] It is important to identify those children who have had an acute intrapartum hypoxic event because of the possibilities of offering interventions such as magnesium sulphate to prevent secondary cell damage. This makes prenatal

neurological assessment to identify the fetus who has normal function prior to labour, an important area of research.

### Postnatal cerebral palsy

Only seven per cent of children with cerebral palsy on the register have CP of postnatal origin, that is it arises after the age of 28 days in a baby who previously appeared to have normal brain development [Slide]. There are two important issues here. First, many of these are potentially preventable, including those occurring following meningitis, encephalitis and accidents, and secondly the proportion of postnatal cases in developing countries may well be higher.

So let me summarize where we are in our current thinking about cerebral palsy:

1. Cerebral palsy is a severe disabling disorder of childhood with serious implications for the child, for the family, for those providing health and educational services, and for society.
2. Although preterm babies are at increased risk of CP, most children with cerebral palsy have a normal birth weight.
3. Injury to the developing brain producing a clinical picture of CP can occur at any time during pregnancy, the intrapartum period or the neonatal period or into early childhood.
4. In order to develop preventive strategies we need a clear idea of the risk factors of cerebral palsy and when these occur.
5. Avoidable intrapartum asphyxia is a rare cause of cerebral palsy.
6. Reducing the frequency of risk factors of cerebral palsy in the context of randomised controlled trials can not only provide possible therapies but also shed light on causal pathways.

In 60 per cent of children with cerebral palsy, the origin is unclear. This is a challenge to the paediatricians, to obstetricians, to epidemiologists and to molecular biologists, to name but a few. The collaborative approach that is needed in order to move forward is illustrated by this type of meeting and I would like to thank the organisers for inviting us all here to share our understanding of "prenatal, perinatal and neonatal neurological damage".

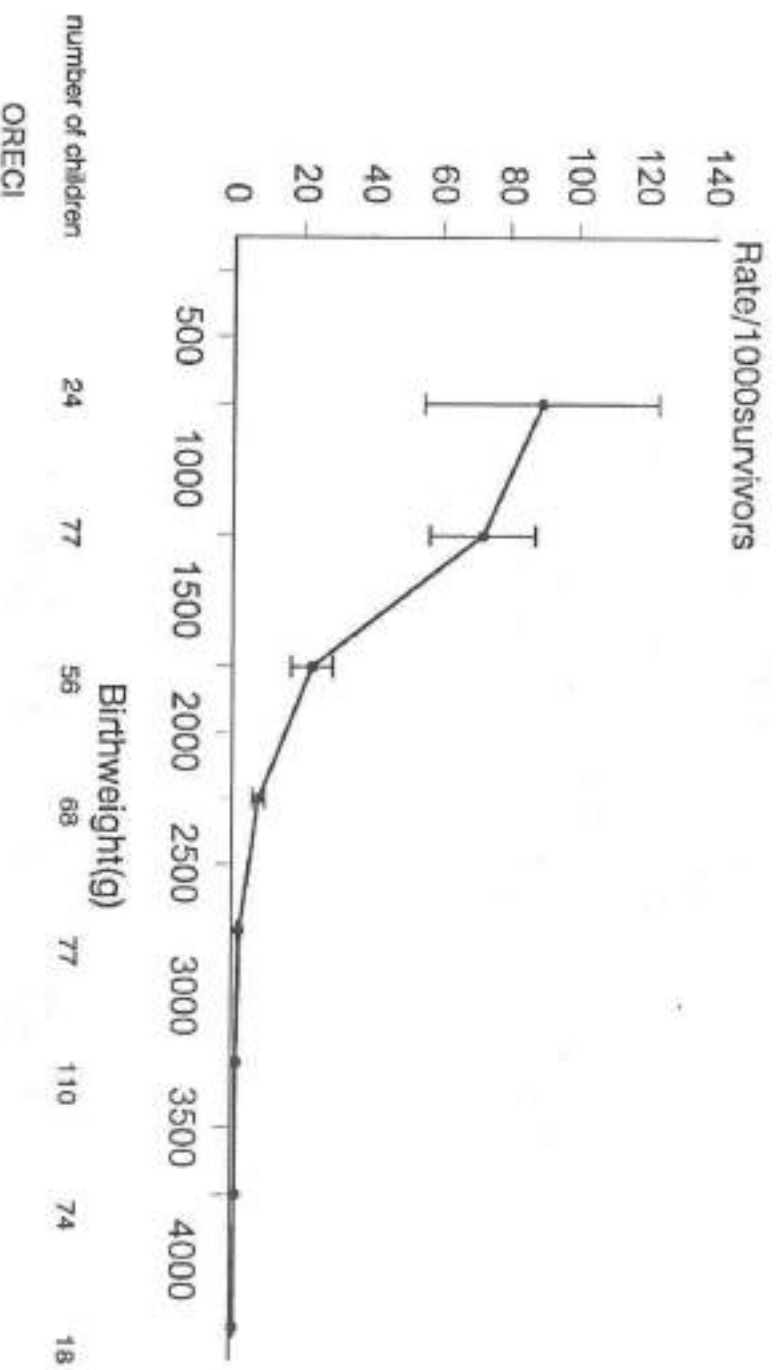
### REFERENCES

- 1 Gaffney G, Squier M, Johnson A, Flavell V, Sellers S. Clinical associations of prenatal ischaemic white matter lesions. *Arch Dis Child* 1994; 70: 101-106
- 2 Gaffney G, Sellers S, Flavell V, Squier M, Johnson A. A case-control study of intrapartum care, cerebral palsy and perinatal death. *BMJ* 1994; 308:743-50

- 3 Johnson A, King R . A regional register of early childhood impairments: a discussion paper. *Commun Med* 1989; 11: 352-63
- 4 Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns: an epidemiologic perspective. *Early Human Develop* 1990; 24: 1-22
- 5 Murphy D, Sellers S, MacKenzie I, Yudkin P, Johnson A. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995; 346: 1449-1454.
- 6 Murphy D, Hope PL, Johnson A. Ultrasound findings and clinical antecedents of cerebral palsy in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1996; 74: F105-F109
- 7 Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulphate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Paediatrics* 1995; 95:263-69
- 8 Pharoah P, Cooke T, Cooke RW, Rosenbloom L. Birthweight specific trends in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1990; 65: 602-06

Fig. 1

## Cerebral Palsy rate/1000survivors by birthweight group among children born 1984-1989



# Children with cerebral palsy

Fig.

Born between 1984-1989 (total = 504)

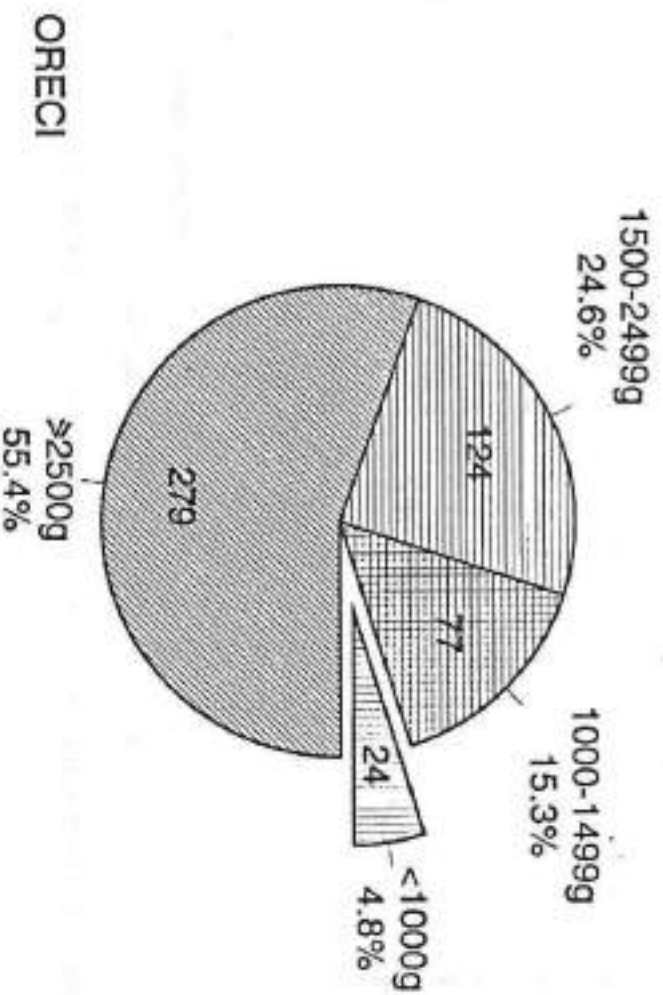
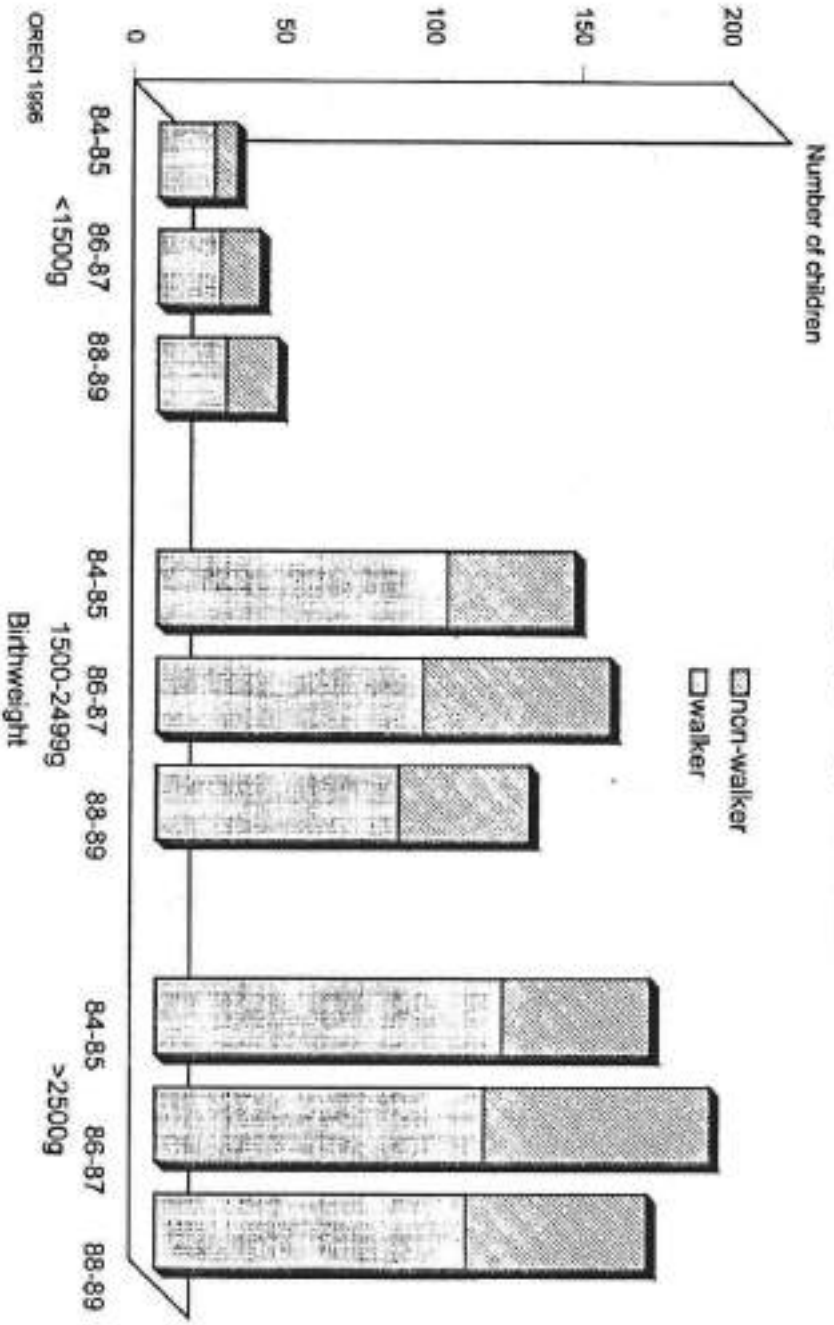




Fig. 3

### Number of CP children who are not walking by age 5 years By birthweight group - by year of birth

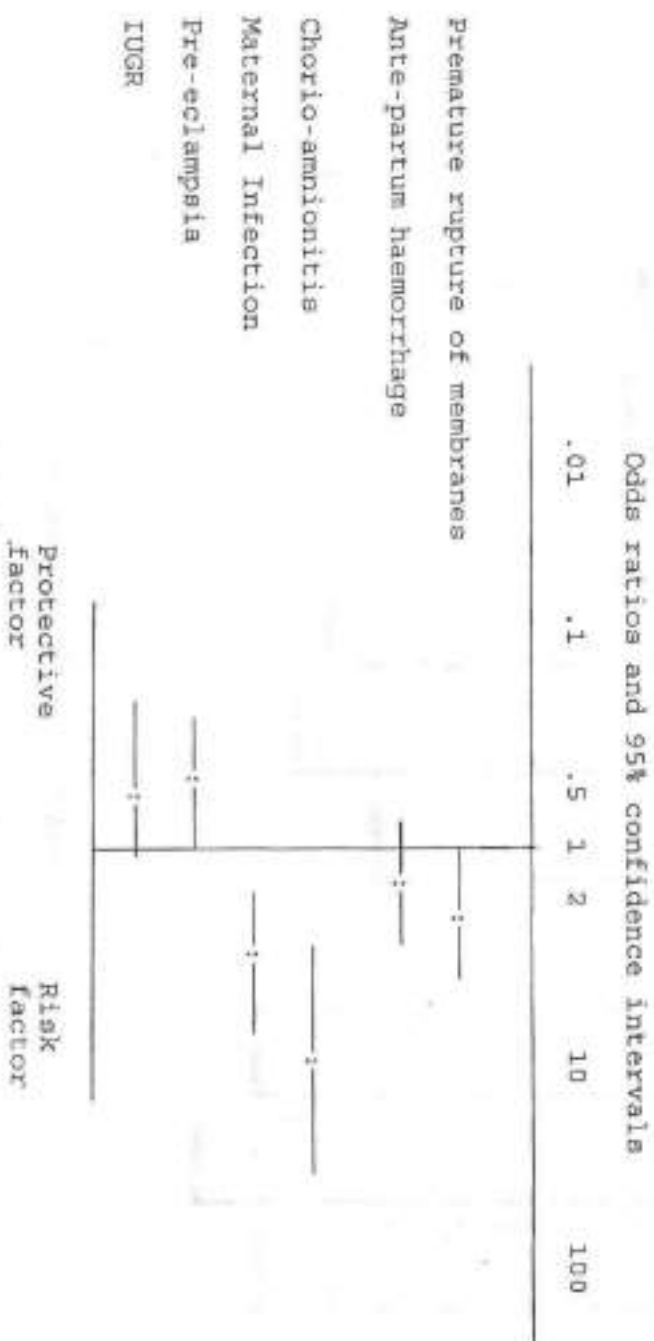


ORECI 1996

Birthweight

Fig. 4

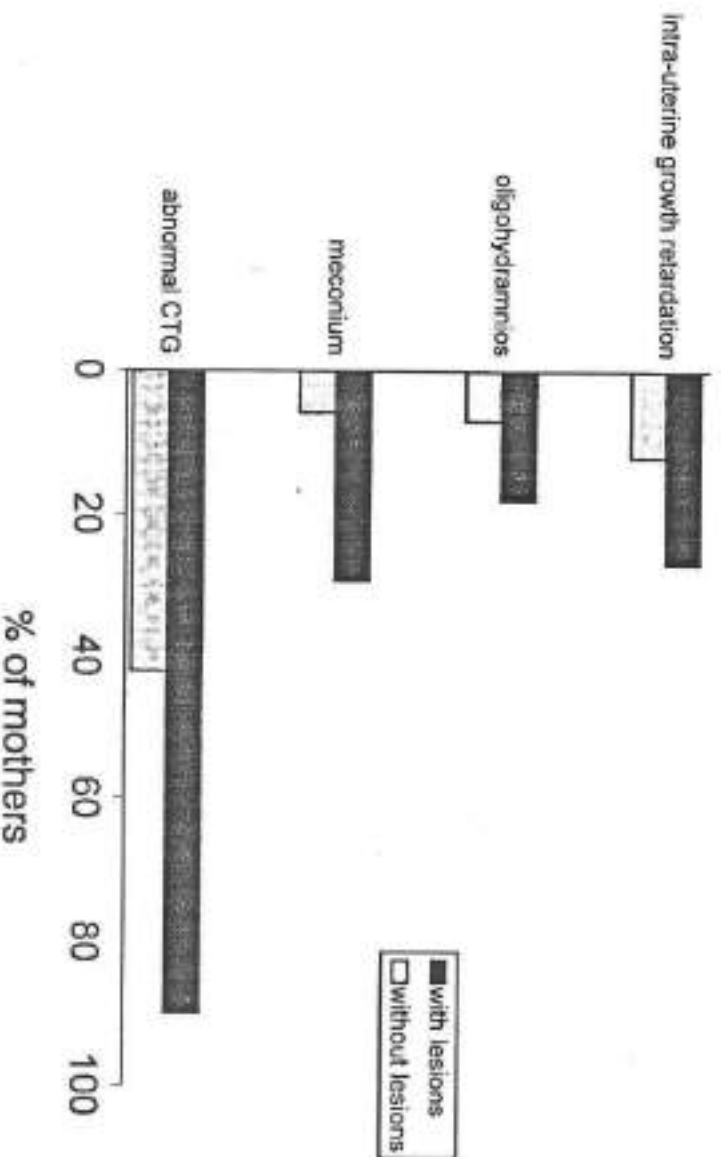
**Antenatal factors and cerebral palsy**



## Prenatal ischaemic lesions

Clinical associations of pre-natal white matter ischaemic lesions

Fig. 5



**THE WHO PROJECT ON "BRAIN DAMAGE IN UTERO":  
MENTAL HEALTH AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATUS  
OF THE UKRAINIAN PRENATALLY IRRADIATED CHILDREN  
AS A RESULT OF THE CHERNOBYL ACCIDENT**

**NYAGU A., LOGANOVSKY K., LOGANOVSKAJA T.,  
AND ANTIPCHUK YE.**

*Scientific Centre for Radiation Medicine  
of Ukrainian Medical Sciences Academy, Kiev*

### **Introduction**

The prenatal exposure to ionizing radiation leading to severe mental disorders was fixed in 20-40th. The first radioneuroembriological surveys concerned the pregnant women receiving radiation therapy for uterine myoma or cancer. Among the teratogenic effects the CNS radiation damage severest forms were described: microcephaly, microphthalmia, hydrocephaly and mental defects (1).

The intrauterine irradiation after Hiroshima and Nagasaki A-bombing consequences study in 50th revealed microcephaly, mongolism and pseudomongolism, physical and mental development retardation in some cases (2-4). It was revealed further that ionizing radiation (IR) most significant injurable effect on developing brain is registered in case of exposure during 8 - 25 gestation weeks. Those effects especially during the most sensitive period - 8 - 15 weeks of intrauterine development are become apparent as severe mental retardation frequency growth, IQ decrease both with school progress, fits occurrence growth and head dimensions decrease. The dosimetry data indicate the dose threshold ranging between 0.12 - 0.23 Gy existence concerning mental retardation development after intrauterine irradiation at gestation terms of 8 - 15 weeks and probably 0.23 - 0.70 Gy towards that of 16 - 25 weeks. Besides that the "dose-effect" dependence is surveyed in exposed in utero at terms of 8 - 15 weeks of gestation concerning IQ decrease (somewhat 30 points per 1 Gy) (5-14). The reports about endogenic mental diseases prevalence growth in exposed in utero survivors are of debatable manner now (15).

The present study aim was the all types of psychologic, psychoneurologic and psychosomatic inclinations revelation among children with prenatal exposure to radiation on the Chernobyl NPP 30-km zone territory and strong radiation control regions of Ukraine with birthdates from April 26, 1986 to February 26, 1987.

## Study subject, methods and study run organization

The nuclear disasters, such as the Chernobyl one, prenatal effectation may alter the child's brain function either as the developing brain organic damage result or that of psychosocial problems the born and growing child is surrounded by. The in utero brain damage problem is considered by WHO as the one of prior one among the Chernobyl disaster medical consequences structure. The methodologic approaches to studies taking into account Japanese experience in that field were elaborated and proposed by WHO experts group.

1021 child (main study group) were fixed as born in terms of April 26, 1986 - February 26, 1987 from mothers resident at the Chernobyl accident moment on contaminated territories (Narodichi region, Ovruch region, Korosten region of Zhitomyr province and Poleskoye region, Ivankov region of Kiev province) or evacuated from estrangement zone.

544 of mentioned above were examined - "experimental" group: 115 (21 %) children and mothers evacuated from towns Pripyat & Chernobyl, 234 (43 %) Narodichi, Ovruch and Korosten regions of Zhitomyr province residents, 195 (36 %) - Poleskoye and Ivankov regions of Kiev province residents. 759 children, mothers and teachers resident in "clean" (with soil radionuclide contamination less than 1 Ci/km<sup>2</sup>) regions (town Kharkov and province) were studied as the control group. 1303 children, their mothers and teachers were examined in total.

The studied cohort separation was held according to National Register of Ukraine data bank and studied regions public health institutions medical records. The less amount of children than was planned (1400 children) stipulated by:

- the high migration level;
- some cases under documents precise evaluation were found to be the wrongly registered ones (mothers were absent in contaminated zones during pregnancy but because of social-economic privileges desirability their children were presented as exposed in utero);
- information absence concerning addresses of mothers who several times changed the residence place.

The representative "experimental" region (Poleskoye of Kiev province) epidemiologic and demographic parameters analysis enabled to conclude that 20% of all the irradiated in utero children of the mentioned region were examined. Taking into account that children separation for study was rather of accidental mode in general, one may conclude with considerable assumption the exposed in utero children representative cohort was examined (16).

All the children involved in study attended the public kindergartens and schools. No officially made psychiatric diagnosis including oligophrenia were present in children irradiated in utero group. The noticed fact is contradictive to official

statistics of Ukrainian Ministry of Public Health (17) according to which the mental diseases prevalence in Ukrainian people during 1985-1990 deviated from 230 to 262 cases per 10,000 pediatric population. I.e. basing on "zero" hypothesis one was right to expect the 12-15 of mental diseases cases revelation by local psychiatric service among 544 children irradiated in utero. One is not to exclude that mental pathology diagnosis absence in medical records is connected with mental disorders criteria narrowing last times in Ukraine both with socially conditioned avoidance of psychiatric diseases. No data concerning died children from described group were found.

No valuable differences between main study and control groups in sex and prenatal development terms at moment of the Chernobyl disaster were revealed. That enabled the divided groups serve the study aim gaining.

The IR effect on surveyed cohort estimation was held basing on official data concerning <sup>137</sup>Cs territories soil radioactive contamination density. The external  $\gamma$ -irradiation doses on fetus were reconstructed with the Monte-Carlo method in 48 studied children evacuated from town Pripjat. The average individual doses on fetus consisted  $0.007 \pm 0.002$  Sv and not exceeded 0.013 Sv. At the same time the individual thyroid exposure doses in children irradiated during second and third pregnancy trimesters ranged from 0.10-1.20 Sv. The thyroid gland functional status with thyroid hormones blood serum content assay was held in those 48 children.

The group of children born from mothers evacuated from the Chernobyl exclusion zone experienced the highest radiation effect risk during cerebrogenesis period. At present those children are at maximum concentrated in towns of Kiev and Slavutich.

The child non-verbal intellect assay was held with the "Draw-a-Man" test and the "Raven Coloured Matrices". The "Draw-a-Man" is the psychometric methodology enabling child non-verbal intellect quantitative estimation performing. Both with that this methodology is not enough objective for non-verbal IQ determination and rather more serves teacher as child readiness for school attending original indicator (18). The "Raven Coloured Matrices" are constructive praxis quantitative determination as the child non-verbal intellect pert (19).

The child verbal intellect was estimated with the "British Picture Vocabulary Scale - BPVS" test. It enables the verbal intellect quantitative estimation making (20).

The IQ=70 is the border between low norm and mild mental retardation according to ICD-10 criteria (21).

The three described methodologies were performed by children. The emotional-behavior disorders estimation was held by means of Rutter scale A(2), filled in by parents. Besides that the Rutter scale B(2) was applied with filling in by the teacher, that includes the same parameters as the previous one increasing the respective data confidentiality (22,23).

The general health questionnaire (GHQ-28) was used for mothers mental health

estimation. It reflected mothers mental adaptation level, anxiety and depression levels, that of somatic disorders both with social dysfunctions. Parents verbal intellect test (the Vechsler test Vocabulary subtest) was applicated aiming evaluation of mothers understanding of separate words further being able to describe her child.

The demographic map to show the parents was applicated also both with studied person data general card (SPDGC).

Important that work with children was held in field conditions not always equal from day to day and often not in correspondence with standard parameters.

Despite the standards absence concerning native population the available British and German standardized parameters were applicated for psychological testing results analysis. The native standards absence certainly do decrease the personal estimation precision. But the foreign standards using enables children intellectual development estimation substantial error avoidance with age and sex not taking into account both with children groups comparison and interdifferences fixing.

The studied children Data Base creation was held according to WHO requirements in Microsoft World medium with Microsoft Access & Microsoft Excel software facilities application.

The Data Bases were passed to Byelorussian Medical Technologies Center (headed by G.N.Chernikov) that is WHO IPHECA coordination center where the obtained results statistical analysis was held (concerning Ukraine, Byelarus and Russia). In united for Ukraine, Byelarus and Russia Data Base computing procedure the statistic graphic holding STATGRAPHICS PLUS 7.1 was applicated.

Besides that we performed the original statistical analysis in Data Base structure (dbf-formates) by means of standard applied statistic software SYSTAT-type. The statistic computing was held in hierarchical sequence of soluted task complexity level. Initially the separate parameters differences were estimated with parametric and non-parametric criteria between main study and control groups. The non-parametric criterion  $\chi^2$  was applicated for qualitative (clinical) parameters. The intergroup differences confidentiality was estimated with Fisher tables. The quantitative parameters differences estimation was held with variation analysis. The arithmetical means and severa<sup>l</sup> inclinations were calculated in groups. The differences confidentiality was revealed according to Student criteria and probability integral (24-27).

The parameters values confidentiality different between main study group and control one were subjected to correlative and regressive analysis with factors effecting the child's mental health (personal fatal and thyroid irradiation doses, residence territory soil contamination level, terms of gestation on April 26, 1986, mother's education level etc.). Finally the children mental health parameters and the Chernobyl disaster main pathogenic effections interrelations character and relations closeness data were received (28).

The brain functional status estimation was held by means of Computer



electroencephalography (CEEG) with 19-channel brain biopotentials analyzer "Rista" ("Rhythm" Co., town Taganrog, Russia) and BERG-FOURIE Analyzer of O.T.E. Biomedica (Italy).

The BERG-FOURIE Analyzer application in prenatally irradiated children examination was based on its technical parameters of brain electric activity spectrum fast part more precise study (29,30). The four electrodes were bipolarly located on forehead-crown zones (F3-P3 & F4-P4). Analysis interspaces consisted 8 seconds and 60 seconds in BERG regime. Spectrum power pseudothreedimensional graphs and spectrum histograms with frequency response of 0.5-32.0 Hz were analyzed.

The 19-channel brain biopotentials map-creator "Rista" enabled to run the EEG visual, spectral and periodometrical analysis. Brain spontaneous electric activity registration was held monopolarly with referent electrodes on lobes of the ears. Scalp electrodes were placed according to "10-20" International System.

The neurophysiologic studies were held in Neurology Department laboratory of Scientific Centre for Radiation Medicine during 1995. The CEEG was registered in child passive awaking status with open and closed eyes both with that of 3-minute hyperventilation with closed eyes. 30 children of "experimental" group were examined (their mothers were evacuated from the Chernobyl exclusion zone) both with 25 clinically healthy children of the same age resident in Kiev (control group). All the examined were right-handers.

Brain spontaneous electric activity estimation and interpretation was held basing on Zhirmunskaja Algorithm (31) both with pediatric EEG classic manuals (32,33).

The following CEEG parameters were subjected to mathematical computing: EEG main ranges in all the electrodes spectrum power and dominating frequency, power index and main frequency responses amplitude in hemispheres, and asymmetry indices.

Intergroup differences were studied basing on variation analysis. Differences confidentiality was estimated with Student's Criteria. Differences in sex and cerebrogenesis period at April 26, 1986 were studied in analysis process. The pathopsychologic parameters neurophysiologic parallels were studied basing on correlation analysis. Statistics was run in electronic tables Excel 4.0 in Microsoft Windows 3.11 medium.

## Results

The screening clinical analysis results indicate psychoneurologic and somatic pathology presence in 2/3 children from "experimental" group. The digestive system and upper respiratory tract disorders are dominating both with minimal cerebral dysfunction, neurosis-like conditions, autonomous nervous system dystony and



thyroid disorders.

No cases of severe mental retardation were revealed among examined children irradiated prenatally. At the same time the neurosis-like conditions are registered in majority of them with leading astheno-vegetative syndrome on both minimal cerebral dysfunction and intercurrent somatic pathology background.

Neurosis-like conditions more frequently (63%) were present in evacuated children. The thyroid functional status inclinations role is surveyed in their formation.

The emotion-behavioral disorders in affective instability form, social estrangement and aggressivity appeared to be the neurosislike conditions characteristic psychopathologic manifestations in children irradiated in utero. The mentioned symptoms triad is considered among schizophrenia high risk criteria although is not pathognomonic for (34). Besides that three cases of child autism were revealed.

The psychologic studies integrated results among the "experimental" and control groups are presented in Table 1.

*The verbal intellect estimation* (Fig.1). As the held in children verbal intellect studies result by means of the "British Picture Vocabulary Scale" the average standardized IQ parameters were received among the "experimental" and control groups. Both occurred to be almost equal:  $92 \pm 2.0$  and  $93 \pm 2.1$  respectively. The distribution study revealed that 61 (11.34%) child of the "experimental" and 66 (8.87%) of the control groups have IQ lower than 70. Despite the higher occurrence of cases with verbal IQ < 70 in the "experimental" group compared to that in control one, those differences were only the approaching ones to statistically confidential ( $p > 0.05$ ).

*The non-verbal intellect estimation* (Fig.1). The non-verbal intellect was studied with the "Draw-A-Man" test and that indicated the average standardized values in the "experimental" group confidential lowering compared to control one:  $105 \pm 2.6$  and  $114 \pm 2.2$  respectively ( $p < 0.05$ ). Besides that IQ < 70 was revealed in 11 (2.01%) children from the "experimental" group with that in only 8 (1.06%) cases from the control one i.e. difference in nearly two times occurs but with no confidentiality here.

The non-verbal intellect was estimated in children also with the "Raven Coloured Matrices" screening methodology. The medium percentile values according to the Raven Coloured Progressive Matrices in children from the "experimental" and control groups were almost equal:  $47.3 \pm 2.9$  and  $48.9 \pm 3.1$  respectively. But the distribution study indicated the IQ < 70 presence in 59 (10.95%) children from the "experimental" group and 92 (12.12%) that from the control one, i.e. non-verbal intellect retardation was less present in the children irradiated in utero, despite non-confidentiality of described differences.

The verbal and non-verbal intellect lowering in mental retardation structure of the "experimental" and control groups of the children is presented in Fig.2. The verbal

IQ decrease domination in prenatally exposed children is noticeable here.

The IQ integral decrease calculation was held occurring to two algorithms (Fig.3):

A) IQ lower than 70 synchronic lowering according to the Raven's and British Picture Vocabulary Scale tests.

B) IQ lower than 70 lowering according to any two tests:

1) the Raven's and British Picture Vocabulary Scale;

2) the Raven's and "Draw-A-Man";

3) the British Picture Vocabulary Scale and "Draw-A-Man".

Basing on the algorithm "A" the IQ<70 was revealed in 19 (3.49%) children from the "experimental" group and 8 (1.05%) of control one. According to the algorithm "B" - in 23 (4.34%) and 16 (2.10%) respectively (Fig.3). According to both ways the differences between the "experimental" and control groups occurred to be statistically confident ( $p<0.05$ ) i.e. the IQ<70 is present more often in the prenatally exposed children than that in the control.

Those intellectual coefficient values are characterized following the IDC-10 as the intellectual retardation mild level, occurring more than in two times more often in the "experimental" group compared to the control. With non-verbal intellect level decrease domination in the control and verbal type in the "experimental", that may reflect the brain left hemisphere dysfunction in the prenatally exposed children.

Note that mental retardation prevalence medium values for Kharkov province pediatric population according to the Ukrainian MPH in 1986-1993 consisted 0.6% (53.3 - 62.4 per 10,000 children) and 0.65% for whole Ukraine (58.8 - 70.1 per 10,000 children). That is significantly lower than values revealed by authors. That may indicate the applied diagnostic methodologies high sensitivity from one side and mental disorders and in particular mental retardation low prevalence in population from the other one.

*Emotional and behavior disorders estimation in children* (Fig.4). The Rutter methodologies for child mental status parents and teachers estimation were applied in study run. The emotional or behavior disorders were surveyed in 152 (41.76%) from 364 children irradiated in utero and 214 (28.69%) from 746 children - "clean" zones residents as the study results following the Rutter parents' scale A(2).

The mainly emotional disorders were revealed in 61 (40.13%), behavior ones - in 57 (37.5%) and non-differentiated emotion-behavior disorders in 34 (22.37%) children from mentioned 157 (41.76%) of the "experimental" group.

Among 214 children resident in "clean" territories mainly emotional disorders were revealed in 66 (30.84%) of them, behavior ones - in 96 (44.86%) and non-differentiated emotion-behavior - in 52 (24.3%) cases.

According to the Rutter scale B(2) studies the emotional, behavior or non-differentiated disorders were registered in 137 (34.86%) from 393 prenatally irradiated

children. Mainly emotional disorders were revealed in 43 (31.39%) children, behavior - in 75 (54.74%) and non-differentiated emotion-behavior ones in 19 (13.87%) cases.

The 691 child examination in the "clean" zones indicated the emotional-behavior or non-differentiated disorders presence in 269 (38.93%) cases, mainly emotional ones - in 96 (35.69%) children and the non-differentiated emotional-behavior disorders - in 46 (17.1%) of them.

Thus the number of children with emotion-behavior disorders following parents' estimations occurred to be higher than that following teachers' estimations in the "experimental" group and vice versa - in control group the number of children with emotion-behavior disorders was higher according to teachers' estimations than that to parents' ones.

*Mothers' intellectual level estimation* (Fig.5). Vechsler test verbal subtest application indicated that parents intellectual level is higher in the "experimental" group than in the control one:  $33.6 \pm 0.6$  and  $43.6 \pm 0.5$  "dump" ranks respectively ( $p < 0.05$ ). Probably the shorted duration ( $p < 0.05$ ) of mothers education in the "experimental" group -  $12.3 \pm 0.3$  year is of matter here compared to  $13.3 \pm 0.3$  years in mothers of control group. The mentioned subtest application was of most problem in all the examination procedure because of motivation absence in parents both with their attention high exhaustibility.

*Mothers' mental health estimation* (Fig.5). According to the general health questionnaire GHQ-28 application results the mental health in parents from the "experimental" group was rather ( $p < 0.01$ ) worse than that in the control:  $24.26 \pm 0.4$  and  $20.73 \pm 0.5$  ranks respectively (following scale 0-1-2-3 estimation criteria). In parents from the first group the neurosis-like and affective disorders were dominant in psychopathologic manifestations structure. At the same time mainly the asthenic and neurotic disorders were revealed in the parents - "clean" territories residents.

*Studied person data general card (SPDGC) and demographic questionnaire.* The SPDGC clinical analysis indicate the more severe and often occurring psychoneurologic and somatic pathology presence in children from the "experimental" group than that in the control one. No confidential differences were present among antropometry values (newborn weight and height) between separated groups. The tendency ( $p > 0.05$ ) towards lower weight and height in the "experimental" group was noticed. The higher amount of intranatal complications ( $p < 0.05$ ) was surveyed with older age of parents in the mentioned group compared to that in the control.

In the prenatally irradiated children mental health parameters correlations analysis the following features were fixed (Fig.6). The "Draw-A-Man" test IQ is closely connected with IQ of the British Picture Vocabulary Scale (correlation ratio  $\eta = 0.8$ ), and the kid verbal intellect corresponding to mother education level ( $\eta = 0.765$ ) and IQ of the Raven Coloured Matrices ( $\eta = 0.684$ ). The intellectual and emotional-behavior disorders severity connection to intranatal complications both with mother

mental health worsening was revealed in children exposed in utero ( $p < 0.01$ ).

The data analysis revealed the confidential connection presence between intellectual development worsening and IR effectation according to  $^{137}\text{Cs}$  territory soil contamination level criteria. The radiation factor contribution consists 29%.

The terms of prenatal development at the Chernobyl accident moment and the Draw-A-Man standard estimation dependence presence is fixed for the age of 7-8 years old under the correlation ratio  $\eta = 0.85$ . The more was gestational age at the moment of April 26, 1986, the higher picture quality occurred. That dependence mode is parabolic, approximation error is 7.9%. Not to be excluded the IR pathogenic effectation at early ontogenic periods.

In groups of children born from women pregnant during town Pripjat evacuation the hypothyroidism, nodular goiter, thyroid tissue fibrosis and sclerosis were revealed. In hormonal data analysis depending on in utero thyroid exposure individual doses the confidential ( $p < 0.01$ ) and moderate ( $r = 0.5-0.6$ ) unidirectional dependence "dose-effect" was revealed: the TSH level grows with thyroid exposure dose increase with 0.30 Sv threshold (Fig. 7). Taking into account the free  $T_4$  serum content levels the presented data given basis to conclude the direct dependence presence of hypothyroidism development risk level on prenatal thyroid exposure dose with threshold of 0.30 Sv.

The correlations analysis revealed the emotion-behavior disorders (registered following the Rutter scale A(2) increase with prenatal thyroid exposure dose growth. The received connection is perfectly approximated with parabolic dependence ( $p < 0.05$ ). Besides that the non-verbal intellect estimated with the "Draw-A-Man" test is worse ( $p < 0.05$ ) in children with prenatal thyroid exposure doses over 0.30 Sv than that in those with less than 0.30 Sv. The mental disorders registration, including mental retardation, in case of thyroid disorders are known (35,36). Thus it seems to be possible to connect the revealed intellectual and emotional disorders in prenatally irradiated children with thyroid radioinduced pathology.

Basing on *EEG visual analysis* the children from the "experimental" group differed from the control one (both with literature norm) with epileptiform activity presence (in 8 cases - 26.7%) in form of "peak" or "polypeak-wave" complexes in fronto-temporal zones more frequent of left hemispheres and/or paroxysmal rhythmic bilateral oscillations in form of acute  $\delta$ -waves;  $\delta$ - and  $\beta_1$ - activity dominance with  $\alpha$ - and  $\theta$ -rhythmic decrease both with high number of interhemispherical asymmetries in combination with paroxysmal activity.

The *CEEG results* in the prenatally irradiated children compared to the control group of clinically healthy kids are presented in Fig. 8. Following spectrum analysis results the children from the "experimental" group have the  $\delta$ -range diffusely higher spectrum power, that lower of  $\theta$ -range especially in left fronto-temporal regio, diffusely lower  $\alpha$ -range power both with  $\beta_1$ -range higher, especially in left fronto-temporal regio. The  $\theta$ -range lower frequency is registered here in these children

especially in left temporal regio under  $\alpha$ - and  $\beta_1$ -ranges higher frequency in brain dorsal zones.

According to the children exposed in utero periodometric analysis data they are peculiar with  $\delta$ - and  $\beta_1$ -ranges higher indexes in left hemisphere with  $\alpha$ -activity more low index and amplitude. The right hemisphere  $\theta$ -range index and amplitude in this group occurred to be lower ones, and that of  $\beta_1$ -range - higher than in the control group.

As the analysis revealed the  $\delta$ -range higher spectrum power especially in central electrode  $C_3$  of left hemisphere,  $\theta$ -range lower spectrum power, a bit higher  $\alpha$ -range power in brain dorsal zones with  $\beta_1$ -range power and index diffuse increase presence in the children irradiated in utero with the most critical gestation age (8-15 weeks of prenatal development) at the moment of April 26, 1986, compared to all the rest "experimental" group and control group members.

Besides that the intranatal complications effect on brain neurophysiology parameters 7-8 years later was revealed. The intranatal pathology leads to right hemisphere slow rhythmic spectrum power increase ( $r=0.23-0.47$ ) and  $\alpha$ -range decrease ( $r=-0.49-0.57$ ) in right hemisphere dorsal zones. At the same time the left hemisphere but not the right one disorders were most characteristic for the children exposed in utero.

The correlation analysis indicated that non-verbal intellect estimated with the Raven Coloured Matrices and the "Draw-A-Man" test is reversibly proportional to the  $\delta$ -range spectrum power ( $r=-0.49$ ) of brain dorsal-central zones and proportional to spectrum power of  $\theta$ - ( $r=0.32$ ),  $\alpha$ - ( $r=0.23$ ) and  $\beta_1$ - ( $r=0.35$ ) ranges from right hemisphere dorsal zones. At the same time verbal intellect estimated with the picture vocabulary scale is reversibly proportional to  $\theta$ -range spectrum power ( $r=-0.37$ ) from dorsal-central brain zones and proportional to  $\theta$ -range ( $r=0.34$ ) from left hemisphere dorsal regio.

Thus it seems to be possible to connect the revealed verbal intellect decrease domination in prenatally irradiated children to the left-hemispherical dysfunction.

On the held analysis basis the following EEG-patterns were divided for the in utero exposed to radiation children (Table 2). As presented in Table 2 the brain normal electric activity variants were present in children from the "experimental" group confidentially rare than that in the control one.

The slow disorganized (with  $\delta$ -activity domination) pattern is characterized with disorganized activity of moderate or high amplitude with mainly  $\delta$ -range slow activity domination and nonregular  $\alpha$ -activity. The eyes-opening reaction is weakened or absent, hyperventilation leads to bilateral paroxysmal activity arise. Present pattern in proprial physiology basis has the stem reticular formation, dorsal hypothalamus and nucleus caudatus activity decrease. The afferental effections to cortex are dominant here from the frontal hypothalamus side which activity is intensified due to release from non-specific system parts slowing influence.



The disorganized pattern with paroxysmal activity is similar in general with the described above, but has the high-amplitude oscillations of "peak" or "polypeak-wave" complexes, acute  $\theta$  and  $\delta$ -waves. The eyes-opening reaction is weakened or absent, hyperventilation leads to bilateral paroxysmal activity increase. The present syndrome formation mechanism is consistent in both specific and associative thalamic nuclei irritation, brain stem reticular formation and dorsal hypothalamus activity depression with frontal hypothalamus and nucleus caudatus remain in steady status. The brain convulsive readiness is increased in present pattern (31).

Both described pathologic EEG types were present confidentially more often in children irradiated in utero than in control group, that obviously reflects the developing brain functional-structural organization disorders in these children.

The BERG-FOURIE analysis application enabled to study more precisely the interhemispherical asymmetries in children. The mentioned studies revealed the  $\beta$ -activity spectral power confidential domination with dominant frequencies of 20-23 Hz lateralized to left hemisphere in children irradiated prenatally in comparison with the healthy kids from the control group.

We divided four types of brain interhemispherical biopotentials distribution (Table 2). The symmetric pattern was characterized with  $\alpha$ -activity some depression over the left, dominant hemisphere in combination with  $\delta$ -rhythmic slight domination in left frontal regio. The asymmetry index here not exceeded 5%. Present pattern characteristic for the normally developing children is confidentially rare registered in children irradiated in utero (all the involved in study were the right-handers).

The right-hemispherical dysfunction consisted in slow and/or epileptiformal rhythmic lateralisation into the right fronto-crown-temporal regio. Although present type of interhemispherical asymmetries was registered more often in children from the "experimental" group the differences were not confidential.

The divided by authors cross-like asymmetry type consists in slow rhythmic migration into the fronto-temporal regio of one and crown-temporal of other hemisphere. No confidential differences were present between groups divided concerning described asymmetry type.

The left-hemispherical type of disorders was characterized by slow, quick and/or epileptiformal rhythmic migration into the fronto-temporal regio with  $\alpha$ -activity noticeable depression in left hemisphere. That type confidentially more often present among in utero exposed children reflects the limbic-reticular complex dysfunction and left hemisphere hyperactivation.

They believe the left-hemispherical EEG-pattern reflects the brain dysfunction being in schizophrenic spectrum disorders basis and considered by some authors as the schizophrenia biological marker. At the same time the right-hemispherical dysfunction is characteristic for the affective disorders (37-40). The left-hemispherical disorders

domination revealed in the children irradiated prenatally adjusts with published by us earlier data concerning left hemisphere domination in persons exposed to IR effecton after the Chernobyl disaster (41).

Thus the psychophysiologic studies indicate the limbico-reticular structures dysfunction mainly of left, dominant hemisphere presence in children irradiated in utero. The registered changes reflects the brain functional-structure development disorders and are based on the Chernobyl disaster factors complex prenatal and postnatal effecton where the IR effecton on developing brain is not to be excluded.

## Conclusions

1. The mental retardation of mild severity prevalence confidential increase is registered both with borderline emotional-behavior disorders in the children exposed to radiation in utero and their parents mental health worsening in comparison with the control group.

2. Children born in women evacuated from the Chernobyl exclusion zone are the most critical group for prenatal irradiation especially with  $^{131}\text{I}$ . They are the most adequate group for in utero irradiation effects study both with comparison to Japanese studies results.

3. In mental disorders pathogenesis among the children exposed in utero after the Chernobyl disaster the non-radiation factors effecton both with radioinduced thyroid pathology role is fixed.

4. The psychophysiologic studies results indicate the limbic-reticular structures dysfunction mainly in left (dominant) hemisphere in the children exposed in utero. That dysfunction reflects the functional and structural cerebral disorders based on the Chernobyl disaster factors complex prenatal and postnatal effecton where the developing brain irradiation effects are not to be excluded.

5. The WHO Pilot Project "Brain Damage in Utero" results in IPHECA borders prove the studied problem actuality. The started studies continuation jointly with Japanese colleagues is considered to be of extreme significance now. The international long-term monitoring organization for these children is of outstanding importance for the science and clinical practice. The endogenic mental diseases risk study in children irradiated in utero presents the particular scientific interest.

## Summary

In order to study the effects of ionizing radiation as well as non-radiation factors in the genesis of mental retardation and another psychoneurological disorders with brain damage in utero as a result of the Chernobyl disaster there were examined 544 children, who were born from April 26th, 1986 to February 26th 1987 at the

radioactively contaminated regions of the Ukraine, their mothers and teachers. The control were 759 children of the same age, their mothers and teachers living at the radioecological "clear" regions (Kharkov and Kharkov Region). We used the standard psychometric and demographic questionnaires for children, their parents and teachers proposed by the WHO experts; computerized EEG; mathematic modeling. It has been established a significant increase of mild mental retardation and borderline emotional and behavioral disorders prevalence in the prenatally irradiated children as well as their parents' mental health deterioration in comparison with the control. Neurophysiological results testify to the dysfunction of limbic-reticular structures predominantly in the left (dominating) hemisphere in the children irradiated in-utero. This dysfunction reflects the functional and structural cerebral disorders caused by the prenatal and postnatal influence of the Chernobyl disaster aftermath factors where it is possible to suppose the effect of ionizing radiation on the developing brain. It has been established an influence of both non-radiation factors and radiation thyroid dysfunction on the pathogenesis of mental disorders in the children irradiated in-utero following the Chernobyl disaster.

#### BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

1. Davydov, B.I. & Ushakov, I.B. Ionizing radiation and brain: behavior and structural-functional patterns. Science & Technical Outcomes. Radiation Biology, Vol.8. Moscow, VINITI, 1987.
2. Plummer, G. Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. Paediatrics. 10: 687-692 (1952).
3. Yamazaki, J.N. et al. Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. Am. J. Dis. Child. 7: 448-459 (1954).
4. Miller, R.W. & Mulvihill, J.H. Small head size after atomic irradiation Teratology. 14: 355-358 (1956).
5. Schull, W.J. & Otake, M. Neurological deficit among the survivors exposed in utero to the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: a reassessment and new directions. Radiation Risks to the Developing Nervous System, Neuberberg, 1985. Stuttgart, New York, Gustav Fischer Verlag: 399-419 (1986).
6. Otake, M. ET AL. Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: a comparison of the T65 DR and DS86 dosimetry systems. RERF TR, 1987.
7. Yamazaki, J. & Schull, W.J. Perinatal loss and neurological abnormalities among children of the atomic bomb Nagasaki and Hiroshima revisited, 1949 to 1989. JAMA. 5 (264): 605-609 (1990).
8. Shull, W.J. ET AL. Radiation related damage to the human brain. Low Dose Radiation; Biological Basis of Risk Assessment (Eds.: K.F.Baverstok, J.W.



- Stather). London, Taylor & Francis: 28-41 (1989).
9. Otake, M. et AL. Prenatal exposure to atomic radiation and brain damage. *Cong. Anom.* 29: 309-320 (1989).
  10. Dunn, K. et AL. Prenatal exposure to ionizing radiation and subsequent development of seizures. *Am. J. Epidemiol.* 1 (131): 114-123 (1990).
  11. Schull, W.J. & Otake, M. Future studies of the prenatally exposed survivors. *J. Radiat. Res. -Supplement*:385-393 (1991).
  12. Otake, M. ET AL. Brain damage among the prenatally exposed. *J. Radiat. Res.-Supplement*: 249-264 (1991).
  13. Otake, M. & Schull, W.J. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 2 (63): 255-270 (1993).
  14. Otake, M. et AL. A longitudinal study of growth and development of stature among prenatally exposed atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 134: 94-101 (1993).
  15. Imamura, Y. etAL. Lifetime prevalence of schizophrenia of people prenatally exposed to A-bomb radiation in Nagasaki. *International Conference on the Mental Health Consequences of the Chernobyl Disaster: Current State and Future Prospects: Abstracts, Kiev*: 314-315 (1995).
  16. Bendat, J.S. & Piersol, A.G. *Random data: analysis and measurement procedures.* New-York, Wiley Interscience, 1971.
  17. *Psychiatric aid to population of Ukraine.-Kiev: MPH of Ukraine, 1991.*
  18. Harris, D. *Children's drawing as measures of intellectual maturity.* New-York, Harcourt, Bract, and Word, 1963.
  19. Raven, J. *Coloured progressive matrices (Sets A, AB, B).* London, Lewis & Co, 1986.
  20. Dunn, L.M. & Dunn, L.M. *British picture vocabulary scale.* -London: NFER Nelson, 1982. -245 p.
  21. *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders.* Geneva, WHO, 1992.
  22. McGee, F. et al. The Rutter scale for completion by teachers: factor structure and relationships with cognitive abilities and family adversity of New Zeland children. *J. Child. Psychol. Psychiat.* 5 (26): 727-739 (1985).
  23. Venables, P. et al. Factor structure of the Rutter children's behaviors questionnaire in primary school population in a developing country. *J. Child. Psychol. Psychiat.* 2 (24): 213-222 (1983).
  24. Kuzma, J.W. *Basic Statistics for the Health Sciences.* Palo Alto, Mayfield Publish., 1984.
  25. Hays, W.L. *Statistics.* New-York, Holt, Rinehart and Winston, 1981..
  26. Martin, J.M. et AL. Long range medical follow-up and updating of computerised records. *Meth. Inform. Med.* 1 (19): 23-28 (1980).

27. Gubler, E.V. Computing analysis methods and pathologic processes recognition. Leningrad, Medicine Press, 1978.
28. Misyuk, N.S. et AL. Correlation - regressive analysis in clinical medicine. Moscow, Medicine Press, 1975.
29. Zenkov, L.R. & Ronkin, M.A. Nervous diseases functional diagnostics. Moscow, Medicine Press, 1991..
30. Sciaretta, G. & Erculiani, P. Introduction to EEG spectral analysis. Firenze-Italy, O.T.E. Biomedica SpA., 1977.
31. Zhirmunskaya, E.A. Clinical electroencephalography. Moscow, MAYBE, 1991.
32. Farber, D.A. & Alferova, V.V. Electroencephatography in children and adolescents. Moscow, Pyedagogica Press, 1972.
33. Niedermeyer, E. & Lopes da Silva, F. Electroencephalography. Basic principles, clinical application and related fields. Baltimore-Munich, Urban & Schwarzenberg, 1982.
34. van Engeland, Ch. Children with schizophrenia risk. Social and clinical psychiatry. 2: 6-17 (1992).
35. Hetzel, B.S. Iodine deficiency and fetal brain damage, The New England Journal of Medicine. 26 (331): 1770-1771 (1994).
36. Xue-Yi, C. et AL. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. The New England Journal of Medicine. 26 (331): 1739-1744 (1994).
37. Flor-Henry, P. Lateralized temporal-limbic dysfunction and psychopathology. Ann. NY. Acad. Sci. 280: 777-795 (1976).
38. Flor-Henry, P. Cerebral basis of psychopathology. Boston, John Wright, PSG Inc., 1983.
39. Gruzellie, J.H. & Hammond, N. Schizophrenia: A dominant hemisphere temporal-limbic disorder? Res. Comm. Psychol. Psychiatr. Behav. 1 (1): 33-72 (1976).
40. ur, R.E. Left hemisphere dysfunction and left hemisphere overactivation in schizophrenia. J. Abnor. Psycho. 2 (87): 226-238 (1978).
41. Loganovsky, K.N. Ionizing radiation effecton on human brain informational processes. International Conference on the Mental Health Consequences of the Chernobyl Disaster: Current State and Future Prospects: Abstracts, Kiev: 52-53 (1995).

PARAMETERS CHARACTERISTIC FOR CHILDREN' AND MOTHERS' MENTAL HEALTH

Groups	Number of children with mental retardation IQ<70						Number of children with emotional, behavioral and somatiformational disorders		Mothers' mental health	
	Non-verbal Intellect (Draw-A-Man)	Verbal Intellect (BPPVS)	Non-verbal Intellect (Raven Coloured Matrices)	General IQ decrease (A)*	General IQ decrease (B)**	Rutter scale A(7)	Rutter scale B(7)	GHQ 28	IQ	
*Experimental, n=544	11 (2,06 %) n=535	61 (11,34 %) n=538	58 (10,95 %) n=539	19 (3,49 %) n=544	21 (3,91 %) n=544	152 (41,76 %) n=364	137 (34,89 %) n=393	24,26±0,4 n=382	33,6±0,6 n=377	
$\chi^2$ or Student's t	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,05	
Control, n=739	8 (1,06 %) n=755	66 (8,97 %) n=744	92 (12,12 %) n=759	8 (1,05 %) n=759	16 (2,10 %) n=759	214 (28,69 %) n=746	269 (36,53 %) n=891	20,73±0,5 n=639	43,6±0,5 n=750	

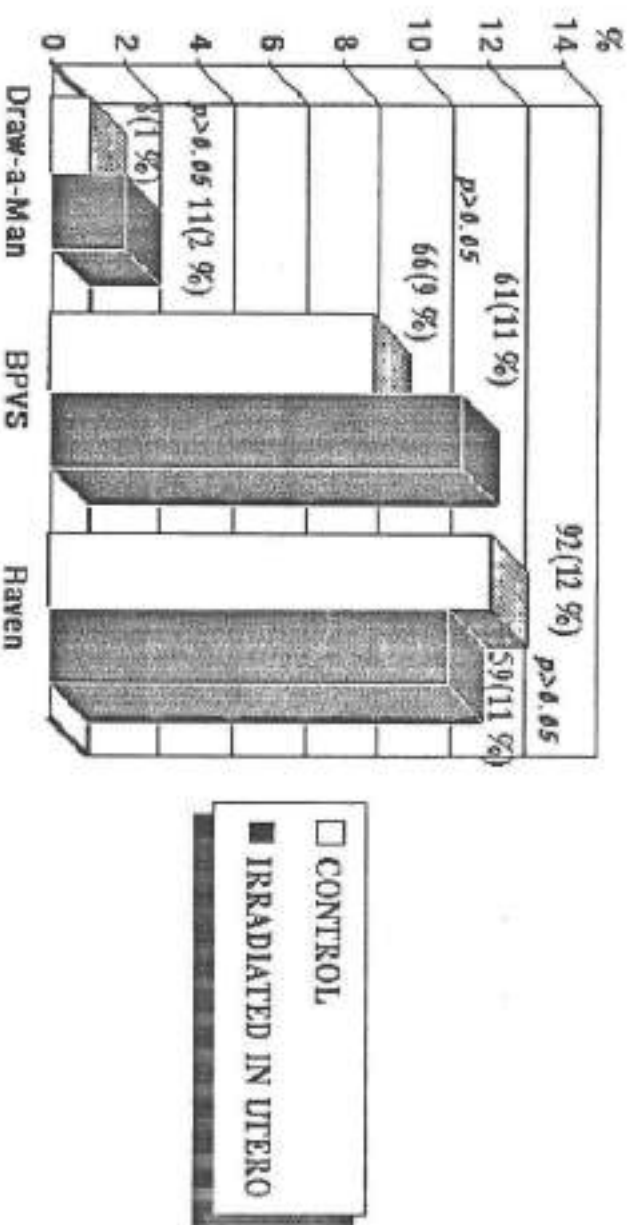
Notes: (A)\* - IQ<70 according to the Raven Coloured Matrices and BPPVS  
(B)\*\* - IQ<70 by any two intellectual tests

Table 2

## BRAIN BIOELECTRICAL ACTIVITY PATTERNS

EEG pattern	Children irradiated in utero n=30	p $\chi^2$	Control n=25
<i>Age norm:</i>			
Disorganized with predominance of $\alpha$ -activity	5(16 %)	<0,05	12(48 %)
Hipersynchronous	3(10 %)	>0,05	8(32 %)
<i>Abnormal:</i>			
Disorganized slow	14(46 %)	<0,05	4(16 %)
Disorganized with paroxysmal activity	8(28 %)	<0,05	1(4 %)
<i>Laterality:</i>			
Left hemispherical	12(40 %)	<0,05	3(12 %)
Cross	6(20 %)	>0,05	1(4 %)
Right hemispherical	8(26 %)	>0,05	5(20 %)
Symmetrical	4(14 %)	<0,01	16(64 %)

CASES WITH IQ<70 IN THE "EXPERIMENTAL" (n=544) AND CONTROL (n=759) GROUPS



Nonverbal IQ by the "Draw-a-Man" and Raven's Coloured Progressive Matrices  
 Verbal IQ by the British Picture Vocabulary Scale (BPVS)

Fig.1

## CHARACTER OF INTELLECT IMPAIRMENT IN THE "EXPERIMENTAL" AND CONTROL GROUPS

Control group (Khar'kov and Khar'kov Region)  
 $n=759$



"Experimental" group (irradiated in utero)  
 $n=544$

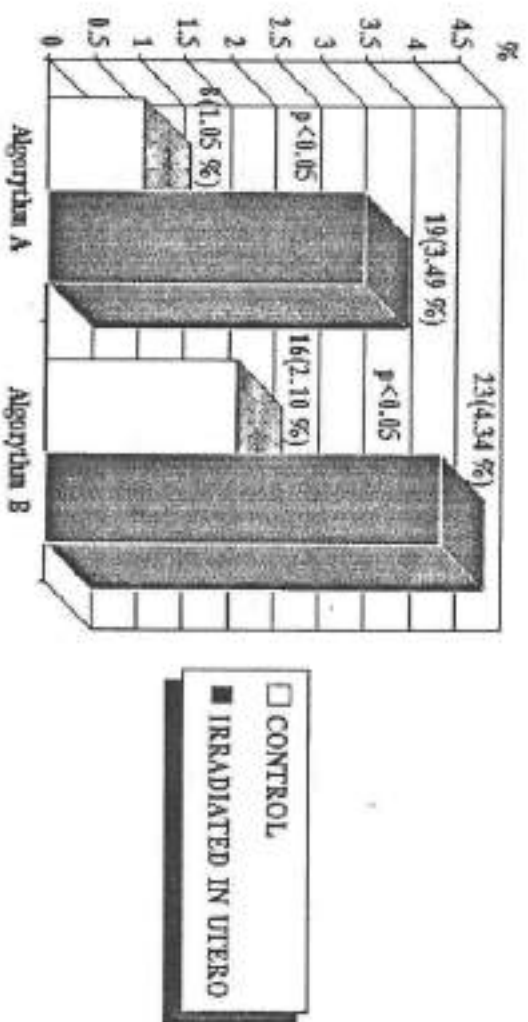


Verbal IQ has been assessed by the British Picture Vocabulary Scale

Nonverbal IQ has been assessed by the Raven's Coloured Progressive Matrices

Fig. 2

CASES WITH INTEGRAL IQ<70 IN THE "EXPERIMENTAL" (n=544) AND CONTROL (n=759) GROUPS



Algorithm A - IQ<70 by both the Raven's Coloured Progressive Matrices and British Picture Vocabulary Scale  
 Algorithm B - IQ<70 by anyone two intellectual tests

Fig. 3

EMOTIONAL, BEHAVIORAL, AND NONDIFFERENTIATED DISORDERS IN CHILDREN OF THE  
 "EXPERIMENTAL" (n=544) AND CONTROL (n=759) GROUPS

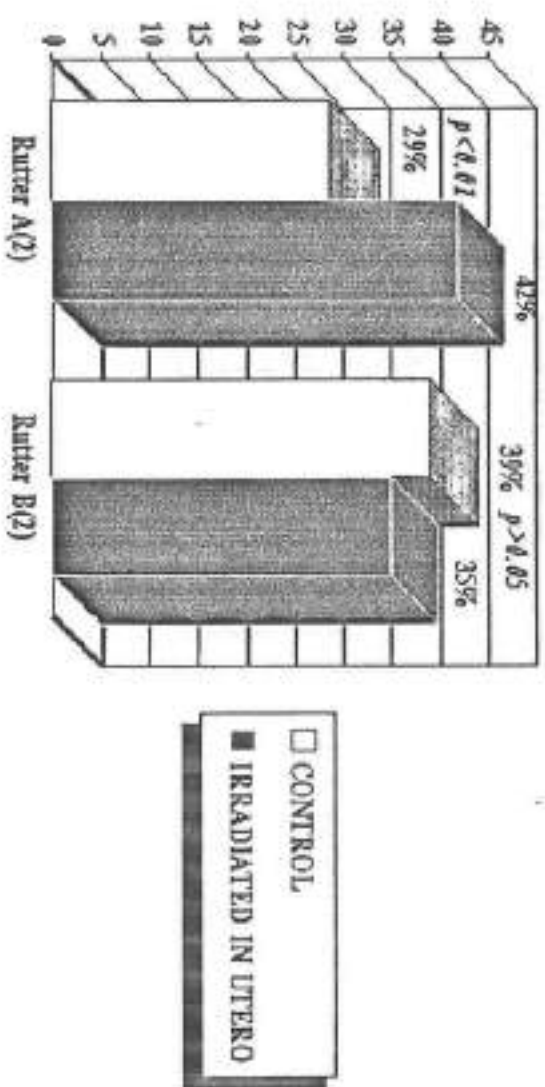
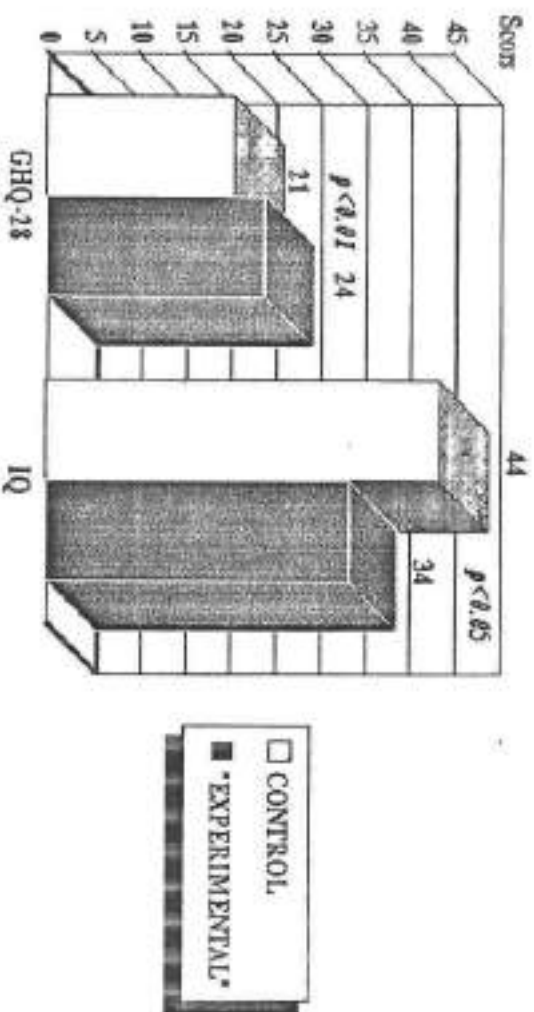


Fig. 4



MOTHERS' MENTAL HEALTH IN THE "EXPERIMENTAL" (n=544) AND CONTROL (n=759) GROUPS



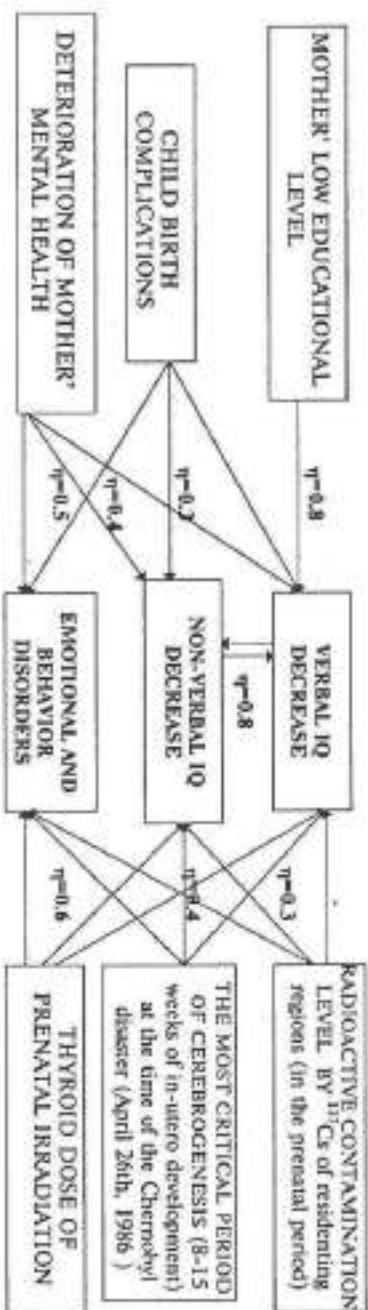
General Health Questionnaire - 28  
Verbal subtest of the Wechsler's test

Fig. 5

## MENTAL HEALTH DETERIORATED FACTORS IN THE PRENATALLY IRRADIATED CHILDREN

### NON-RADIATION FACTORS

### RADIATION FACTORS



$r$  - coefficient of correlation relationships

↓ - significant ( $p < 0.05$ ) influence of the factor on mental health deterioration of the in-utero irradiated children

Fig. 6

THE DEPENDENCE BETWEEN THYREOTROPIC HORMONE (TTH) LEVEL AND THYROID DOSE  
OF PRENATAL IRRADIATION

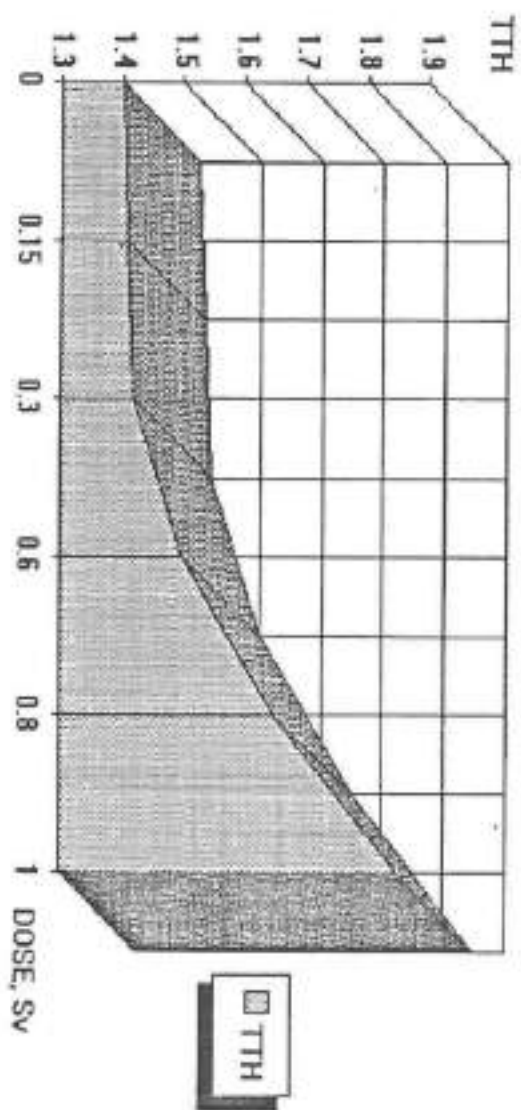


Fig. 7

EKG SPECTRAL POWER (%) IN THE "EXPERIMENTAL" (n=30) AND CONTROL (n=25) GROUPS

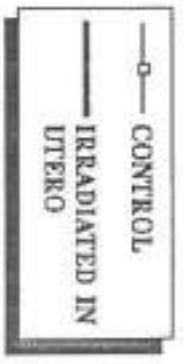
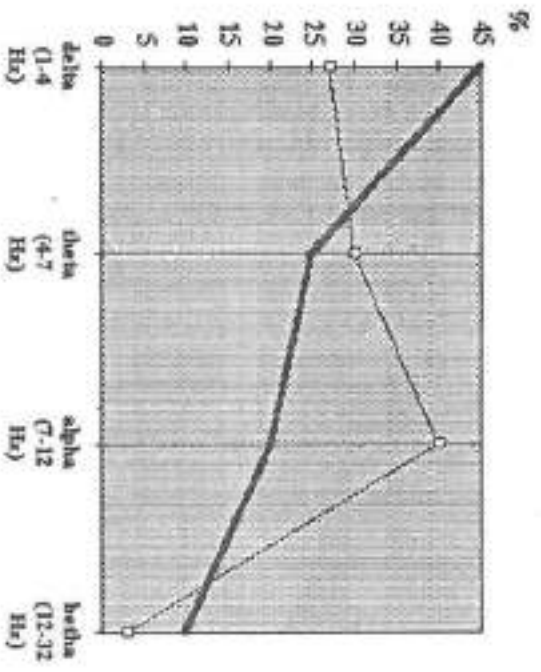


Fig. 8

# HEREDITARY METABOLIC DISEASES AFFECTING THE NERVOUS SYSTEM: UPTADE ON DIAGNOSIS AND THERAPY

YOSHIYUKI SUZUKI, M.D.

*The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science  
Tokyo - Japan*

## Introduction

Recent advances of biochemical and molecular genetic approaches disclosed a new aspect in the study of genetic metabolic diseases in children. At present more than 6600 genetic diseases are registered in the McKusick's catalog (1). Many of them result in clinical (phenotypic) expressions involving the nervous system, and child neurologists have been trying to elucidate the pathogenesis of individual diseases in order to develop new diagnostic and therapeutic methods.

Biochemical technology has contributed to the research of hereditary metabolic diseases. Among many new analytical methods, the chromatographic technique was found to be a useful tool for analysis of biological samples from many patients with various genetic diseases. It revealed their etiology and pathogenesis, and has been used for clinical diagnosis in hospital laboratories. After the stage of biochemical analysis, the basic metabolic abnormality was elucidated by enzymological analysis, and revealed a large number of enzyme deficiency disorders.

Then, more insight has become possible after introduction of molecular genetic techniques for clinical and basic medical research during the past two decades. Deoxyribonucleic acid (DNA) is a bioorganic compound controlling and regulating all biological phenomena connected to the cellular function of all creatures. Since its tridimensional structure was proposed by Watson and Crick in 1953, various analytical methods have been devised and contributed to the progress of basic science and its application to medical practice.

## Principle of Molecular Genetics and Gene Analysis

The target of molecular genetics is the gene and its expression product, the protein. A gene is a functional unit of the DNA sequence, and its information is first transcribed to ribonucleic acid (RNA). After transcription, some parts (introns) of the synthesized RNA is spliced out to form the mature form (messenger RNA; mRNA) consisting only of exons, which is directly translated to a peptide (protein). The newly synthesized peptide is subjected further to post-translational modification by partial digestion and glycosylation, to produce a mature and functional protein. Simultaneously

or subsequently, the protein molecule is translocated to a pre-determined intracellular region (or organelle) to exhibit its specific function(s) in the cell.

Several revolutionary discoveries and technical developments had been made in molecular genetics before we physicians got access to this fascinating technology: discovery of restriction enzyme to cut DNA sequences at a specific site (2); development of the recombinant DNA procedure using DNA ligase (3, 4); and discovery of reverse transcriptase to synthesize DNA from mRNA in the direction reverse to that naturally occurring in the cell (5, 6). Further clinical application was made possible only after development of another new technique which is an enzymatic method to produce multiple copies of defined DNA fragments using *Taq* polymerase: polymerase chain reaction (PCR) (7).

The nucleotides (DNA or RNA), extracted directly from human cells or amplified from small amounts of samples, are digested with restriction enzymes, electrophoresed and detected nonspecifically by fluorescence dyes, or specifically by hybridization with radiolabeled or dye-labeled probes with definite sequence structures. These screening methods are generally called Southern blotting for DNA and Northern blotting for RNA. The final diagnosis of a mutant gene is established by direct sequencing and detection of abnormal structure of the gene (8, 9).

### **Linkage Analysis and Functional Cloning**

Classical genetic analysis started with an observation of a phenotypic (clinical) marker as physiological polymorphism or as a genetic disease. Then its origin (or pathogenesis) was searched for morphologically and biochemically, a structural or functional abnormality of the gene product (protein) was discovered, and finally the mutant gene was identified.

However, the structure of the gene is not always uniform in a population. There are genetic variations at many loci on chromosomes without significant effects on the function of the gene. This variation (restriction fragment length polymorphism; RFLP) can be detected using specific DNA probes in this region, and a gene adjacent to this locus is transmitted together to an individual to his offsprings (genetic linkage). It is therefore possible to know the presence or absence of a mutant gene in family members of the patient with a certain disease (linkage analysis). Furthermore, cloning of the gene associated with this disease has become possible without information about the function of the gene product (functional cloning). With a gene at hand, we start looking for the function of its product (protein) and the pathogenesis of the disease.

### **Molecular Genetic Analysis of Hereditary Metabolic Diseases**

These new analytical methods are applied to the diagnosis of genetic diseases. DNA has been the main target of analysis for gene diagnosis, but RNA is sometimes an important source of information on genetic mutations; a single base substitution at

an intron-exon junction may cause skipping of an exon, producing a small-size mRNA and protein molecules. The first screening procedures are Southern and Northern blottings which may be able to detect gross abnormalities of DNA fragments or mRNAs. Another new method is a structural screening using single-strand conformational polymorphism (SSCP). This approach can demonstrate the DNA sequence comprising a mutation site by an alteration of electrophoretic migration.

However, direct DNA sequence analysis is necessary to confirm diagnosis of the patient. Various types of mutations are found in a single disease: single base substitutions, deletions or insertions. Once the site of mutation has been confirmed in a proband, genotype diagnosis of other family members can be achieved by analysis of that particular region of the gene.

We can use genetic linkage analysis as described above, using polymorphic probes presenting RFLPs, for detection of a mutant gene on a particular chromosome, without information of its structure, precise location, or physiological function, in genetic diseases of unknown etiology.

#### **Clinical Manifestations of Genetic $\beta$ -Galactosidase Deficiency**

We have studied genetic  $\beta$ -galactosidase deficiency disorders as a representative model of neurogenetic diseases in children. The gene coding for this enzyme is located on the short arm of chromosome 3, and expresses a lysosomal enzyme that catalyzes hydrolysis of various complex carbohydrates comprising the  $\beta$ -galactosidic linkage at the terminal end of the carbohydrate chain in the molecule. Allelic mutations of the gene coding for  $\beta$ -galactosidase results in two clinically distinct diseases: a group of neurological diseases ( $G_{MI}$ -gangliosidosis) and a systemic bone disease (Morquio B disease) (10).

$G_{MI}$ -gangliosidosis occurs in infancy with severe and generalized neurosomatic manifestations (infantile form), in late infancy or childhood with rather nonspecific neurological manifestations and less prominent skeletal dysplasia (late infantile or juvenile form), or in young adults with slowly progressive dystonia and mild vertebral dysplasia (adult or chronic form). The pathogenesis of this clinical variation is not known. The residual enzyme activity is correlated to the age of onset, and the degree of substrate storage is correlated to the severity of clinical manifestations.

$\beta$ -Galactosidase deficiency is expressed also as another rare disease with generalized skeletal dysplasia: Morquio B disease. The nervous system is not involved in this clinical form, although vertebral deformity may cause compression of the spinal cord or peripheral nerves in some cases.

#### **Phenotype-Genotype Correlation in Genetic $\beta$ -Galactosidase Deficiency**

The mutations of the  $\beta$ -galactosidase gene confirmed till present are summarized in Table 1. Most of them are single base substitutions. Duplications or insertions have

been recorded in some cases. All unrelated infantile  $G_{M1}$ -gangliosidosis patients had mutations that expressed proteins with complete loss of catalytic activity. A common mutation has been reported from Italy in this clinical form (R482H). On the other hand, some cases with late-onset or atypical clinical manifestations showed various common mutations: I51T for Japanese patients with adult  $G_{M1}$ -gangliosidosis, R201C for Japanese patients with juvenile  $G_{M1}$ -gangliosidosis, and W273L for Caucasian patients with Morquio B disease. They expressed significant amounts of residual enzyme activity in human fibroblasts. The gene product from each of them showed different intracellular transport and turnover, when the mutant genes were transfected in human fibroblasts (11).

Originally,  $G_{M1}$ -gangliosidosis and Morquio B disease were described as separate diseases, but these molecular data confirmed that they are the results of allelic mutations of the same gene. We therefore proposed to designate this disease group as " $\beta$ -galactosidosis" (10, 12). The clinical and biochemical-genetic data are summarized in Table 2. We do not know why different mutations of the same gene result in completely different clinical manifestations, such as neurological disease and systemic bone disease.

### Gene Diagnosis of Hereditary Metabolic Disease

The term gene diagnosis is used in two different ways. The diagnosis of a proband case needs careful and time-consuming procedures to identify a specific mutation (structural abnormality) causing dysfunction of the protein expressed by the mutant gene. Usually it cannot be used for routine clinical diagnosis except for screening of known mutations. Diagnostic procedures for detection of heterozygous carriers in the same family are easier and less complicated. We can use various techniques in accordance with characteristics of the mutant gene.

Direct sequencing of the mutant gene itself is nowadays technically possible for the diagnosis of a proband case with  $\beta$ -galactosidase deficiency. However, we need time and labor, and therefore some simple and convenient methods have been developed for detection of known mutations. We most often use "restriction analysis" if a mutation causes generation or elimination of a sequence recognized by a specific restriction enzyme. We prepare mRNA from the patient, convert it to cDNA with reverse transcriptase ("reverse transcription"), and amplify the product by the PCR technique. After digestion with a restriction enzyme, the sample is subjected to electrophoresis, and the pattern of nucleotide digests is examined. This procedure is simple, and the result is clear and reliable.

In Table 3, the patterns of the PCR product after restriction enzyme digestion are summarized for known common mutations of the  $\beta$ -galactosidase gene. The size is variable depending on the design of the probes for PCR amplification, but the resulting



pattern is always the same.

### **Trinucleotide Repeats in Neurogenetic Diseases**

Trinucleotide repeat expansion has been recently recognized as a new cause of neurogenetic disease. To date nine diseases have been reported with this unique type gene mutations (Table 4). Most of them are X-linked or autosomal dominant diseases, and a mutation in one of the alleles (a pair of genes) is expressed directly as a clinical disease. However, Friedreich ataxia, an autosomal recessive disease, was found to be caused by homozygous triplet expansion of the gene.

These changes of tandem repeats (microsatellites) are easily detected by Southern blot analysis for confirmation of diagnosis and for prediction of phenotypic expression in the near future.

### **Biochemical Diagnosis and Gene Diagnosis**

Gene analysis is a new technique for diagnosis of genetic diseases, and is used for routine analysis in many countries. However, we need careful selection of the methods for analysis.

In general, conventional biochemical analysis detects a functional defect of a specific molecule, such as enzyme deficiency, regardless of the structure of the mutant gene. All patients can be easily diagnosed if the activity of an enzyme is lost in cells or body fluids. On the other hand, gene diagnosis is based on structural changes of a gene, which are heterogenous in individual diseases even if the gene product (protein) shows the same functional abnormality. The mutation in one patient cannot always be applied to the other patients.

For diagnosis of heterozygous carriers, however, gene analysis gives a clear result after the gene mutation has been established for the proband in a family, using simple screening techniques like restriction analysis as described above. In autosomal recessive disorders, heterozygous carriers do not show clinical signs or symptoms, and the substrate of the deficient enzyme does not accumulate in cells or tissues. Enzyme assays did not always give clear-cut results either.

Proteins are expressed not always in all tissues; many of them are expressed in limited tissues, such as liver, bone, or the nervous system. Under these circumstances, biochemical analysis (protein analysis) using clinical samples is not possible. Analysis of the gene is possible using any nuclear cells that contain DNA. This is a particular advantage when we approach the diseases of the central nervous system.

### **Therapeutic Trials of Hereditary Metabolic Diseases**

Diet therapy for some genetic disorders is now well established, such as phenylketonuria, maple syrup urine disease, and other amino acid and carbohydrate disorders, although the basic biochemical defect is not corrected.

More direct correction of metabolic abnormality was achieved by enzyme replacement therapy for a lysosomal storage disease, Gaucher disease (25). In principle, the enzyme glucocerebrosidase was purified from human placenta, and the molecule was modified so that it can be targeted to macrophages with storage material in liver and other tissues. At present more than 1000 patients with type 1 disease have been successfully treated with a commercially available enzyme preparation. However, the problem remains again for diseases of the central nervous system also in this particular therapeutic regimen. Accordingly, many efforts have been made to target missing proteins or genes till present, but any significant clinical success has not yet been reported.

We need animal models for preclinical studies to develop a new treatment strategy toward genetic neurological diseases. In this connection, we recently succeeded in producing a new model for GM1-gangliosidosis in mice after disruption of the  $\beta$ -galactosidase gene. The animals homozygous for this mutant gene showed progressively degenerative manifestations of the nervous system. We are now trying to solve problems that are inherent in gene therapy of genetic neurological diseases. I hope a new therapeutic method will be developed in the near future.

### Conclusion

Molecular genetics is a new field of scientific research, and its clinical application is currently being expanded. Detection of mutant genes is specific and sensitive, but this approach cannot replace all conventional biochemical analysis for clinical approach to genetic diseases. We need more effort to establish simple methods for clinical diagnosis and treatment of a large number of hereditary metabolic diseases involving the nervous system.

### Acknowledgments

The data presented in this paper were produced at the Department of Clinical Genetics, the Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. I thank my colleagues for their contributions to molecular analysis of lysosomal diseases. This work was supported by grants from the Ministry of Education, Science and Culture of Japan, the Ministry of Health and Welfare of Japan, Uehara Memorial Foundation, Mitsubishi Foundation, and Yamanouchi Foundation for Research on Metabolic Disorders.

### REFERENCES

1. McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. A catalog of human genes and genetic disorders, 11th ed, Johns Hopkins Univ Press, Baltimore, 1994.
2. Smith H.O., Wilcox K.W.: A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. I. Purification and general properties. *J Mol Biol.* 51: 379-391, 1970.

3. Jackson D., Symons R., Berg P.: Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of simian virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *E. coli*. *Proc Nat Acad Sci USA* 69: 2904-2909, 1972.
4. Cohen S., Chang A., Boyer H., Helling R.: Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proc Nat Acad Sci USA* 70: 3240-3244, 1973.
5. Baltimore D.: Viral RNA-dependent DNA polymerase. *Nature* 226: 1209-1211, 1970.
6. Temin H.M., Sizutani S.: Viral RNA-dependent DNA polymerase. *Nature* 226: 1211-1213, 1970.
7. Mullis K., Fallona F., Sharf S., Saiki R., Horn G., Erlich H.: Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 51: 263-273, 1986.
8. Maxam A.M., Gilbert W.: A new method of sequencing DNA. *Proc Nat Acad Sci USA* 74: 560-564, 1977.
9. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R.: DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Nat Acad Sci USA* 74: 5463-5467, 1977.
10. Suzuki Y., Sakuraba H., Oshima A.:  $\beta$ -Galactosidase deficiency ( $\beta$ -Galactosidosis);  $G_{MI}$  Gangliosidosis and Morquio B disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (ed): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed, McGraw-Hill, New York, pp2785-2823, 1995.
11. Oshima A., Yoshida K., Itoh K., Kase R., Sakuraba H., Suzuki Y.: Intracellular processing and maturation of mutant gene products in hereditary  $\beta$ -Galactosidase deficiency ( $\beta$ -Galactosidosis). *Hum Genet* 93: 109-114, 1994.
12. Suzuki Y., Oshima A.: A  $\beta$ -Galactosidase gene mutation identified in both Morquio B disease and infantile  $G_{MI}$ -gangliosidosis. *Hum Genet* 91: 407, 1993.
13. Yoshida K., Oshima A., Shimmoto M., Fukuhara Y., Sakuraba H., Yanagisawa N., Suzuki Y.: Human  $\beta$ -Galactosidase gene mutations in  $G_{MI}$ -gangliosidosis: A common mutation among Japanese adult/chronic cases. *Am J Hum Genet* 49: 435-442, 1991.
14. Nishimoto J., Nanba E., Inui K., Okada S., Suzuki K.:  $G_{MI}$ -gangliosidosis (genetic  $\beta$ -Galactosidase deficiency): Identification of four mutations in different clinical phenotypes among Japanese patients. *Am J Hum Genet* 49: 566-574, 1991.
15. Oshima A., Yoshida K., Shimmoto M., Fukuhara Y., Sakuraba H., Suzuki Y.: Human  $\beta$ -Galactosidase gene mutations in Morquio B disease. *Am J Hum Genet* 49: 1091-1093, 1991.
16. Yoshida K., Oshima A., Sakuraba H., Nakano T., Yanagisawa N., Inui K., Okada S., Uyama E., Namba R., Kondo K., Iwasaki S., Takamiya K., Suzuki Y.:  $G_{MI}$ -gangliosidosis in adults: Clinical and molecular analysis of sixteen Japanese

- patients. *Ann Neurol* 31: 328-332, 1992.
17. Oshima A., Yoshida K., Ishizaki A., Shimmoto M., Fukuhara Y., Sakuraba H., Suzuki Y.:  $G_{M1}$ -gangliosidosis: Tandem duplication within exon 3 of  $\beta$ -Galactosidase gene in an infantile patient. *Clin Genet* 41: 235-238, 1992.
  18. Mosna G., Fattore S., Tubiello G., Brocca S., Trubia M., Gianazza E., Gatti R., Danesino C., Minelli A., Piantanida M.: A homozygous missense arginine to histidine substitution as position 482 of the  $\beta$ -Galactosidase in an Italian infantile  $G_{M1}$ -gangliosidosis patient. *Hum Genet* 90: 247-250, 1993.
  19. Boustany R.M., Qian W.H., Suzuki K.: Mutations in acid  $\beta$ -Galactosidase cause  $G_{M1}$ -gangliosidosis in American patients. *Am J Hum Genet* 53: 881-888, 1993.
  20. Morrone A., Morreau H., Zhou X.Y., Zammarchi E., Kleijer W.J., Galjaard H., D'Azzo A.: Insertion of a T next to the donor splice site of intron 1 causes aberrantly spliced mRNA in a case of infantile  $G_{M1}$ -gangliosidosis. *Hum Mutat* 3: 112-120, 1994.
  21. Chakraborty S., Rafi M.A., Wenger D.A.: Mutations in the lysosomal  $\beta$ -Galactosidase gene that cause the adult form of  $G_{M1}$ -gangliosidosis. *AM J Hum Genet* 54: 1004-1013, 1994.
  22. Fukushima H., Tsukamoto H., Nishimoto J., Inui K., Minami R., Ishikawa Y., Okada S.: A new gene mutation in juvenile  $G_{M1}$ -gangliosidosis. *J. Jpn Soc Inborn Errors Metab* 9: 112, 1993.
  23. Ishii N., Oohira T., Oshima A., Sakuraba H., Endo F., Matsuda I., Sukegawa K., Orii T., Suzuki Y.: Clinical and molecular analysis of a Japanese boy with Morquio B disease. *Clin Genet* 48: 103-108, 1995.
  24. Ishii N., Oshima A., Sakuraba H., Osawa M., Suzuki Y.:  $\beta$ -Galactosidosis (genetic  $\beta$ -Galactosidase deficiency): clinical and genetic heterogeneity of the skeletal form. *Dev Brain Dysfunct* 8: 40-50, 1995.
  25. Barton N.W., Brady R.O., Dambrosia J.M., Di Bisceglie A.M., Doppelt S.H., Hill S.C., Mankin H.J., Murray G.J., Parker R.L., Argoff C.E., Grewal R.P., Yu K-T.: Replacement therapy for inherited enzyme deficiency - macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher disease. *New Engl J Med* 324: 1464-1470, 1991.

Table 1  $\beta$ -Galactosidase gene mutations in  $G_{M1}$ -gangliosidosis

Mutation	Exon	Amino Acid	Base	Phenotype	Ethnic Origin	Ref
L10P	1	<sup>49</sup> Leu-Pro	CTT-CCF	Polymorphism	Caucasian	15
Sp11	Int 1	Ins 20 bp; ex1/2	GC/gta-CCGTA	Adult $G_{M1}$	Caucasian	21
R49C	2	<sup>58</sup> Arg-Cys	CGC-TGC	Inf $G_{M1}$	Japanese	14
IS1T	2	<sup>58</sup> Ile-Thr	ATC-ACC	Adult $G_{M1}$	Japanese	13,16
Sp12	Int 2	Ins 32 bp; ex2/3	agGT-AAAT	Monqiao B	Caucasian	24
T82M	2-3	<sup>67</sup> Thr-Met	ACG-ATG	Adult $G_{M1}$	Caucasian	20,21
Y83H	3	<sup>67</sup> Tyr-His	TAT-CAT	Monqiao B	Japanese	23
G123R	3	<sup>103</sup> Gly-Arg	GGG-AGG	Inf $G_{M1}$	Japanese	13
Del288	3	Deletion	#288-310	Inf $G_{M1}$	Japanese	17
R148S	4	<sup>138</sup> Arg-Ser	CGC-AAC	Juv $G_{M1}$	Caucasian	*
R201C	6	<sup>211</sup> Arg-Cys	CGC-TGC	Adv $G_{M1}$	Japanese	13,14
R201H	6	<sup>211</sup> Arg-His	CGC-CAC	Adult $G_{M1}$	Caucasian	23
R208C	6	<sup>208</sup> Arg-Cys	CGC-TGC	Inf $G_{M1}$	Caucasian	19
Sp16	Int 6	Ins 9 pb; ex6/7	aaa-agaAA	Juv $G_{M1}$	Japanese	22
P263S	7	<sup>263</sup> Phe-Ser	CCC-TCC	Adult $G_{M1}$	Unknown	23
W273L	8	<sup>273</sup> Tyr-Leu	TGG-CTG	Monqiao B	Caucasian	15
Y316C	9	<sup>316</sup> Tyr-Cys	TAT-TGT	Inf $G_{M1}$	Japanese	13
N318H	9	<sup>318</sup> Asn-His	AAT-CAT	Juv $G_{M1}$ -MB	Greek	24
Del1103	11-12	Duplication	#1103-1267	Inf $G_{M1}$	Japanese	13
R457X	14	<sup>457</sup> Arg-Ter	CGA-TGA	Inf $G_{M1}$	Japanese	14
R457Q	14	<sup>457</sup> Arg-Gln	CGA-CAA	Adult $G_{M1}$	Japanese	13
R482H	14	<sup>482</sup> Arg-His	CGT-CAT	Monqiao B Inf $G_{M1}$	Caucasian Italian	15 18
R482C	14	<sup>482</sup> Arg-Cys	CGT-TGT	Monqiao B	Japanese	23
G494C	15	<sup>494</sup> Gly-Cys	GGT-TGT	Inf $G_{M1}$	Japanese	13
W509C	15	<sup>509</sup> Tyr-Cys	TGG-TGT	Monqiao B	Caucasian	15
R577R	15	<sup>577</sup> Lys-Arg	AAG-AGG	Inf $G_{M1}$	Caucasian	19
R590H	16	<sup>590</sup> Arg-His	CAC-CAC	Juv $G_{M1}$	Caucasian	19
E632D	16	<sup>632</sup> Glu-Gly	GAA-GGA	Juv $G_{M1}$	Caucasian	19

\*Lahli N, et al unpublished data.

Table 2 Clinical and genetic data of  $\beta$ -galactosidosis

	G <sub>M1</sub> -Gangliosidosis			Morquio B Disease
	Infantile	Late Infantile	Chronic	
Onset	0-6m	7m-3y	3-30y	5-10y
Course	<2y	1-5y	10-30y	>30y
CNS	Generalized	Generalized	Localized	-
Muscle	-	-	+ or -	-
Cherry-red spots	+	+ or -	-	-
Visceromegaly	+	+ or -	-	-
Dysmorphism	+ or -	+ or -	-	-
Bone dysplasia	Generalized	Localized	Localized	Generalized
Storage G <sub>M1</sub>	+++	++	+	-
OS	+++	++	+	+
KS	+	+	n.d.	+++
Gene mutation*	R482H (Italian)	R201C (Japanese)	I51T (Japanese)	W273L (Caucasian)

CNS: central nervous system, PNS: peripheral nervous system, G<sub>M1</sub>: ganglioside G<sub>M1</sub>, OS: oligosaccharides, KS: keratan sulfate, n.d.: not described. \*Common mutation identified for each phenotype.

Table 3 Restriction analysis of mutant genes in  $\beta$ -galactosidase deficiency

Mutation	Enzyme	Restriction Site**	Normal (bp)	Mutant (bp)
I51T	<i>Bsm36I</i> ( <i>SawI</i> )	+	170	92 / 78
R201C	<i>BspMI</i>	-	128 / 53	181
W273L	<i>Swi</i> *	+	147	121 / 26
R482H	<i>NspI</i>	+	101	61 / 40

\*Restriction site produced by adding a second mutation by PCR.

\*\*+: newly generated in the mutation, -: eliminated in the mutation.

Table 4 Trimucleotide repeat diseases

Disease	Repeat	Repeat length	Gene product
Spinal and bulbar muscular atrophy	CAG	Normal: 11-34 Disease: 40-62	Androgen receptor (Transcription factor)
Fragile X syndrome	CGG	Normal: 6-52 Premutation: 60-200 Full mutation: 200-2000	FMR-1 (RNA binding protein)
FRAXE mental retardation	GCC	Normal: 6-25 Disease: >200	?
Myotonic dystrophy	CTG	Normal: 5-37 Premutation: 50-180 Full mutation: 200->2000	Myotonin protein kinase
Huntington's disease	CAG	Normal: 11-34 Disease: 36-121	Huntingtin
Spinocerebellar ataxia type 1	CAG	Normal: 6-39 Disease: 41-81	Ataxin-1
Dentatorubral pallidolysian atrophy	CAG	Normal: 7-25 Disease: 49-88	Atrophin
Machado-Joseph disease	CAG	Normal: 13-36 Disease: 68-79	MJD1 gene product
Friedreich ataxia	GAA	Normal: >40 Disease: 200-900	Frataxin



## IL DANNO CEREBRALE FETALE ed ASSISTENZA OSTETRICA

GARZETTI G.G., CIAVATTINI A., VITTURINI A.,  
MORONCINI C., BRACAGLIA R., DOGA A.

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

I fattori che possono condizionare un danno cerebrale fetale sono molteplici; in particolare, in questi anni, argomento di grande dibattito è stato il rapporto tra danno cerebrale, assistenza intrapartum e "asfissia neonatale". Più recentemente, sono stati considerati, quali variabili importanti, altri fattori condizionanti l'assistenza prenatale e l'andamento della gravidanza stessa.

La gran parte degli studi ha analizzato la relazione tra danno cerebrale ed assistenza intrapartum in maniera indiretta, valutando le modificazioni in percentuale di danno cerebrale fetale rispetto all'incremento di parti per via cesarea, rispetto all'incremento di parti in ambiente ospedaliero. Nonostante il miglioramento nella pratica ostetrica e dell'assistenza neonatale, la prevalenza di danno cerebrale non ha subito negli anni sostanziali modificazioni percentuali. Le casistiche svedesi, inglesi, irlandesi ed australiane hanno mostrato percentuali stabili o in incremento; se la percentuale di mortalità perinatale si è notevolmente ridotta a discapito di un aumento del numero di danni cerebrali nei neonati di peso inferiore a 2500 g, la prevalenza di danno cerebrale è rimasta assolutamente invariata in neonati di peso maggiore.

Punto nodale, critico del dibattito sulla etiologia del danno cerebrale è definire il momento in cui avviene la noxa; attualmente si sta verificando se effettivamente, il danno cerebrale si verifica prevalentemente durante il travaglio ed il parto o non piuttosto sia condizionato da fattori che agiscono in un'epoca più precoce, prenatale o più tardiva, postnatale.

Il rapporto causale tra assistenza intrapartum, "asfissia neonatale" e danno cerebrale è stato diffusamente valutato attraverso la determinazione di markers indiretti di asfissia: basso Apgar score, intervallo prolungato al respiro spontaneo, basso pH fetale, alterato pattern cardiocografico fetale e segni neurologici neonatali anormali.

Sicuramente, ancora dibattuto è il problema dell'interpretazione di quegli indicatori che vengono utilizzati per monitorare il distress fetale intrapartum. Particolare importanza è stata posta nell'interpretazione del tracciato cardiocografico fetale. Il razionale dell'uso della cardiocografia intrapartum è la precoce identificazione di complicanze fetali che, se non trattate, possono portare ad un danno cerebrale.

Tuttavia, se da un lato l'uso intensivo della cardiocografia intrapartum ha portato ad una significativa riduzione della mortalità perinatale, non si è osservata



alcuna modificazione in merito al danno cerebrale. Sulla base di questi risultati, la cardiocografia non sembra essere uno strumento efficace per predire i disordini neurologici a lungo termine.

Le stesse incertezze che circondano la cardiocografia sembrano appartenere allo score di Apgar che rappresenta una cruda misura dello stato del bambino al momento della nascita, e pertanto è un indice poco predittivo del danno cerebrale.

La mancanza di una associazione tra markers indiretti di asfissia ed outcome neonatale è ben rivisitato in un recente editoriale apparso su *Lancet* (1989) "..... most children with cerebral injury have not shown these signs neonatally, and most of these indicators are very poor indicators of later neurological abnormality".

Il National Collaborative Perinatal Project (NCP), annesso al National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, ha esaminato 41000 bambini nati in dodici centri ospedalieri degli Stati Uniti. Questo studio di coorte ha esaminato i dati prenatali, perinatali e postnatali per ogni gravidanza stratificandoli in funzione dei fattori socioeconomici e la storia materna. A 7 anni di età, 189 di questi bambini presentavano danno cerebrale e solo il 21% di loro aveva almeno un indicatore di asfissia intrapartum. Tuttavia un terzo di questi bambini presentava anche una malformazione maggiore, non connessa al sistema nervoso centrale. In totale, più della metà dei bambini con danno cerebrale e indicatori di asfissia positivi, avevano evidenza di problemi in epoca prenatale e, in ultima analisi, la percentuale di danni cerebrali che potevano essere ricondotti ad asfissia intrapartum variava dal 3% al 13%.

I risultati dello studio del NCP sono stati confermati da studi successivi. Uno studio caso-controllo condotto su 183 bambini con danno cerebrale messi a confronto con neonati di controllo, ha dimostrato come solo il 4.9% dei bambini con danno cerebrale avessero presentato un danno intrapartum, e in un altro 3.3% il danno intrapartum fosse considerato possibile.

Sulla base di questi risultati, possiamo concludere che l'asfissia intrapartum condiziona in media il 10% dei danni cerebrali.

Freeman & Nelson concludono che "..... most cerebral injury is of unknown cause, and when a presumed cause can be identified, it more often occurs prior to the onset of labor". Solo in presenza di una asfissia intrapartum prolungata la probabilità di avere un neonato con danno cerebrale è elevata, diventa significativa.

Approssimativamente, circa il 20% dei bambini con danno cerebrale erano forti prematuri alla nascita (al di sotto delle 32 settimane di gestazione): i neonati immaturi sono infatti particolarmente sensibili all'emorragia cerebrale e all'ischemia del tessuto cerebrale stesso, con conseguente morte o danno permanente che può tardivamente manifestarsi con un danno cerebrale.

Sta pertanto prendendo sempre più consistenza l'idea che il danno cerebrale non sia fondamentalmente da ricondurre ad un problema di asfissia alla nascita, ma che più probabilmente è l'espressione di cause che agiscono durante la gravidanza o dopo il

parto, in neonati immaturi. In particolare, il danno cerebrale avrebbe una distribuzione bimodale in funzione del peso alla nascita. E' stato ipotizzato che i due gruppi, a basso peso e normo peso, abbiano due differenti etiologie di danno cerebrale; il basso peso tende infatti ad avere una capacità mentale conservata, mentre il normo peso presenta di solito un ritardo mentale severo. Tuttavia, questa differenza potrebbe essere espressione di un bias di sopravvivenza più che rappresentare una diversità etiologica del danno cerebrale. Neonati normo peso, severamente compromessi dal punto di vista cerebrale, possono sopravvivere in quanto non presentano i problemi aggiuntivi della immaturità. Al contrario, i neonati di basso peso con associato danno cerebrale sono maggiormente compromessi e presentano una minore capacità di sopravvivere; quelli che sopravviveranno, saranno quelli con un minor danno cerebrale.

Se la realtà delle cose è questa, possiamo ipotizzare che il miglioramento delle cure ostetriche e neonatali inevitabilmente porterà nel prossimo futuro ad un incremento della sopravvivenza, anche dei feti e neonati più piccoli; sarà pertanto possibile la sopravvivenza di neonati di basso peso con danno cerebrale sempre più consistente con un inevitabile aumento della quota percentuale di feti a basso peso con danno cerebrale severo.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) HAGBERG B., HAGBERG I., ONLOW I., VON WENDT L. - THE CHANGING PANORAMA of CEREBRAL PALSY in SWEDEN V.: THE BIRTH YEAR PERIOD 1979-82 ACTA PEDIAT SCAND 1989; 78: 283 - PO
- 2) DOWDING VM., BARRY C. - CEREBRAL PALSY: CHANGING PATTERNS of BIRTHWEIGHT and GESTATIONAL AGE - (1976-81) It Med J 1988; 81: 25-9
- 3) LUMLEY J. - DOES CONTINUOUS INTRAPARTUM FETAL MONITORING PREDICT LONG-TERM NEUROLOGICAL DISORDERS ? - PAEDIATR PERINAT EPIDEM 1988; 2: 299-307
- 4) LANCET 1989 - CEREBRAL PALSY, INTRAPARTUM CARE, and a shot in the foot - Lancet 1989; ii: 1251-52
- 5) FREEMAN J., NELSON K. - Intrapartum asphyxia and cerebral palsy - PEDIATRICS 1988; 82: 240-9
- 6) LAMB B., LANG R. - Aetiology of cerebral palsy - BR J Obstet Gynaecol 1992; 99: 176-8
- 7) PHAROAH POD - CEREBRAL PALSY and PERINATAL CARE - BR J OBSTET GYNAECOL 1995; 102: 356-8

## PSYCHOACTIVE SUBSTANCE USE DURING PREGNANCY

MARISTELA G. MONTEIRO M.D., Ph.D.  
*Mental Health and Prevention of Substance Abuse*  
*World Health Organization*

### Introduction

Substance use during pregnancy is increasing in both developing and developed countries. While there is more data available from some developed countries, it is still largely unknown the prevalence of substance use during pregnancy in most countries, including the U.S.A. (U.S. Department of Health and Human Services, 1993). Illicit drug use in pregnancy is strongly associated with the use of tobacco and heavy drinking (Johnson et al. 1987). In addition, difficulties in diagnosis (no routine assessment, strict policies, lack of training of professionals) and other confounding factors (poverty, nutrition, smoking, social disruption, sexually transmitted diseases) complicate attempts at estimating the size of the problem.

Historically, in the late 70s and early 80s there was an increased awareness in developed countries of the problems related to alcohol use during pregnancy, after the first publications, related to FAS (Fetal Alcohol Syndrome) in the U.S.A. Later in the 80s, the threats posed by HIV infection and AIDS, and its transmission to the fetus brought to the scene the problem of intravenous substance use during pregnancy, and HIV transmission to women whose partners were intravenous drug users or had multiple partners. At the same time, the use of cocaine and crack in the U.S.A. was spreading and the "crack babies" became part of the news.

Today, substance use problems can not be denied by any health professional and there is an urgent need to act at the public and individual level. Prevention and health promotion need to include strategies to reduce the risks related to substance use in parallel to those aimed at avoiding any use at all. To be able to reach a larger audience, and include women at risk or dependent, whether pregnant or not, the message should be tailored to their reality, culture, needs and services available at the community.

### Effects of substance use *in utero*

In ascribing physical effects of specific drugs, there are substantial methodological problems:

- the difficulty of taking histories of illicit substances or substances which are not socially approved;
- data are usually retrospective and based only self-reports;
- distinguishing between the effects of other substances such as alcohol and tobacco;
- separating drug effects from concomitant environmental factors: poverty, unemployment, poor housing, lack of adequate prenatal care, poor nutrition, susceptibility to infection, mental distress.

Babies born to substance use mothers may be at increased risk of low birth weight, caused either by prematurity or by retarded intra-uterine development, and perinatal mortality (for which prematurity is a significant risk factor). On the other hand, the ability of any psychoactive substance other than alcohol to cause congenital abnormalities in humans is uncertain (U.S. Department of Health and Human Services 1993).

Below is a very brief overview of some of the problems related to substance use during pregnancy:

#### *Fetal alcohol syndrome*

The fetal alcohol syndrome is characterized by low birth weight, growth retardation (pre and/or postnatal), morphological anomalies (head, face, heart, kidneys and urogenital tract) and central nervous system dysfunction. Children with FAS show characteristic deficits in cognition, including impairments in learning, mental retardation and attention deficit disorder. FAS is the leading non-genetic cause of mental retardation in the U.S.A. (Abel and Sokol, 1987) but its cellular and molecular basis are still unknown.

Alcohol related fetal effects seem to be dose-related; however, no safe limits have been identified or recommended. Therefore, abstinence is the most sensible message to all pregnant women (or those planning to become pregnant). In a UK study, more than 100g of alcohol a week (10 doses) in the early stages of pregnancy is associated with reduced birth weight (Barrison et al., 1985).

However, a daily consumption of 70g (1 bottle of wine) during pregnancy is related to an incidence of 30% of FAS (Streissguth, 1983).

Prenatal alcohol exposure may also lead to spontaneous abortion, heightened stress reactivity, decreased immune function, attention problems, hearing impairment and delayed development. It is recognized that children, while not displaying the full syndrome, may show some of the effects, collectively called ARBD (Alcohol Related Birth Defects). These include growth abnormalities, behaviour disturbances, learning difficulties, jitteriness, and impaired intelligence (Abel and Hannigan, 1995).

A conservative estimate for the incidence of FAS in the western world is 1.02

cases per 1,000 live births (Abel and Hannigan, 1995), based on 29 prospective epidemiological studies, most in the United States. The incidence of FAS in Scandinavia varies between 1 per 600 and 1 per 1,000 live-births, while for ARBDs is between 4-6 per 1,000 (Sande et al., 1985).

Socio-behavioral factors, including alcohol intake pattern, low socioeconomic status, cultural factors, undernutrition, and smoking can predispose to FAS and ARBDs. There are several mechanisms which might explain alcohol teratogenesis: hypoxia, free radical oxidative stress and altered prostaglandins (Abel and Hannigan, 1995).

### *Tobacco*

Tobacco causes 3 million deaths a year now, with about one-third of them in developing countries. In developed countries, about 41% of men and 21% of women regularly smoke cigarettes. In developing countries, about 50% of men but only about 8% of women smoke (WHO, 1995).

Maternal smoking is associated with a higher risk of miscarriage, lower birth weight of babies, and inhibited child development. Parental smoking is also a factor in sudden infant death syndrome and associated with higher rates of respiratory illnesses including bronchitis, colds, and pneumonia in children.

In Norway, a survey carried out in 1987 showed that 39% of all pregnant women were daily smokers (Haug K et al., 1992).

### *Cannabis*

General effects on prematurity and low birth weight, but it is difficult to separate from effects of tobacco (Williams, 1989). Cannabis may reduce the length of pregnancy and fetal growth.

### *Solvents*

These have been studied in some developing countries, where the effects of poor nutrition might be a confounding factor. Toluene have been associated with embriopathy (cranio-facial anomalies, growth retardation, mental retardation and other neurological problems), "fetal gasoline syndrome (brain damage and mental retardation), prematurity, prenatal death, development delay. However, most of these were single case studies and can not be generalized.

### *Benzodiazepines/Hypnotics*

Two syndromes have been described, though much more research is still needed to ascertain whether these medications can on their own be teratogenic:

1 - "Floppy infant syndrome" (respiratory distress, reduced suck-reflex, slow motoric functions, fatigue)

2 - "Fetal Diazepam syndrome" (cranio-facial dysplasia, cleft palate, growth retardation and dysfunction of the CNS).

### *Cocaine*

Cocaine alters placental circulation with decrease in oxygen supply to the fetus; it seems to be associated with abruptio placentae (Handler et al. 1991); it may act as a vasoactive teratogen (Fantel et al., 1992). It may increase the risk of low birth weight.

The most consistent finding in terms of congenital malformations, is urogenital malformation associated with cocaine use in the first trimester (Center of Disease Control, 1989).

The so called "cocaine: crack baby syndrome" includes withdrawal symptoms, mental retardation and perception disturbances. However, women included in most studies in the USA have been living in extreme poverty with heavy use of other substances and with less access to health care. In addition, prenatal care alone has a significant impact on prevention of low birth weight among cocaine-exposed women (Racine et al., 1993).

### *Opiates*

Particularly associated with low birth weight, higher incidence of foetal distress and lower head circumference. The newborn may present a withdrawal syndrome (see below) which resumes usually without complications.

#### *Withdrawal symptoms in the newborn*

The use of opiates, cocaine, tranquilizers or barbiturates by the mother may lead to symptoms of withdrawal in the newborn. While for heroin and methadone they have been well described, for cocaine it still under debate. Opiate withdrawal symptoms may include: lacrimation, sweating, stuffy nose, mottling, fever, gastrointestinal dysfunction, hyperirritability, respiratory distress, poor sucking reflex, sleeplessness, and convulsions (rare). The onset of the full syndrome is typically preceded by a fine tremor. These effects are distressing both to the mother and the baby but are usually short-lived and controllable by various sedative with no confirmed evidence of long lasting effects. The most prolonged symptoms are caused by withdrawal from methadone (used in detoxification programmes). At present, it is not possible to predict which children will develop severe signs of withdrawal and which will not.

Cocaine withdrawal symptoms may include: hypertonia, hyperactive startle reflex, tachypnea, loose stools, and decreased sleep.

### **What to do**

While research continues and substantial gaps in knowledge still exist, the



emergent problem is how to change attitudes and behaviour of substance users, both males and females. A comprehensive approach to the individual, family, and social milieu are important components to effective prevention and health promotion campaigns, and health policies should be consistent with such strategies.

### *Health Policy*

Pregnancy is a time when women have frequent contact with health professionals. This continuous contact may offer an opportunity for health promotion targeting pregnant women and their partners. A woman who is dependent on a substance and is pregnant has only three choices: interrupting her pregnancy, continue to use the substance or go through withdrawal. All these choices are harmful to the fetus. Criminal law should not be used to punish a health status over which many women lack control and no harmless alternative.

Drug use by parents does not automatically indicate child neglect or abuse, and automatic child abuse registration deters parents from approaching services. However, where women are at risk of being arrested for having used drugs in pregnancy, they are unlikely to cooperate in research efforts or to seek treatment.

The question from a health policy perspective is whether criminalizing inadequate prenatal care or substance use during pregnancy will effectively lessen infant mortality and morbidity. The answer is that it will not. Women substance users include teenagers experimenting on one or more drugs, habitual users, emotionally distraught women using tranquilizers, in a chaotic lifestyle, single parents, poor housing, inadequate or no income, poverty, lack of education and emotional problems. The lives of many of these women are affected by violence and abuse. As a result, their physical and mental health is even more fragile and at greater risk than that of their drug-free counterparts.

In the context of pregnancy and substance use, it is likely that many heavy drug users or dependents will not seek pre-natal services at all because of their condition, because they are afraid of being accused and denied help, and because they may feel guilty for their behaviour. These are the women who most need help and must be brought to pre-natal care.

Access to prenatal care and delivery services are essential to health pregnancies and healthy babies. At present, prenatal centres often lack the capacity to diagnose or treat substance use dependence. At the same time, drug treatment centres routinely deny pregnant women at admission, are based on a male-centred treatment model, do not provide for child care, or have long waiting lists.

### *Health promotion and prevention*

Pregnancy is inseparable from the wider context of young people's lifestyle and choices. Many young people engage in sexual activity without the use of contraception, they have unplanned pregnancies and may engage in other risk behaviours. Young

women may be unaware that they are pregnant in the first trimester of pregnancy and their drug use may adversely effect the development of the child. Some engage in risky behaviours to cope with an unwanted or unplanned pregnancy.

Substance use during pregnancy should not be taken as a topic in isolation, but within a more general context of health promotion and care, before, during and after pregnancy. It should be discussed in the wider context of:

- unplanned pregnancy
- issues of sexuality
- self-esteem
- drug use for young women
- marginalized groups
- HIV transmission, sex without a condom w/someone who uses needles to inject drugs.

Women, from different age groups and socio-economic condition should be involved in the development and implementation of prevention/educational campaigns, including message development, monitoring and evaluation of materials and activities. Several means of communication through media should be used in order to reach a larger audience.

Routine assessment of all women of child-bearing age is essential: this is the only means of identifying more cases and of establish more accurate prevalence of drug use during pregnancy, ascertaining the potential consequences to the fetus, changing negative attitudes towards women substance users and thus increasing their access to prenatal care.

#### *How to promote a good message?*

The development of appropriate messages for pregnant and non-pregnant women need to follow some basic principles:

- 1 - A overall understanding of substance use and related problems in the community and especially among women in a reproductive age is essential
  - what are the main substances used by women according to their age group and socio-economical level
  - what do they know about sexuality, contraception, drug use and dependence, etc.
  - what are the connotations of pregnancy, its termination and their social implications
  - what is their educational level, family conditions, life with partner, general lifestyle, culture
  - what are the preoccupations of pregnant women who use substances
  - what are the preoccupations of those who used in the past or who are not



dependent

- what are the perceptions of doctors, nurses, health professionals
- what are the services available to help children with problems of this nature
- what are the services available for women with such children

This information will help to determine what needs to be done and how;

2 - Do not impose a message but create it after research with the target audience.

It will be more effective.

3 - Use a language that the target audience understands.

4 - Messages must have cultural meaning and be related to norms associated with pregnant women (society/family/peer context/economic class).

Practical guidelines which can be adapted to this context were developed by WHO Programme on Substance Abuse. "*Youth and Substance Use Workshop*" is a set of guidelines on how to create, work with and evaluate educational materials and activities with young people. Although focused on young people, the general principles of working with a group, discussing substance use, developing a creative workshop, producing a wide variety of educational materials and activities, and monitoring and evaluating them, are applicable to any audience, including pregnant women.

### *Interventions*

Bringing women at risk to prenatal care is the first and most importance step. Monitoring of the child and the mother is possible and a closer link can be established.

Services for mother and child should be integrated in the primary health care system as much as possible. Automatic referrals to specialized treatment centres should be avoided especially if such services do not provide special care for pregnant women.

Community approaches are cheaper and as effective as specialized approaches to substance use treatment. Simple and brief advise has also been shown to be effective in males and non-pregnant females, and are now being tested in pregnant women as well. The health professional should always give advise, not assuming that the person is "drug-free". Many women deny their substance use.

Therefore, community based interventions should be promoted. However, to be effective, they need to be preceded by appropriate education and training of health professionals. Their attitudes and behaviours towards substance users must change first. They need to be able to create a climate of trust and non-judgemental, in which patients/clients can seek help without fear. The overall community must be educated to look for and accept counselling, the advise or professionals, and to trust them. At the same time, the community can be aware of the risks related to substance use during pregnancy at the same time that it can better understand the dependent pregnant women, avoiding discrimination and further social isolation.

With appropriate and user-friendly service provision pregnant drug-using women can achieve good medical and social outcomes of pregnancy, with healthy babies discharged home in their mother's care. Stability of drug use and consequently stability of life style are the most important factors in determining outcome. Women tend to reduce drinkin and other substance use when pregnant.

Many pregnant substance users will need support during pregnancy and after delivery. Therefore, continuity of care and social support for both the child and the mother are also very important.

### *Professional Team*

In an area where help might be needed from different professionals, the creation of a team has many advantages. It can avoid duplication of efforts, greater communication, exchange of information and training, and the organization of a referral system which can attend the demand of the community. The team can be composed of representatives of the following services:

- primary health care
- mother/child center
- psychiatry
- obstetric department
- neonatal unit
- outpatient unit

According to the local needs and characteristics of the population, these can be adapted and modified.

In conclusion, though our understanding and awareness of possible teratogenic effects of psychoactive drugs have increased over they years, epidemiological studies are still much needed in both developing and developed countries. Both clinical and pre-clinical research need to identify risk factors and ascertain which substances can harm the fetus. As pregnancy is a time when women are likely to decrease their substance use, treatment for dependence and other substance use problems should become available for them, taking into consideraiton their special needs and circumstances. Prevention campaigns should avoid scare tactics and correctly inform the population about both the risks to the mother and baby and the befits of treatment

## REFERENCES

1. Abel E.L., Hannigan H.J. (1995) *Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences*. Neurotoxicol. Teratol. 17; 211-218
2. Abel E.L., Sokol R.J. (1987) *Fetal alcohol syndrome is now leading cause of mental retardation*. Lancet 2; 1222.

3. Barrison I.G., Waterson E.J., Murray-Lyon I.M. (1985) *Adverse effects of alcohol in pregnancy*. British Journal of Addiction 80; 11-22
4. Centre of Disease Control (1989) *Urogenital anomalies in the offspring of women using cocaine during early pregnancy*. MMWR 38; 536-542
5. Fantel A.G., Baber C.V., Mackler B. (1992) *Ischemia/reperfusion: a new hypothesis of the developmental toxicity of cocaine*. Teratology 46; 285-292
6. Handler A., Kistin N., Davis F., Fere C. (1991) *Cocaine use during pregnancy: perinatal outcomes*. American Journal Epidemiology 133; 818-824
7. Haug K., Aaro L.E., Fugelli P. (1992) *Smoking habits in early pregnancy and attitudes towards smoking cessation among pregnant women and their parents*. Family Practice 9; 494-499
8. essor R. (1991) *Risk behaviour in adolescence: a psychosocial framework for understanding and action*. Journal of Adolescent Health 12; 597-605
9. Johnson S.F., McCarter R.J., Ferencz C. (1987) *Changes in alcohol, cigarettes, and recreational drug use during pregnancy: implications for interventions*. American Journal of epidemiology 126; 695-702
10. Olofsson M., Buckley W., Andersen G.E., Friis-Hansen B. (1983) *Investigation of 89 children born by drug-dependent mothers. Follow up 1-10 years after birth*. Acta Ped. Scand. 72; 407-410
11. Racine A., Joyce T., Anderson R. (1993) *The association between prenatal care and birth weight among women exposed to cocaine in New York City*. JAMA 6; 1581-1586
12. Sande H.A., Vold I., Lindemann R., Duckert M. (1985) *Den gravide rusmiddelmissbruker*. Tidsskr Nor Laegeforen 105; 2315-8
13. Streissguth A. (1983) *Alcohol and pregnancy: an overview and an update*. Substance and Alcohol Actions/Misuse 4; 149-173
14. U.S. Department of Health and Human Services (1993) *Effects of in utero exposure to street drugs*. American Journal of Public Health 83 (supplement); 3-31
15. William M.J.H. (1989) *Babies born to drug abusing mothers*. Adoption and Fostering 13; 42-44
16. WHO (1995) *Facts, figures and estimates about substance use*. World Health Magazine 4; 16-17

**PRENATAL AND PERINATAL RISK FACTORS  
FOR THE CO-OCCURRENCE OF PARTIAL EPILEPSY,  
CEREBRAL PALSY AND MENTAL RETARDATION.**

PAOLO CURATOLO, CARLA ARPINO, MARIA ANTONIETTA STAZI,  
EMANUELA MEDDA

*Pediatric Neurology and Psychiatry, University of Rome "Tor Vergata",  
Rome and ° National Institute of Health, Rome, Italy*

**INTRODUCTION**

Partial epilepsy (PE) beginning in the first years of life has an unfavorable prognosis and often co-occur with cerebral palsy (CP) and mental retardation (MR). They are associated with prenatal, perinatal and postnatal brain lesions, including abnormalities in cortical development, arteriovenous malformations, neurocutaneous syndromes, hypoxic-ischemic encephalopathy, slow growing gliomas and CNS infections (Blume 1989, Curatolo et al. 1980, Dravet et al. 1989, Oller-Daurella and Oller 1989, Willie et al. 1989). However, no definitive conclusions regarding risk factors can be drawn from these studies because comparisons with the distribution of covariates in an appropriately selected control group were not carried out. Other studies, based on retrospective design, have included partial seizures with a wide range in the age at onset of seizures (Lilienfeld and Pasamanick 1954, Rocca et al. 1987). Furthermore, the inclusion of individuals with symptomatic seizures due to a heterogeneous group of postnatal disorders such as brain tumors or meningoencephalitis may obscure the contribution of prenatal and perinatal events and may confound the association between presumed risk factors and the outcome (Deymeer and Leviton 1985).

Studies on risk factors would take advantage from the use of cases homogeneous for type and age at onset of seizures, and from the adoption of a case-definition based on neuroimaging findings.

We conducted a case-control study with the aim of identifying prenatal and perinatal risk factors for the co-occurrence of PE, CP, and MR in a population of children with and without cerebral malformations.

**METHODS**

The study population included 64 cases and 209 controls. Cases were patients, referred directly by the family doctor to the Department of Child Neurology and Psychiatry of the University "La Sapienza" in Rome from January 1989 to June 1990,

who met the criteria for PE as defined by the I.L.A.E.(Commission, 1989) and presented also CP and MR. Onset of seizures occurred in the first three years of life. Cases with apparently generalized seizures at onset who developed persistent partial motor or complex partial seizures during the first three years of life, were included. "Apparently generalized seizures" were defined as seizures whose clinical features at onset corresponded to atonic or tonic generalized seizures, but that occurred in infants whose EEG never showed generalized abnormalities. We excluded cases with partial seizures associated with generalized seizures in the course of diffuse encephalopathy, such as West Syndrome or Lennox-Gastaut Syndrome, if EEG recordings showed predominantly diffuse abnormalities. All cases underwent several awake and sleep EEGs, and MRI. CP was defined as a disorder characterized by abnormal control of movement or posture, early onset, and the absence of recognized underlying progressive disease. MR was defined as IQ less than 70. Among patients with PE, CP, and MR, only those with neuroimaging findings of: 1) cerebral malformations (group with CM) or 2) conditions suggestive of asphyxia such as multicystic encephalomalacia, periventricular leukomalacia, diffuse atrophy (group without CM), were enrolled into the study.

Controls were selected from children with no history of epilepsy, CP and MR who attended a single facility that housed a day-care center, kindergarten, primary school and middle school. The 209 controls were drawn from 420 children attending this facility after stratifying by age; from each year of age strata, we randomly selected up to 4 controls per case. A single neurologist interviewed the mothers of both cases and controls. Further information was obtained from newborns' records. Variables investigated are summarized in the Appendix.

## **DEFINITION OF RISK FACTORS**

### **Familial risk factors**

-Epilepsy: three or more unprovoked seizures not related to a defined acute underlying cause.

-Febrile seizures: seizures occurring during fever between the age of 3 months and 5 years, with no previous afebrile seizures and no evidence of intracranial infections or other recognized acute neurological illness.

### **Maternal risk factors**

-Previous diseases: maternal report of physician diagnosis of any major illness in the two years prior to pregnancy.

-Placental pathology: maternal report of physician diagnosis.

### **Neonatal risk factors**

-Birth weight and gestational age: information obtained from the newborn's records.

-Low gestational age: birth occurring before the 37th week of gestation.

-Need for cardiopulmonary resuscitation: maternal report of intubation and resuscitation

by physician.

-Neonatal convulsions: maternal report of physician diagnosis of convulsions during the first 30 days of life.

## STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed first taking into account all cases and then separately considering the group with and without CM. Crude Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals were calculated for each exposure variable. Continuous variables were categorized following biological considerations or conventional cut-off points. We separately considered the two sets of variables (familial, maternal and neonatal). In order to investigate the independent effect of risk factors, an unconditional logistic regression model, which also considered the frequency matching variable age, was performed within each set using a standard program of statistical analysis (Rothman 1986, Dixon 1987). Variables that showed a 95% significant crude OR and those suggested to be risk factors for epilepsy and/or CP and MR according to previous studies were included in the model. When a collinearity problem was detected, we retained only the variable felt to be most important from the clinical point of view.

## RESULTS

Based on neuroimaging results, cases were represented by:

1) 32 children with CM (callosal agenesis, neuronal migration and differentiation disorders as tuberous sclerosis, neurofibromatosis, Aicardi syndrome, unilateral megalencephaly, cortical dysplasia, lissencephaly and heterotopias), and 2) 32 children without CM (multicystic encephalomalacia, periventricular leukomalacia and diffuse atrophy).

The frequency distribution of demographic variables is summarized in Table 1; no difference was found between cases and controls with regard to family size (number of siblings). Gender was not associated with PE, CP and MR. With regard to the educational level, 53% of parents had completed middle school, 38% high school, and 9% had a university degree. Distribution by social class did not differ significantly between cases and controls.

### Familial risk factors

Cases were 17 times more likely than controls to have a first degree relative with epilepsy; those with and without CM had a risk of 22.3 and 14.5 times, respectively (Table 2).

### Maternal risk factors

Compared with controls, diseases in the two years prior to pregnancy (i.e. diabetes mellitus, heart diseases, hyperthyroidism, and uterus-ovarian diseases such as fibromyoma uteri and ovarian cyst) were 14.9 times more likely to have occurred among mothers of children without CM and 3.8 times more likely among mothers of



children with CM. Placental pathologies (i.e. infarcts, retroplacental hematoma and placenta praevia) were found to be risk factors for PE, CP and MR for the entire case population (OR=5.1) and for both the groups (Table 3).

#### Neonatal risk factors

Low gestational age and being small for date were associated with PE, CP and MR (Table 3). The occurrence of premature births was found to be 15 times greater for children without CM than for controls. Compared with controls, the group without CM had a 37-times greater risk when low gestational age was simultaneously present with being small-for-date and up to 168-times greater risk if gestational age was less than 31 weeks, independently from being small-for-date. Similarly, in the CM group, low gestational age was found to be a risk factor for PE, CP and MR (OR=4.9), and being small-for-date further increased the risk (OR=8.9). Cases were more likely to have a history of cardiopulmonary resuscitation (OR=5.9). However, a statistically significant association was only found in the group without CM (OR=25.6). The risk of PE, CP and MR in children with neonatal convulsions was 25 times higher than in the controls, the OR was 19 for children with CM and 47 for children without CM but the confidence intervals overlapped (Table 3).

#### DISCUSSION

A familial predisposition to epilepsy is not uncommon among children with CP and symptomatic epilepsy (Aksu 1990, Ottman 1989). Further, a study of familial aggregation of epilepsy showed the risk of seizures among siblings to be higher if a proband has an early onset of seizures (Anderson et al. 1986). In our study, which included children with an earlier age at onset of seizures than those included in the Anderson study, a family history of epilepsy in first degree relatives was surprisingly frequent in both groups. This finding suggests that genetic factors play an important role for both groups. Symptomatic PE with early onset often co-occurs with CP and MR. Furthermore, the risk of epilepsy is increased in individuals with CP and/or MR (Hauser and Hesdorffer, 1990). We would suggest that this finding may mean that a family history of epilepsy indicates a genetic predisposition to neurological disorders in general which range from epilepsy to CP and MR (Nelson and Ellenberg 1982). Among maternal risk factors, poorly controlled diabetes was found associated with fetal growth retardation and malformations (Sutherland et al. 1981), and an increased incidence of prematurity and low birth weight was reported in mothers with heart disease (Ueland et al. 1972). Maternal thyroid disease was also found to be a predictor of cerebral palsy (Blair and Stanley 1993). In our study, the occurrence of maternal diseases in the two years prior to pregnancy was a risk factor for both our groups, though the risk was higher in the group without CM. We found placental problems associated with PE, CP and MR and the risk was lower in the group with CM than in the group without CM. Placental problems during the pregnancy were not a risk factor

for seizures in a large prospective study (Nelson and Ellenberg 1987). However, in our study, all cases in both groups were mentally retarded and also had CP.

In our study, at least two factors suggested the importance of gestational age and being small for date in both groups: 1) a trend toward an increased risk with decreasing gestational age was observed in the group without CM; 2) being small for date, if associated with low gestational age, increased the risk of having PE, CP, and MR. In the group without CM, the ORs were of a greater magnitude than in the group with CM, and there were no children under 31 weeks of gestational age in the latter group. These findings can be explained by the fact that our children presented concomitantly PE, CP and MR. In fact, the same risk factors were not associated with epilepsy after stratifying for CP. Therefore, epilepsy and CP shared the same risk factors only when simultaneously present in the same child (Ellenberg and Nelson 1979, Nelson and Ellenberg 1987, Rocca et al. 1987).

Neonatal seizures have been found to be antecedents of epilepsy with onset in early childhood (Nelson and Ellenberg 1987). Further, asphyxia is a common antecedent of neonatal seizures (Holden et al. 1982). In our study, the presence of neonatal convulsions represented a risk factor for both groups, but the risk was greater in children without CM. Intrapartum asphyxia has long been considered one of the most important risk factors for CP. Interestingly, a review of CP in Western Australia suggested that only around 8% of cases were associated with birth asphyxia (Blair and Stanley 1988). However, the definition of asphyxia is still controversial, and the Apgar score may not be a reliable measure (Bax and Nelson 1993). In full term infants, the most reliable neonatal indicator of later neurological abnormalities is the sequence of events known as hypoxic-ischemic encephalopathy. The infant who develops hypoxic-ischemic encephalopathy may require resuscitation at birth. For this reason, we used the need for cardiopulmonary resuscitation as an indicator of asphyxia, even at the risk of not detecting less severe cases. However, our case definition of cardiopulmonary resuscitation included intubation and resuscitation. It is known that conditions other than asphyxia, such as medications used by the mothers and airway obstruction, can require intubation but not resuscitation. In this case, a hypoxic-ischemic insult may not have occurred (Freeman and Nelson 1988). The need for resuscitation was reported as a statistically valid predictor of later poor outcome in infants who also had neonatal seizures (Mellitis et al. 1982). Our data suggest that the need for cardiopulmonary resuscitation, a possible marker of asphyxia, is an important risk marker only for the group without CM. However, cardiopulmonary resuscitation might merely be the first presentation of the underlying antepartum neurological abnormality rather than the cause of the cerebral palsy (Nelson and Leviton 1991).

## SUMMARY

A case-control study (64 cases and 209 controls) to identify risk factors for the



co-occurrence of early onset partial epilepsy, cerebral palsy and mental retardation in children with and without cerebral malformations was carried out. History of epilepsy in first degree relatives, maternal diseases in the two years prior to pregnancy, placental pathologies, low gestational age, being small for date, neonatal convulsions, and the need for cardiopulmonary resuscitation were found associated with partial epilepsy, cerebral palsy and mental retardation. A family history of epilepsy in first degree relatives was surprisingly frequent in both groups suggesting that genetic factors play an important role for children with and without cerebral malformations.

#### REFERENCES

1. Aksu, F. (1990) Nature and prognosis of seizures in patients with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32, 661-668.
2. Anderson, V.E., Hauser, W.A., Rich, S.S. (1986) Genetic heterogeneity in the epilepsies. In Delgado-Escueta, A.V., Ward Jr., A.A., Woodbury, D.M., and Porter R.J.(Eds.) *Advances in neurology*. New York: Raven Press, pp. 59-75.
3. Bax, M., Nelson, K.B. (1993) Birth asphyxia: a statement. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 35, 1022-11024.
4. Blair, E., Stanley, F. (1988) Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *Journal of Pediatrics*, 112, 515-9.
5. Blair, E., Stanley, F. (1993) When can cerebral palsy be prevented ?. The generation of causal hypotheses by multivariate analysis of a case-control study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 7, 272-301.
6. Blume, W.T. (1989) Clinical profile of partial seizures beginning at less than four years of age. *Epilepsia*, 30(6), 813-819.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy (1989) Proposal for revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 30 (4), 389-399.
8. Curatolo, P., Brinciotti, M., Matricardi, M., Pelliccia, A. (1980) Epilepsies of the first two years of life: clinical prognostic study of 284 cases. *Acta Medica Romana* 18, 245-51.
9. Deymeer, F., Leviton, A. (1985) Perinatal factors and seizure disorders: an epidemiologic review. *Epilepsia* 26(4), 287-298.
10. Dixon, W.J. (1987) BMDP statistical software. University of California, Los Angeles: University of California Press.
11. Dravet, C., Catani, C., Bureau, M., Roger, J. (1989) Partial epilepsies in infancy: a study of 40 cases. *Epilepsia*, 30 (6), 807-812.
12. Ellenberg, J.H., Nelson, K.B. (1979) Birth weight and gestational age in children with cerebral palsy or seizure disorders. *American Journal of Diseases of Children*, 133, 1044-8.

13. Freeman, J.M., Nelson, K.B. (1988) Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics*, 82, 240-249.
14. Hauser, W.A., Hesdorffer, D.C. (1990) Seizures and the developmental disabilities. In *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences*. Epilepsy Foundation of America, Demos Publications, 327-357.
15. Holden, K.R., Mellits, E.D., Freeman, J.M. (1982) Neonatal seizure I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcome. *Pediatrics*, 70, 165-176.
16. Lilienfeld, A.M., Pasamanick, B. (1954) Association of maternal and fetal factors with the development of epilepsy. Abnormalities in the prenatal and paranatal periods. *Journal of the American Medical Association*, 155, 719-24.
17. Mellitis, E.D., Holden, K.R., Freeman, J.M. (1982) Neonatal seizures: II. A multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics*, 70, 177-185.
18. Nelson, K.B., Ellenberg J.H. (1982) Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy and neurologic abnormalities in the children. *Neurology*, 32, 1247-54.
19. Nelson, K.B., Ellenberg, J.H. (1987) Predisposing and causative factors in childhood epilepsy. *Epilepsia*, 28, S16-S24.
20. Nelson, K.B., Leviton A. (1991) How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia?. *American Journal of Diseases of Children*, 145, 1325-1331.
21. Oller-Daurella, L., Oller, F.V. (1989) Partial epilepsy with seizures appearing in the first three year of life. *Epilepsia* 30(6), 820-826.
22. Ottman, R. (1989) Genetics of the partial epilepsies: a review. *Epilepsia*, 30, 107-111.
23. Rocca, W.A., Sharbrouh, F.W., Hauser, W.A., Annegers, J.F., Schoenberg, B.S. (1987). Risk factors for complex partial seizures: a population based case-control study. *Annals of Neurology*, 21, 22-31.
24. Rothman, K.J. (1986) *Modern Epidemiology*. Little, Brown & Company. Boston/Toronto.
25. Sutherland, H.W., Pederson, J.F., and Malsted-Pederson L. (1981) Treatment of diabetic pregnancy with special reference to fetal growth. In Van Assch, F.A. and Robertson, W.B., (Eds.) *Fetal Growth Retardation*. Churchill, Livingstone: 197-207.
26. Ueland, K., Novy, M.J. and Metcalfe, J. (1972) Hemodynamic responses of patients with heart disease to pregnancy and exercise. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 113, 47-59.
27. Willie, E., Rothner, A.D., Luders, H. (1989) Partial seizures in children: clinical features in medical treatment and surgical considerations. *Pediatric Clinics of North America*, 36, 343-364.

## LONG TERM NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME OF VLBW\* INFANTS

DAVID EVANS

*Research Fellow Department of Paediatrics and Child Health  
University of Leeds - D Floor Clarendon Wing  
Leeds General Infirmary United Kingdom*

### **Importance of studying outcome**

The risk of death or neurological sequelae following the birth of a preterm infant is a foremost concern to parents and health care workers. Longer term outcome relating to school performance is also of interest to educationalists. In order to correctly counsel parents and ensure adequate provision is made for the care and education of VLBW infants, clinicians must be aware of the outcome of such infants. Each neonatal unit should endeavour to collect the most basic outcome data (mortality and disabling neurological impairments). Long term educational, behavioural and adult life-style data require larger regional studies.

Increasing numbers of outcome studies are being reported in the literature. However, comparison between studies and extrapolation to different populations can be difficult because of the many confounding variables and differences in the way data are presented:

- **Population studied.** The cohort should be geographically-based in order to avoid selection bias to a referral centre. Populations may differ between studies with regard to gestational age, sex, educational and other demographic factors.
- **Control.** The outcome within the index population needs to be compared controls matched for such demographic factors.
- **Assessment.** Assessments vary (cognitive, motor, behavioural, etc) and different definitions of severity of impairment are reported.
- **Impairment and disability.** The risk of subsequent impairment, rather than disability, should be reported. For example, a motor impairment preventing a child from walking will not represent a disability at the age of nine months in contrast to an obvious disability at two years.
- **Incidence and prevalence.** The prevalence of impairment should be reported as this is dependant upon the duration of impairment. If increasingly preterm infants are surviving for longer, the prevalence of a condition will increase despite the

\* VLBW : Very Low Birth Weight

incidence remaining unchanged.

- **Age of Assessment.** Early assessment allows for better inference as to the relationship between a perinatal event and later outcome. Later assessment enables a more detailed examination of higher cognitive functions but is more likely to be confounded by environmental influences. Conditions such as cerebral palsy may not be diagnosed with confidence until three to five years in the preterm population and therefore studies that follow up infants for longer periods report higher rates of disability.
- **Age of study.** Long term follow up studies are a reflection of previous perinatal care and may not reflect the risk to infants born more recently.

It is hardly surprising, therefore, that surveys of the world literature reveal a tremendous variation in rates of poor outcome reported. In the survey by Escobar, the median incidence of cerebral palsy was 7.7% and that of disability was 25% for infants under 1500g<sup>1</sup>.

### **Mortality**

The chances of survival for VLBW infants has undoubtedly improved over the recent decades<sup>2</sup>. This has been most pronounced recently in the 22 to 28 week gestation groups<sup>3,4</sup> (*fig 1*).

### **Prevalence of neurological impairment in VLBW survivors**

Has this improvement in survival of VLBW infants resulted in an increase in the prevalence of neurological impairment? In Sweden there has been an increase in the prevalence of cerebral palsy in both term and preterm populations from 1967 to 1986, although the increase in the birthweight groups <1500g and 1500-2499g appeared to level off over the last five years of this study<sup>5</sup>. More recent studies examining the prevalence of cerebral palsy over the last decade has also seen a levelling off in the cerebral palsy prevalence rates, except for the extremely low birthweight groups.

The trend in the risk of a VLBW (<1500g) infant surviving with serious neurological impairment over the last decade was reported from a study of the outcome of survivors discharged from the Liverpool Maternity Hospital<sup>6</sup>. The neurodevelopmental outcome was classified and the median prevalence of each category over the decade are given in *table 1*. The trend across the decade was shown by calculating the odds ratio for the risk of each outcome for each year, compared to 1980 and standardised for confounding variables (*fig 2*). It can be seen from these odds ratios that the chances of survival have improved over the decade but the chances of surviving with moderate or severe impairment have remained unchanged.

The Victorian Infant Collaborative Study was a geographically-determined longitudinal study of neurosensory outcome at two and five years in extremely low birthweight (500-999g) survivors<sup>7</sup>. Of the 560 livebirths occurring in the three year period 1985-

87,212 infants survived to five years (37.9%) and 208 infants were assessed at both two and five years of age. *Table 2* gives the prevalence of neurosensory impairment at five years, compared with similar figures from an earlier study period. It can be seen that there was no significant change in the prevalence of disability in spite of a significant improvement in five year survival.

These results imply that the application of neonatal intensive care does not increase the risk of disabled survival, as has been feared, but promotes normal survival.

### **Stability of neurological impairment in VLBW survivors**

In the Victorian Infant Collaborative Study described above, the two year assessments were compared with the five year outcome. Only 74% of the children remained within the same classification, 11% had improved and 15% had deteriorated between the ages of two and five. The major reason for a change in classification was alteration in psychological test score, illustrating that such tests may not be robust in the younger age group. However, changing diagnosis and severity of cerebral palsy were responsible for 5% of the change. It has already been reported that cerebral palsy in extremely low birthweight infants may improve as these children grow older<sup>8</sup> and others have suggested that in some cases, a diagnosis of cerebral palsy may not be made with confidence until at least five years of age<sup>9</sup>.

Therefore this lack of stability of the neurological impairments demonstrated by surviving preterm infants underlines the importance of repeated assessments and cautions against interpreting tests of cognitive functioning until the child is at least school age.

### **Special educational provision**

Some of the studies from the 1980s reporting outcome of low birth weight survivors and the need for special educational provision<sup>10,11,12</sup> are given in *table 3*. Although the mean IQ for each group falls within the normal range, there is a trend for the lowest birth weight groups to have the lowest mean IQ. Comparison between different studies is difficult and the differences in educational provision may reflect organisational differences between countries.

### **Minor motor impairments in apparently normal survivors and later school performance**

There is increasing evidence that minor neuromotor impairments (without gross motor consequences) can predict later learning and school difficulties<sup>13</sup> and these impairments can be identified at the end of the first year of life<sup>14</sup>. An example of the prevalence of poor performance at mainstream (normal) schools and the relationship to minor motor impairment comes from a follow up study of 53 VLBW survivors (<1251g) without cerebral palsy and attending mainstream schools<sup>15</sup>. These infants

were found to have a greater number of minor abnormal neurological signs (*fig.3*), impaired motor function and a lower mean IQ at six years of age, in comparison with normal birthweight controls matched for age, sex and school (*table 4*). None of these outcomes showed any correlation with neonatal ultrasound findings.

The VLBW cohort performed particularly poorly at mathematics when tested later at eight years of age. A significantly greater proportion of the VLBW cohort were also poor at spelling, reading and mathematics (<10th centile) in comparison with matched controls<sup>16</sup>. The impaired motor function at six years seemed to be particularly predictive of later poor school performance and this impairment was still apparent at the most recent 12 year assessment<sup>17</sup>.

This persistence of mildly impaired motor skills contradicts earlier ideas that children overcame their impairment as they grew older. Motor impairment seems to disadvantage VLBW survivors in the learning environment and is more important than IQ score in predicting poor performance. Children of normal birthweight picked out by their teachers as "clumsy" at six years show persistence in motor impairment when tested at 16 years and have a poor record of academic achievement despite no significant differences in verbal and performance IQ scores compared with their "non-clumsy" peers<sup>18</sup>.

### **Behavioural problems**

There has been much recent interest in the prevalence of behaviour problems amongst VLBW survivors. Some of the studies reporting motor impairments and school difficulties have noted an increased prevalence of behaviour disorders reported by the teachers, particularly emotional problems and hyperactivity<sup>16</sup>. Emotional problems were also seen in the "clumsy" children of normal birthweight<sup>18</sup>. In a geographically-determined study of 82 VLBW (<1000g) survivors, there was a significantly higher prevalence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) but not emotional or conduct disorders, compared to controls<sup>19</sup>. In another study of 223 eight year old VLBW (<2000g) survivors and matched controls from the Merseyside region, UK, there was a significant increase in the prevalence of hyperactivity (*table 5*) and also a strong association between hyperactivity and learning difficulty<sup>20</sup>. In addition this study noted an increase in both emotional and conduct behavioural disorders, as determined by Rutter assessment questionnaires completed by teachers and parents (*table 6*).

### **Cost of care for VLBW children with and without disability**

Estimates of the mean cost of neonatal care, subsequent hospital care, family doctor healthcare and education until the age of eight has been recently reported for VLBW children born 1980-81 in the Merseyside region<sup>21,22</sup>. The mean healthcare costs are given in *table 7*. Each cost is at 1979 values with an annual discount rate of



6%: it represents a sum of money which, if invested in 1979, would cover the costs until the age of eight years. The mean costs of healthcare *plus* education were £19,593 for disabled VLBW children, £4 197 for VLBW children who were not disabled and £2038 for normal birthweight controls. A disproportionate amount of the total expenditure until eight years was accounted for by the small numbers of disabled children, this proportion increased if future costs were estimated. The projected lifetime mean healthcare and education costs for a disabled child requiring lifelong institutional care was £73,624.

#### Summary of neurobehavioural sequelae of VLBW survival

The chances of survival of infants born prematurely and of very low birth weight has improved dramatically over the last 25 years. It appears that this has not been accompanied by an increase in the prevalence of neurodevelopmental impairment and disability amongst survivors, although correctly designed follow up studies are still required to monitor sequelae of neonatal intensive care, particularly in the extremely low birthweight group.

The recognition that some apparently normal survivors in mainstream school encounter learning and behavioural difficulties in association with problems performing motor skills has implications for educational provision for these children. It appears that they may not be fulfilling the potential suggested by their psychological test results (IQ scores). Perhaps intervention programs aimed at improving motor skills in these groups may also lead to improved school performance.

Association does not equal causation. In the past, cerebral palsy in preterm infants was assumed to originate in the postnatal period because of immaturity of the cerebrovascular circulation. However, there is increasing evidence that a large proportion of these cases may be secondary to antenatal insults<sup>23</sup>; social and genetic factors may also have a strong influence. Therefore it remains to be seen if improvements in neonatal intensive care will improve the long term consequences in VLBW survivors.

#### REFERENCES

1. Escobar GJ, Littenberg B, Petitti DB. Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 1991; **66**: 204-11.
2. Stewart AL, Reynolds EOR, Lipscomb AP. Outcome for infants of very low birth weight: survey of world literature. *Lancet* 1981; **i**: 1038-41.
3. Allen MC, Donohue PK, Dusman AE. The limit of viability - Neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *N Eng J Med* 1993; **329**: 1597-601.
4. Yu VTH, Loke HL, Bajuk B, Szymonowicz W, Orgill AA, Astbury J. Prognosis for infants born at 23 to 28 weeks' gestation. *BMJ* 1986; **293**: 1200-3.

5. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI. Prevalence and origin during the birth year period 1983-1986. *Acta Paediatr* 1993; 82: 387-93.
6. Cooke RW. Annual audit of three year outcome in very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1993; 69: 295-8.
7. Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurosensory outcome at 5 years and extremely low birthweight. *Arch Dis Child* 1995; 73: F143-6.
8. Ford GW, Kitchen WH, Doyle LW, Rickards AL, Kelly E. Changing diagnosis of cerebral palsy in very low birth-weight children. *Am J Perinatol* 1990; 7: 178-81.
9. Stanley FJ. Using cerebral palsy data in the evaluation of neonatal intensive care: A warning. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 93-4.
10. Victorian Infant Collaborative Study Group. Eight-year outcome in infants with birthweight of 500-999 grams: continuing regional study of 1979 and 1980 births. *J Pediatr* 1991; 118: 761-7.
11. Saigal S, Szatmari P, Rosenbaum P, Campbell D. Cognitive abilities and school performance of extremely low birth weight children and matched term control children at age 8 years: a regional study. *J Pediatr* 1991; 118: 759-60.
12. Stewart AL. Outcome. D Harvey, RWI Cooke, G Levitt (eds). *Care of the Baby under 1000g* (2nd edition). Potters Bar, John Wright and Son Ltd, 1993.
13. Roth SC, Baudin J, Pezzani-Goldsmith M, Townsend J, Reynolds EOR, Stewart AL. Relation between neurodevelopmental status of very preterm infants at one and eight years. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 1049-62.
14. Amiel-Tison C, Stewart A. Follow-up studies during the first five years of life: a pervasive assessment of neurological function. *Arch Dis Child* 1989; 64: 496-502.
15. Marlow N, Roberts BL, Cooke RWI. Motor skills in extremely low birthweight children at the age of 6 years. *Arch Dis Child* 1989; 64: 839-47.
16. Marlow N, Roberts BL, Cooke RWI. Outcome at 8 years for children with birth weights of 1250g or less. *Arch Dis Child* 1993; 68: 286-90.
17. Powls A, Botting N, Cooke RWI, Marlow N. Motor impairment in children 12 to 13 years old with a birthweight of less than 1250g. *Arch Dis Child* 1995; 73: F62-6.
18. Losse A, Henderson SE, Elliman D, Hall D, Knight E, Jongmans M. Clumsiness in children - do they grow out of it? A 10-year follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 55-68.
19. Szatmari P, Saigal S, Rosenbaum P, Campbell D, King S. Psychiatric disorders at five years among children with birthweights <1000g: A regional perspective. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 954-62.
20. Pharoah POD, Stevenson CJ, Cooke RWI, Stevenson RC. Prevalence of behaviour



- disorders in low birthweight infants. Arch Dis Child 1994; 70: 271-4.
21. Stevenson RC, McCabe CJ, Pharoah POD, Cooke RWI. Cost of care for a geographically determined population of low birthweight infants to age 8-9 years. I. Children without disability. Arch Dis Child 1996; 74: F114-7.
  22. Stevenson RC, Pharoah POD, Stevenson CJ, McCabe CJ, Cooke RWI. Cost of care for a geographically determined population of low birthweight infants to age 8-9 years. II. Children with disability. Arch Dis Child 1996; 74: F118-21.
  23. Murphy JM, Hope PL, Johnson AM. Ultrasound findings and clinical antecedents of cerebral palsy in very preterm infants. Arch Dis Child 1996; 74: F105-9.

Figure 1 Mortality rates for preterm infants: 22 - 28 weeks gestation (figures above bars represent number of infants of each gestation in study)

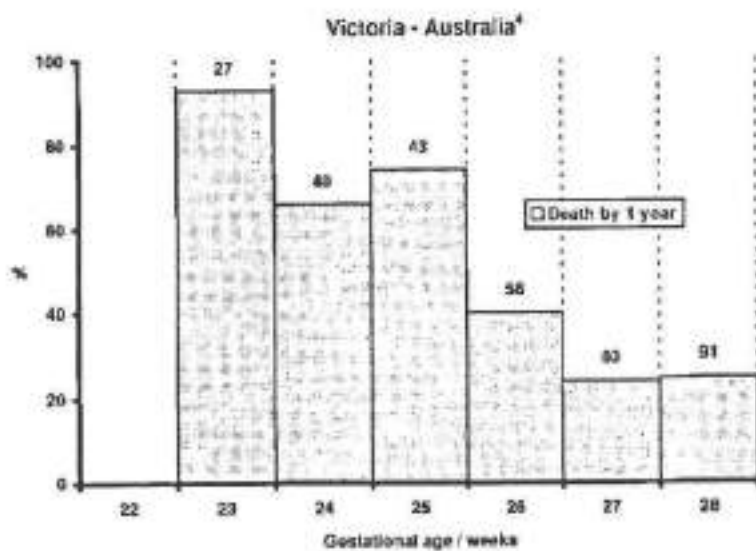
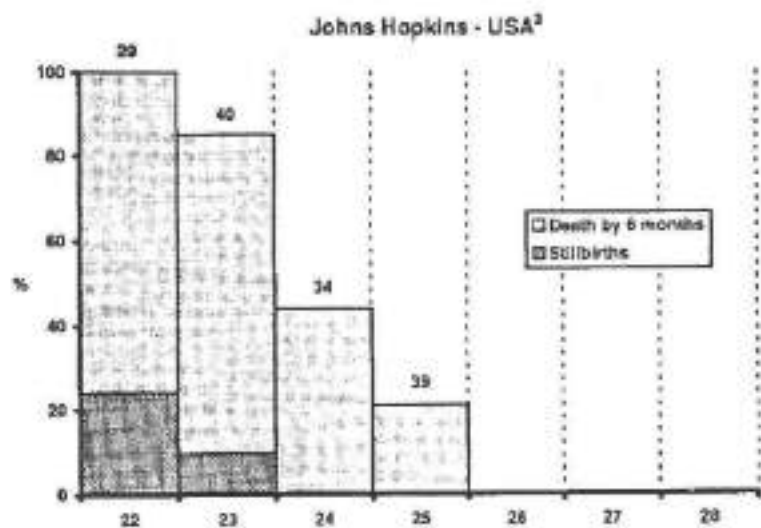


Figure 2 Annual standardised odds ratios for 3 year outcome: survival, CP and disability<sup>8</sup>

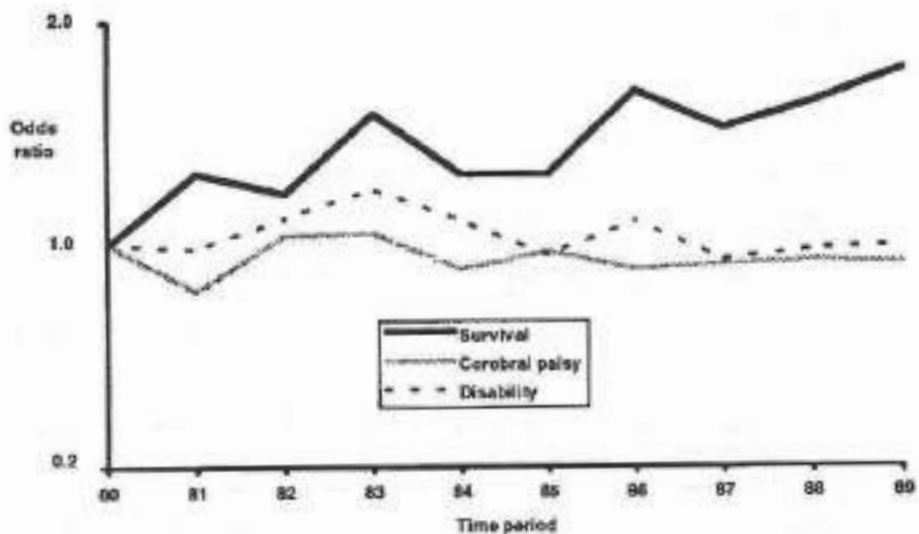
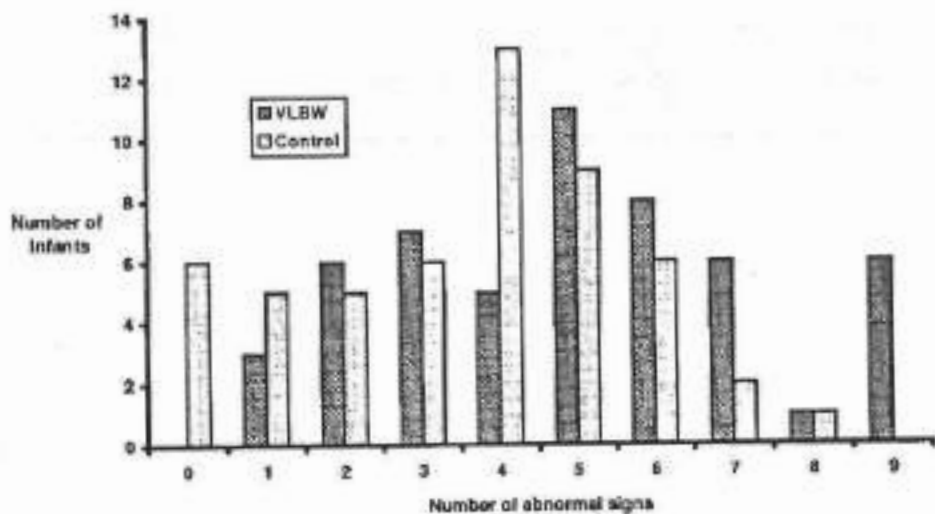


Figure 3 Number of VLBW infants showing minor abnormal neurological signs, compared to matched normal birthweight controls<sup>15</sup>



**Table 1** Median prevalence of neurological impairment in VLBW (<1500g) infants assessed at 3 years of age<sup>6</sup>

Assessment		Prevalence (%)
Normal		78.5
Cerebral palsy		10.5
Mild impairment	eg. myopia, language delay, mild hearing loss, clumsy, hyperactive	6.8
Moderate impairment	eg. spastic diplegia, hemiplegia, moderate learning difficulty (DQ 50-70)	8.0
Severe impairment	eg. spastic quadriplegia, blind, deaf, uncontrolled epilepsy, severe learning difficulties (DQ<50)	6.6

**Table 2** Prevalence of disability at 5 years in ELBW (500-999g) survivors in two study periods<sup>7</sup>

Assessment	Prevalence of disability (%)		
	1979-1980	1985-1987	
Survival	25.4	37.9	
Normal	71.9	66.8	
Mild disability	(eg. ambulant CP, IQ -1 to -2 SD below mean)	9.0	22.1
Moderate disability	(eg. ambulant CP but limited movement, deafness, IQ -2 to -3 SD)	6.7	5.3
Severe disability	(eg. non-ambulant CP, blindness, IQ <-3 SD)	12.4	5.8

**Table 3** Studies reporting outcome of school-aged (8 years) survivors of neonatal care

	n	Major impairment	IQ	Special school	Total extra educational provision
<1000g					
Victoria, Australia <sup>10</sup> 1977-80	88	36%	97	11%	
Hamilton, Ontario <sup>11</sup> 1977-81	129	>15%	91	17%	
UCH, London <sup>12</sup> 1979-83	56	23%	92	11%	30%
1000-1499g					
UCH, London <sup>12</sup> 1979-83	259	10%	102	8%	15%

**Table 4** Motor impairment (TOMI assessment) and IQ (Wechsler WPPSI) scores (interquartile range in parentheses) in VLBW infant survivors at 6 years compared to matched controls<sup>15</sup>

Assessment	VLBW	Controls	p
TOMI	6.0 (4.0-8.75)	3.0 (1.5-4.5)	<0.001
IQ (WPPSI)	109 (100-119)	117 (109-128)	0.001

**Table 5** Prevalence of hyperactivity in VLBW children compared to controls (Rutter questionnaires)<sup>20</sup>

	VLBW	Controls
Not hyperactive	85%	94%
Hyperactive	15%	6%

**Table 6** Prevalence of behavioural disorders in VLBW children and controls (Rutter questionnaire assessments by parents and teachers)<sup>20</sup>

	Parent		Teacher	
	VLBW	Control	VLBW	Control
None	61%	75%	73%	88%
Emotional	17%	13%	15%	3%
Conduct	12%	5%	9%	7%
Undifferentiated	6%	3%	3%	2%

**Table 7** Mean healthcare costs up to the age of 8 years for children without disability of different birthweight groups (1979 values + 6% annual discount)<sup>21</sup>

Birthweight group	n	Neonatal	Hospital	Family Doctor	Total
<1001g	20	£ 8052	£ 1060	£ 237	£ 9349
1001-1500g	153	£ 2878	£ 995	£ 231	£ 4104
1501-2000g	468	£ 1309	£ 438	£ 261	£ 2008
All VLBW	641	£ 1893	£ 591	£ 253	£ 2737
Controls	219	£ 147	£ 250	£ 181	£ 578

## 2<sup>a</sup> SESSIONE - 2nd SESSION

Presidenti: **Iannetti P.**  
**Fabrizi G.**

Coordinatori: **Ferrari F.**  
**Cioni G.**





## DIAGNOSI PRENATALE CON VALORE PROGNOSTICO: LA SINDROME DELL' X FRAGILE E DELLA DISTROFIA MIOTONICA.

ANTONIO PIZZUTI

*Istituto di Clinica Neurologica Università di Milano,  
Ospedale Maggiore Policlinico; Casa Sollievo della Sofferenza I.R.C.C.S.,  
San Giovanni Rotondo.*

Le tecniche di genetica molecolare stanno rivoluzionando molti campi della medicina, sia nel suo ambito più strettamente applicativo, ovvero dell'indagine diagnostica, sia in quello più speculativo, ma non di minor rilevanza, dello studio dei meccanismi eziopatogenetici. I meccanismi biologici che sono alla base delle alterazioni patologiche possono finalmente essere definiti nei particolari più complessi, fino a livello di struttura del DNA.

Per quanto riguarda la diagnostica molecolare delle malattie ereditarie, le nuove tecniche sono oramai molto sviluppate e diffuse; esse offrono una conferma alla diagnosi clinica quasi sempre certa e definitiva; non necessitano in genere di ricovero, e stanno lentamente soppiantando indagini più elaborate e molte delle metodiche invasive utilizzate nel passato. Un semplice prelievo di sangue permette di arrivare rapidamente alla conferma del sospetto clinico, in modo poco costoso ed accurato. Questi ed altri vantaggi inerenti all'indagine genetico-molecolare sono di particolare rilievo quando venga richiesto un test prenatale, laddove cioè il fattore tempo risulta, per evidenti motivi, di primaria importanza: la famiglia deve poter disporre del tempo necessario per prendere decisioni ben ponderate sul futuro del nascituro. Se si considerano poi i passi da gigante che la sperimentazione e l'uso di soluzioni terapeutiche in utero stanno compiendo, risulta chiaro quale valore le tecniche di diagnosi molecolare avranno nell'immediato futuro.

Le possibilità di analisi molecolare non sono le stesse per ogni tipo di malattia. Il laboratorio di genetica molecolare può fornire informazioni di natura e di valore pratico assai differente. Molto dipende dalla complessità genetica della malattia in studio e dalla completezza delle nostre conoscenze delle sue basi molecolari. In molti casi si può solamente quantizzare il rischio da parte di un genitore affetto o portatore di una patologia determinata, di avere trasmesso una mutazione al figlio; per altre malattie il genetista molecolare dà una risposta molto più definita, del tipo sì o no, alla richiesta di diagnosi prenatale; nei casi ancora più favorevoli, a questa risposta si aggiunge un dato quantitativo o qualitativo di previsione prognostica, anch'essa basata sulle caratteristiche molecolari dell'individuo analizzato. La possibilità di prevedere

L'insorgenza di una malattia e nel contempo di immaginarne le sue caratteristiche cliniche, può meglio indirizzare il medico curante ad un corretto trattamento post-natale, in quegli stati patologici nei quali la variabilità fenotipica sia comune, e si siano compiuti attenti studi di correlazione genotipo-fenotipo. La capacità di predire la quantità del danno è di particolare importanza nelle patologie che vedono il ritardo mentale quale sintomo predominante. Sfortunatamente a tutt'oggi le malattie per le quali sia possibile ottenere con metodiche molecolari una diagnosi di malattia ed una di prognosi sono in numero limitato.

Una eccezione interessante è rappresentata da un nuovo gruppo di disordini ereditari, diversi dal punto di vista clinico, che hanno in comune il meccanismo di mutazione genetica: le malattie da espansione di triplette nucleotidiche. In queste malattie l'espansione di tratti di DNA che contengono sequenze ripetute di triplette nucleotidiche ricche in citosine e guanine rappresenta la mutazione genetica. Comune a molte delle malattie del gruppo è la variabilità di espressione fenotipica, anche nell'ambito di una stessa famiglia. Questa variabilità è dovuta a differenze quantitative nell'espansione della sequenza ripetuta. Più ampia è la alterazione in lunghezza dai limiti considerati normali della sequenza ripetuta, più grave risulterà la malattia. E' chiaro come, per questa categoria di malattie, la semplice misurazione dello scostamento in lunghezza della sequenza ripetuta dalla norma, possa fornire un indice della gravità della malattia stessa.

Questo gruppo di disordini, tutti di interesse neurologico, comprende, tra le altre, la sindrome dell'X fragile (FRAXA), la più frequente causa di debolezza mentale ereditaria, e la distrofia miotonica (DM), la più prevalente tra le distrofie muscolari, con la sua forma congenita (CDM) che rappresenta una importante causa di ipotonia neonatale e poi di ritardo mentale. Queste sono anche le malattie meglio studiate del gruppo.

La sindrome del ritardo mentale legato alla X, ha, come attributo principale, un'anomalia citogenetica inducibile, un sito fragile, sul braccio lungo del cromosoma X. Questo sito consiste in una costrizione apparente del cromosoma X che così sembra pronto a rompersi. Le cellule dei portatori l'anomalia genetica possono mostrare il sito fragile se mantenute in condizioni particolari di coltura, per esempio in carenza di certi fattori vitaminici. La mancanza di reperti somatici patognomonici rende il riconoscimento clinico della sindrome difficile alla nascita. Quadri somatici più tipici compaiono con la maturazione ed includono un aumento della circonferenza cranica, orecchie larghe e prominenti, ipotonia, ecc. L'ipertrofia testicolare o macro-orchismo è poco comune in età pre-pubere ma costantemente reperito nella maggior parte dei maschi adulti. Anche le femmine portatrici possono esibire allargamento delle gonadi. Altre caratteristiche cliniche di questi pazienti sono petto escavato, iperestensibilità articolare e disturbi valvolari aortici. Il ritardo mentale è il dato clinico più comune alla sindrome, con quozienti di intelligenza che si aggirano tra i 20 e 60. Anche sindromi

epiletiche sono frequenti in questi pazienti. Sebbene la maggior parte di loro mostri alcune stimate della malattia, una minoranza appare clinicamente normale, e manca del sito fragile. Questi individui maschi sono portatori della mutazione caratteristica della malattia, capaci quindi di propagare in modo occulto il gene mutato alle generazioni successive (a tutte le proprie figlie femmine), fino al momento in cui qualche elemento della progenie dimostrerà le stimate della malattia. Siffatti individui portano alleli con la cosiddetta premutazione. L'allele pre-mutato non è in grado di esprimersi dal punto di vista fenotipico; tuttavia esso può mostrare un certo grado di instabilità durante la trasmissione alle generazioni successive ed essere quindi ereditato in forma alterata, come allele pienamente mutato. Gli alleli con premutazione si possono ritrovare con frequenze elevate in circa 1:1500 individui della popolazione generale. Per la mutazione responsabile della sindrome dell'X fragile si pensa ad un effetto fondatore, ovvero che sia il risultato di una unica originale premutazione poi diffusasi nella nostra specie proprio perché in se stessa senza conseguenze cliniche. Individui che portano alleli premutati costituiscono la riserva che mantiene la frequenza della malattia costante nella popolazione generale, nonostante i pazienti FRAXA siano in genere incapaci di procreare.

Oltre a ciò, il 30% delle femmine portatrici mostra alcuni segni della malattia. L'inattivazione casuale di uno dei due cromosomi X è considerata alla base del fenomeno del coinvolgimento clinico delle femmine eterozigote FRAXA.

Il gene responsabile della sindrome dell'X fragile è stato isolato e caratterizzato dal punto di vista molecolare nel 1991. Il sito fragile è associato ad una sequenza ripetuta trinucleotidica CGG, presente nella porzione 5' non tradotta del gene chiamato FMR-1. Nei pazienti con FRAXA questa sequenza ripetuta si espande, e l'espansione provoca quei meccanismi molecolari che sono alla base delle manifestazioni cliniche della sindrome. La definizione di questo tipo inusuale di mutazione genetica ha aiutato a spiegare un fenomeno clinico di difficile interpretazione, ovvero il paradosso di Sherman. Con questo eponimo ci si riferisce al fenomeno della anticipazione clinica, ovvero l'aumento della gravità della malattia (e la diminuzione dell'età di esordio) con il passare delle generazioni nella stessa famiglia. Il fenomeno è dovuto al fatto che, nella sindrome dell'X fragile, la sequenza ripetuta è altamente instabile (e più instabile quanto più essa è lunga) e suscettibile di progressiva espansione col passare delle generazioni. Dato che esiste una correlazione diretta tra lunghezza della sequenza ripetuta ed effetti deleteri della stessa sul funzionamento del gene FMR-1, il fenomeno della progressiva espansione corrisponde ad un progressivo peggioramento del quadro clinico.

Nel 1993 è stato descritto un altro sito fragile vicino a FRAXA, nella regione Xq28 e chiamato FRAXE. Il sito è circa 600 Kb distale a FRAXE ed è anch'egli sensibile alla assenza di folati, come FRAXA. Il sito contiene, analogamente a FRAXA una sequenza ripetuta, questa volta GCC, che si ritrova espansa negli

individui affetti. Il grado di ritardo mentale dei pazienti FRAXE è generalmente inferiore di quello dei pazienti FRAXA. Recentemente un terzo *locus fragile* è stato descritto nella banda Xq28 (FRAXF). La fragilità di questo sito è associata ad una sequenza ripetuta instabile GCC, ma non è associata ad alcuna forma clinica di ritardo mentale.

Come già accennato, il gene FMR-1 contiene nella porzione non tradotta del primo esone una sequenza ripetuta CGG. La sequenza ripetuta in alleli normali è polimorfa, potendo contenere da 6 a 54 triplette (la ripetuta più piccola contiene 6 elementi anche in FRAXE e FRAXF). Alleli con ripetute nel range 54-200 sono comuni ai portatori sani, cioè quegli individui che portano geni che abbiamo definito premutati. Ripetute più lunghe di 200 elementi sono di solito associate con la malattia clinicamente evidente. L'espansione della sequenza ripetuta può raggiungere lunghezze enormi, anche di parecchie chilobasi. La espansione della sequenza CGG ha effetti quantitativi sul trascritto del gene FMR-1. Probabilmente l'accumulo di nucleotidi C e G al 5' del gene riduce la capacità degli enzimi polimerasici di trascrivere attraverso questa regione. L'allungamento della sequenza così ricca in C e G riduce infatti la trascrizione del mRNA specifico e quindi la traduzione del messaggero stesso nei tessuti dove la proteina viene normalmente espressa. Espansioni di lunghezza crescente hanno un effetto additivo sulla espressione del gene FMR-1, che viene completamente bloccata nei casi di espansioni di grado notevole. Siccome la gravità del quadro clinico è strettamente legata alla riduzione di espressione della proteina FMR-1 e questa alla lunghezza della sequenza ripetuta, è chiara la relazione tra lunghezza della sequenza ripetuta e gravità del quadro clinico. E' così intuitivo che la misurazione della lunghezza della sequenza ripetuta, eseguita tramite esame diretto del gene FRAXA, con Southern blotting ovvero con Polymerase Chain Reaction (PCR), è un semplice e rapido espediente per individuare la presenza o meno di mutazioni nel gene FRAXA (e quindi della malattia), e contemporaneamente per predire, in base all'entità dell'espansione, la gravità della forma clinica. Tutto può essere ottenuto in pochi giorni dopo il prelievo di villi coriali o di amniociti per la diagnosi prenatale.

Un meccanismo simile di mutazione colpisce il gene della distrofia miotonica (DM), o malattia di Steinert. Questa malattia viene a torto considerata una malattia ad esclusiva espressione dell'apparato locomotore, perché distrofia muscolare e miotonia (difetto nel rilasciamento muscolare dopo contrazione) sono gli aspetti clinici più appariscenti. In realtà la malattia colpisce molti altri organi ed apparati, come il cuore (difetti di conduzione) la pelle (caduta precoce dei capelli), gli occhi (cataratta), l'apparato endocrino, ecc. La DM dimostra una modalità di trasmissione dominante, legata alla mutazione di un gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 19. Il gene responsabile codifica per una protein-chinasi, la cui azione è a tutt'oggi sconosciuta e che è stata denominata miotonina. Il gene della miotonina contiene parecchi

esoni, in numero di 14 o 15, e nell'ultimo di essi, nella porzione non tradotta, si trova una sequenza ripetuta costituita da triplette GCT. Questa sequenza ripetuta è polimorfa nella popolazione generale con un numero di triplette che può variare tra 5 e 37, ed un elevatissimo grado di eterozigotità. Nei pazienti la sequenza ripetuta si espande fino a raggiungere lunghezze di parecchie chilobasi nei casi più clamorosi. Come detto, la sequenza ripetuta si trova nella parte terminale della regione trascritta dal gene della miotonina, dopo il codone terminale (ovvero non codifica per alcun aminoacido). Oggi sappiamo che l'allungamento della sequenza in 3' del gene, attraverso meccanismi non ancora totalmente chiari (cambiando la struttura generale del DNA, alterando la organizzazione nucleosomale, riducendo la stabilità del mRNA), riduce la concentrazione del mRNA specifico e della proteina negli organi colpiti dalla malattia. La riduzione della espressione della protein-chinasi è proporzionale alla riduzione della concentrazione del mRNA ed anche della lunghezza della sequenza espansa nell'allele mutato.

Negli ultimi tre anni sono stati riportati numerosi studi che mettono in relazione la variazione genotipica (il grado di espansione della sequenza ripetuta) e il risultato a livello fenotipico (la severità della malattia). Da questi studi risulta confermato il dato di come, nonostante l'alto grado di mosaicismi somatico dei pazienti con distrofia miotonica, esista una correlazione lineare tra la lunghezza della sequenza ripetuta espansa e la severità della malattia. Ciò è stato confermato sia da studi nei quali il parametro di riferimento clinico era l'età di insorgenza della malattia, sia quando si è considerato il grado di coinvolgimento di singoli organi o funzioni. La debolezza muscolare, i difetti di conduzione cardiaca, il Q.L., i disturbi oculari ed endocrinologici, sono tutti stati positivamente correlati alla lunghezza della sequenza ripetuta negli alleli mutati.

Il fenomeno del mosaicismi somatico rende ragione di alcune discrepanze che talvolta si osservano nella correlazione genotipo-fenotipo, se l'analisi del DNA viene eseguita su tessuti differenti. L'espansione intergenerazionale della sequenza ripetuta che è alla base del fenomeno della anticipazione genetica e della variabilità fenotipica nelle famiglie DM, è dovuta a fenomeni che avvengono nei primi stadi dello sviluppo dell'embrione e portano ad una estrema differenziazione nella lunghezza della sequenza ripetuta in organi e tessuti differenti. Alcuni tessuti come il cuore od il muscolo scheletrico mostrano una tendenza ad avere espansioni della sequenza ripetuta nettamente più grandi di altri tessuti, come i fibroblasti e i linfociti. Il dato più rilevante dal punto di vista pratico è che il grado di espansione a livello di cellule del sangue sembra correlare in modo più preciso alla predizione del fenotipo risultante di quello di altri tessuti.

La forma congenita della malattia (CDM) è la forma più severa e più precoce. Il bambino affetto da CDM è ipototonico alla nascita, ha difficoltà nel nutrirsi e nel respirare, e raramente supera i primi due mesi di vita. In caso ciò avvenga, con il passare



degli anni, si evidenziano reliquati funzionali a carico del sistema nervoso, con riduzione consistente del Q.I. CDM che è la forma più grave di DM dimostra alleli con le espansioni più drammatiche della sequenza ripetuta. La forma congenita della malattia di Steinert viene trasmessa solo dalle madri portatrici, mai dai padri. La ragione di questo fenomeno è dovuta al fatto che gli spermatozoni non riescono a sopravvivere in presenza di alleli del gene della miotonina con sequenze ripetute della lunghezza superiore alle mille triplette, lunghezze generalmente associate alla forma congenita della malattia.

Gran parte delle richieste di diagnosi prenatale per la distrofia miotonica provengono da madri portatrici od affette, che vogliono escludere la possibilità di generare figli con la forma congenita della malattia. In questo caso non basta la diagnosi di presenza o meno della mutazione e della malattia nel feto, per una patologia che nelle forme più lievi è compatibile con una aspettativa di vita pressoché normale. Il dato cruciale in questo caso è la lunghezza della sequenza ripetuta espansa. L'esame precoce del DNA fetale dopo prelievo del villo coriale permette, come nel caso della sindrome dell'X fragile di predire con buona confidenza la prognosi nel feto affetto. Numerosi studi si sono proposti di codificare le relazioni fenotipo-genotipo in larghe serie di diagnosi prenatali di DM. Molti di questi lavori hanno riconosciuto e suffragato la utilità del dato molecolare nel predire la gravità della malattia prima della nascita.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ashizawa T. et al. *Curr.Neurol.* 1990, 10:27.
2. Ashizawa T et al. *Neurology* 1992, 42:1877.
3. Bell MV et al. *Cell* 1991, 64:861.
4. Brunner HG et al. *J.Med.Genet.* 1992, 29:780.
5. Chudley AE et al. *J.Pediatr.* 1987, 110:281.
6. Eichler EE et al. *Nature Genet.* 1994, 8:88.
7. Fu YH et al. *Cell* 1991, 67:1047.
8. Fu YH et al. *Science* 1992, 255:1256.
9. Fu YH et al. *Science* 1993, 72:971.
10. Harley HG et al. *Nature* 1992, 355:545.
11. Harper PS. *Myotonic Dystrophy* 2nd ed. 1989, Saunders Co.
12. Howard-Peebles PN et al. *Am.J.Hum.Genet.* 1985, 9:289.
13. Jansen G et al. *Nature Genet.* 1992, 1:261.
14. Knight SJL et al. *Cell* 1993, 74:127.
15. Lubs HA. *Am.J.Hum.Genet.* 1969, 21:231.
16. Mahadevan SM et al. *Hum.Mol.Genet.* 1993, 2:299.
17. Novelli G et al. *Biochem.Mol.Biol.Int.* 1993, 29:291.



18. Nussbaum RL and Ledbetter DH. The fragile X syndrome, in Scriver CR et al. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. 1989, p.327.
19. berle I et al. *P.N.A.S.* 1986, 83:1016.
20. Oberle I et al. *Science* 1991, 252:1097.
21. Parrish JE et al. *Nature Genet.* 1994, 8:229.
22. Pieretti M et al. *Cell* 1991, 66:817.
23. Pizzuti A et al. *Arch.Neurol.* 1993, 50:1173.
24. Poustka A et al. *P.N.A.S.* 1991, 88:8302.
25. Redman JB et al. *J.A.M.A.* 1993, 269:1960.
26. Sherman SL et al. *Hum.Genet.* 1985, 69:289.
27. Sherman SL et al. *Am.J.Med.Genet.* 1984, 48:21.
28. Southern GK et al. *Science* 1989, 246:1298.
29. Sutherland GR. *Science*, 1977, 197:265.
30. Tsilfidis C et al. *Nature Genet.* 1992, 1:192.
31. Turner G et al. *N.Engl.J.Med.* 1986, 315:607.
32. Verkerk AJ et al. *Cell* 1991, 65:905.
33. Yu S et al. *Science* 1991, 252:1179.

## PRENATAL NEUROLOGICAL ASSESSMENT

PRECHTL HFR AND KAINER F.

*Universität Graz*

There is a great need for a reliable method to assess the condition of the fetal nervous system. A series of obstetrical complications can jeopardize the integrity of the fetal nervous system which can hardly be assessed by the traditional techniques, although the obstetrician often needs to know whether or not the fetus has prenatally acquired brain damage.

Some hope was directed to the evaluation of the organization of fetal behavioural states as an adequate measure. Although this gives some hints. The abnormalities are unspecific, similar to what has been found in neonates and young infants. Even less sensitive is the quantitative assessment of fetal movements which, despite the high appreciation in obstetrics, is only indicating a terminal condition.

The breakthrough came from studies in developmental neurology on preterm and term infants. From the qualitative judgement of one specific movement pattern, the so-called general movements (G.M.), it is possible to see deviations from the normal complex and fluent pattern in cases with acquired impairment of the nervous system (e.g. periventricular haemorrhage, leucomalacia) and in neural malformations. The method is simple, totally noninvasive, cheap and quick.

The quality of the GMs is judged from replays of video recordings. High interscorer agreement (90%) and high predictive value from follow-up studies up to 2 years of age have been demonstrated. (1, 2, 3, 4)

This technique has been extended to the fetus where it works in a similar way. The ultrasound pictures are also recorded on videotape. A linear array real-time scanner with a large display is necessary in order to create optimal scanning images of the fetus.

Transducer adjustments are kept to a minimum to prevent abrupt shifts of the area being viewed. When the fetus changes the intrauterine position he is gently followed with the transducer to keep its mid - or parasagittal plane in view. The emergence of fetal movement pattern has so systematically been investigated.

### Classification of normal movement patterns (incomplete list)

#### *Startle*

A startle is a quick generalized movement initiated in the limbs and spreading out to

neck and trunk. The movement lasts about one second and is usually of large amplitude, but can also be small or just discernible. Startles can appear superimposed on a general movement, or may be followed by a general movement.

#### *Hiccup*

A hiccup consists of a jerky contraction of the diaphragm. It lasts less than 1 second and may occur as a single event but frequently hiccups follow each other in regular succession up to several minutes.

#### *Breathing movements*

Fetal breathing movements in utero are paradoxical in nature, leading to movements of the thorax inwards and abdomen outwards and vice versa. Although breathing frequently occurs alone, it is sometimes seen during general movements.

#### *Isolated arm or leg movement*

The amplitude and speed are very variable of isolated flexion or extension movements. In addition fast and jerky movements of the arms and legs occur either as a single event (twitch) or as rhythmical movements as a rate of about three to four per second (clonus). Twitches and cloni occur not only as isolated phenomena but may also be superimposed on general movements or may precede them.

#### *Stretch*

The movement consists of a forceful extension of the back, retroflexion of the head, and external rotation and elevation of the arms. The pattern occurs singly and lasts several seconds.

#### *General movements*

In GM's the whole body is moved but no distinctive patterning or sequencing of the body parts can be recognized. Movements of the limbs, trunk and head are of variable speed but are smooth in appearance. The movements are of large amplitude and therefore frequently cause a shift in fetal position. They may last from about 1 to 4 min but wax and wane in intensity during this period. How variable these movements may be, they are always graceful and fluent in character.

For the analysis of the integrity of the central nervous system only GM's are of importance, because they have an easily recognizable characteristic pattern. They occur frequently and are the most complex motor pattern at this early age. The patterns of the other movements are only mentioned in order to differentiate them from GM's.

#### *The study of GM quality in the compromised fetus*

This technique has been employed in a series of studies on compromised fetuses, when GM's were observed with real-time ultrasound and recorded on videotape, a number of qualitative changes of MG's have been found as a sign of neurological dysfunction.

### *Poor repertoire*

The complexity of the GM pattern is reduced, movement components become repetitive and the whole pattern becomes monotonous.

### *Fragmented GM's*

There is a repeated short onset of the movement but it breaks off again and again.

### *Slow and small GM's*

All GM components are carried out with small amplitude and a speed as if the recording has been taken with slow motion.

### *Cramped-synchronized GM*

GM starts abruptly with a contraction in all parts (en bloc) followed later by a synchronous relaxation of all muscles.

### *Chaotic-disorganized GM*

There are forceful movements but they are not coordinated and give a chaotic impression.

In order to know which effect oligohydramnions has on the execution of GMs, cases of premature rupture of the amnion were longitudinally observed. Although GMs became slower and later of smaller amplitude, their complexity remained intact and, hence, clearly different from abnormal GMs due to neural defects (5).

Another group, systematically studied, were cases with intrauterine growth retardation because of placenta dysfunction (6). They are characterized by slow movements of low complexity. The GMs have a poor repertoire. This picture is continued after birth for many weeks. There was an association between the occurrence of abnormal fetal heart rate patterns and poor repertoire of general movements. As the occurrence of abnormal fetal heart rate patterns coincides with fetal hypoxaemia. Oxygen deprivation is at least partly responsible for the poor movement repertoire. No abnormalities in the quality of general movements were observed before a reduction in the amount of amniotic fluid or the occurrence of abnormal fetal heart rate pattern. These results indicate that uncomplicated intrauterine growth retardation as such does not necessarily affect the quality of general movements.

In anencephalic fetuses the quality of general movements is highly abnormal with a large amplitude and a forceful and jerky character (7). In fetuses with chromosomal anomalies similar alterations in the quality of fetal movements can be seen. In malformed fetuses the analyses of the movement pattern is an additional parameter to evaluate the integrity of the central nervous system.

The changes in quality of specific movement patterns, such as the general movements, are a reliable sign of neural dysfunction. The assessment of qualitative

rather than quantitative changes in fetal motility are providing an important tool in prenatal neurology. This enriches considerably the diagnostic arsenal of the obstetrician with an important dimension.

#### REFERENCES

1. Prechtl HFR. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a maker of neurological dysfunction. *Early Hum. Dev.*, 23 (1990) 151-158.
2. Ferrari F., Cioni G., Prechtl HFR. Qualitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. *Early Hum. Dev.*, 23 (1990) 193-231.
3. Prechtl HFR, Ferrari F., Cioni G. Predictive value of general movements in asphyxiated full term infants. *Early Hum. Dev.* 35 (1993) 91-120.
4. Prechtl HFR. Fetal behaviour. In: A. Hill and J. Volpe eds. *Fetal Neurology*. New York: Ravens Press (1989) 1-16.
5. Sival DA, Visser GHA, Prechtl HFR. Does reduction of amniotic fluid affect fetal movements? *Early Hum. Dev.* 23 (1990) 233-246.
6. Sival DA, Visser GHA, Prechtl HFR. The relationship between the quantity and quality of prenatal movements in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation and premature rupture of the membranes. *Early Hum. Dev.* 30 (1992) 193-209.
7. Visser GHA, Laurini RN, de Vries JIP, Bekedam DJ, Prechtl HFR. Abnormal motor behavior in anencephalic fetuses. *Early Hum. Dev.* 12 (1985) 173-182.

## NUOVI SVILUPPI DELLA TECNOLOGIA DIAGNOSTICA: L'ECOGRAFIA TRIDIMENSIONALE

DANILO DODERO, ULDERICO FRANCESCANGELI,  
CLAUDIO GUSTAVINO, RODOLFO SIRITO  
*Div. Ost. / Gin., Ospedale Civile di Chiavari e Lavagna*

Nell'ecografia 3D, l'ecografo utilizza delle sonde apposite, che possono venire impiegate sia come sonde convenzionali, sia come sonde volumetriche. Si tratta di sonde meccaniche, sia trans-addominali sia transvaginali, poco più grandi delle sonde tradizionali, utilizzate dall'operatore, in principio in maniera consueta.. Quindi, una volta identificata la zona di interesse, l'ecografista può optare per l'acquisizione volumetrica premendo l'apposito tasto ed evitando movimenti durante l'operazione. Con questo passaggio la macchina immagazzina un vero e proprio volume ("volume box" o "campione di volume") che, nel caso della sonda trans-addominale, è a piramide tronca, con dimensioni standard di cm 19 x 9 x 6, con una volumetria sino a 2600 cm<sup>3</sup>.

La durata del tempo di acquisizione, peraltro breve (2-10 s), è direttamente proporzionale alla definizione richiesta dall'operatore ed alle dimensioni del campione di volume.

Infatti l'operatore può scegliere sia le dimensioni, scartando le zone prive di interesse, sia la definizione: nel caso si opti per un'alta definizione, la maggior durata sarà compensata da un numero di sezioni acquisite più elevato (200 "fette"). Per "fetta" intendiamo la singola unità di immagine acquisita: infatti, in questa prima fase, la macchina memorizza un numero elevato di immagini su piani paralleli (da 50 a 200); successivamente, a partire da queste immagini bidimensionali memorizzate, costruisce le due immagini sui 2 piani ortogonali.

Questo è reso possibile dal fatto che ogni punto dell'immagine è caratterizzato non solo da una sua tonalità di grigio, come nell'ecografia tradizionale, ma è identificato anche da delle coordinate spaziali sugli assi x y e z che gli consentono di mantenere sempre e comunque i rapporti topografici con gli altri singoli elementi costitutivi dell'immagine.

Nel caso della sonda trans-vaginale, lievemente più ingombrante di quelle tradizionali solo nell'impugnatura, dove sono contenuti i meccanismi per l'acquisizione volumetrica, la forma del volume acquisito è a tronco di cono. Una volta terminata la fase di acquisizione, sullo schermo appaiono 3 immagini: una corrisponde a quella che vedevamo in tempo reale subito prima dell'acquisizione; le altre due sono

ortogonali ad essa.

Come può avvenire ciò? Come già detto, in ecografia tradizionale ogni immagine è costituita da pixel: cioè lo schermo è suddiviso in una miriade di puntini colorati in diverse tonalità di grigio. Le varie combinazioni di colore dei punti creano l'immagine.

Nel campione di volume invece, ogni singolo punto viene identificato non solo dalle sue caratteristiche cromatiche, ma gli vengono attribuite anche delle coordinate spaziali sui 3 assi ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ). Questo vale per ogni punto delle singole sezioni. Quindi, a partire dalle varie sezioni acquisite (tutte parallele e su un piano), la macchina costruisce gli altri due piani di immagini, ortogonali ad esse.

È possibile esplorare l'interno del campione di volume sia esaminando le singole sezioni acquisite dalla sonda, sia le immagini situate sui 2 piani ricostruiti; possiamo cioè scegliere quale piano esaminare ( $x$ ,  $y$  o  $z$ ). Mentre esploriamo un piano, possiamo aver sullo schermo tre immagini contemporaneamente: le due immagini ortogonali si modificheranno in contemporanea a quella che stiamo esplorando. Inoltre è possibile ruotare le immagini sui 3 assi per visualizzare un numero infinito di sezioni create sul momento ed in tempo reale.

A questo punto è possibile una vera e propria ricostruzione tridimensionale plastica delle varie strutture; l'operatore può scegliere tra vari algoritmi di ricostruzione (superficie, raggi- $x$ , trasparenza) e scegliere il numero di immagini ed il loro angolo di visualizzazione.

Ogni fotogramma di una ricostruzione tridimensionale richiede circa 30 secondi e di questo occorre tener conto per la previsione dei tempi; l'immagine ottenuta può quindi essere fatta ruotare manualmente od automaticamente all'interno dell'angolo di visualizzazione impostato.

Queste prestazioni aggiuntive rispetto all'ecografia tradizionale sono rese possibili dal fatto che la macchina riunisce in un'unica struttura le apparecchiature dell'ecografo e quelle di un personal computer. Infatti, il campione di volume viene registrato su un supporto informatico (RAM) e tutte le operazioni di elaborazione sono possibili grazie ad un microprocessore e ad un software apposito.

Terminata l'elaborazione, l'operatore può scegliere se cancellare il contenuto della RAM o immagazzinarlo su una memoria di massa alla stregua di un normale file di computer. Per poter effettuare tutte le operazioni descritte, il computer è dotato di un quantitativo enorme di RAM, su cui tiene caricato l'intero campione di volume (anche superiore ai 30 Mb).

Per quanto riguarda il sistema di memoria di massa, l'ecografo è dotato di un'uscita SCSI alla quale possono essere collegati vari sistemi di memorizzazione. Nel nostro caso è presente un'unità Syquest con cartucce da 88 Mb. Questo "file" può quindi essere trasferito via modem tramite la normale linea telefonica, dove un operatore, dotato di una macchina analogica o di un computer col software apposito, può



esplorare il campione di volume e aiutare a dirimere un dubbio diagnostico.

Uno dei vantaggi della macchina è quello di essere stata pensata tenendo conto della tumultuosa evoluzione di tutti i componenti dell'hardware e degli aggiornamenti del software. Infatti, la modularità dell'apparecchiatura permette che, ad ogni evoluzione dei microprocessori o del programma di gestione, si possa intervenire in pochi minuti per sostituire questi componenti, così da avere una macchina sempre aggiornata.

In particolare, i tempi di attesa dovuti all'elaborazione da parte del microprocessore si ridurranno sempre di più e, se l'evoluzione delle CPU continua con questo ritmo frenetico, in poco tempo potremo avere il'immagine tridimensionale plastica quasi in tempo reale.

### L'ECO 3D NELLA CLINICA

L'attuale utilizzo dell'eco 3D comporta diversi vantaggi in due distinti ambiti di impiego: quello "volumetrico" e quello "plastico".

Il primo è dato dalla possibilità di immagazzinare "campioni di volume" degli organi che interessano per poter effettuare l'indagine in un tempo successivo, con tutta calma per noi e senza alcun disagio per la paziente.

Questo aspetto è estremamente importante nei casi in cui il quadro diagnostico ingeneri qualche perplessità nel primo ecografista e questi richieda l'apporto di altri colleghi: si evita così di sottoporre all'ansia di multipli consulti ecografici la paziente che verrà eventualmente richiamata per la conferma finale (in tempo reale) di una diagnosi già posta sul "campione di volume". Questo consente inoltre notevoli risparmi sociali.

Analogamente, il controllo di una patologia in evoluzione sarà molto più agevole.

La possibilità poi di inviare il volume (via modem o per posta) ad un secondo centro in grado di "esplorare" l'interno del volume costituisce un significativo progresso verso l'interscambio di notizie all'interno della comunità scientifica. Addirittura è ipotizzabile che, in un futuro ormai vicino, esistano siti nella rete Internet ai quali inviare i "campioni di volume", con relativa ricostruzione 3D, di casi particolarmente complessi, cosicché ecografisti di tutto il mondo abbiano la possibilità di esaminare i casi clinici ed esprimere un parere a distanza.

Infatti, qualora l'acquisizione sia stata eseguita correttamente, l'ecografista che riceva questo "file" si troverà davanti non solo ad una serie di sezioni tipo TC ma, all'interno del campione di volume, potrà visualizzarne un numero infinito, ingrandendo o rimpicciolendo l'immagine a suo piacimento e, qualora non esista ancora una ricostruzione 3D o questa non sia reputata soddisfacente, potrà crearne egli stesso una di suo gradimento.

Il numero di sezioni ricreabili è infinito, e il loro orientamento nello spazio permette di visualizzare le strutture da punti di vista impensabili e sconosciuti sino a poco tempo fa, con i quali occorre acquisire familiarità.

Per dimostrare quanto l'impiego "volumetrico" rivesta importanza, abbiamo effettuato uno studio (in corso di pubblicazione) in cui vogliamo dimostrare che, per ridurre il disagio di un'ecografia trans-vaginale ad una paziente nel primo trimestre di gravidanza, con l'eco 3D è sufficiente una permanenza della sonda in vagina il tempo strettamente necessario per l'acquisizione del volume; la refertazione può quindi avvenire proprio sul "campione di volume".

Se la nostra Scuola, in questa fase della ricerca clinica, pone l'accento sull'aspetto "volumetrico", altre scuole (8,9,10,11), in particolare quella di Vienna, hanno sottolineato l'aspetto "plastico", legato alla ricostruzione tridimensionale plastica delle immagini 3D.

La diagnosi di alcune malformazioni si giova particolarmente dell'apporto di tale metodica; ci riferiamo alle malformazioni che interessano la superficie esterna del feto.

Particolarmente interessante è la descrizione di un caso di seroto bipartito in cui esisteva una straordinaria corrispondenza tra immagine ecografica a 33 settimane e reperto post-natale, quasi come se si confrontassero due fotografie scattate in sequenza.

Un altro caso descritto riguarda la diagnosi prenatale (26 settimane di e.g.) di un caso di focomelia: gli Autori hanno evidenziato come l'utilità dell'eco 3D non sia limitata alla ricostruzione tridimensionale plastica di superficie, che permette di apprezzare il difetto anche ad un profano. Essi hanno giudicato la ricostruzione in modalità trasparenza estremamente utile sia per evidenziare i rapporti tra tessuti di diversa ecogenicità sia per la diagnosi delle malformazioni ossee.

Inoltre, gli stessi Autori hanno descritto l'utilità clinica della metodica nella diagnosi prenatale di 4 casi di malformazioni della faccia; anche in questo caso, esiste una straordinaria corrispondenza tra immagini pre e post-natali ed il giudizio degli Autori è estremamente positivo.

Altri Autori invece hanno esaminato con l'eco 3D 204 casi di malformazioni già diagnosticate con l'ecografia bidimensionale; di queste, 64 erano malformazioni cranio-cerebrali, 51 dell'apparato uro-genitale, 26 malformazioni addominali, 24 del rachide ed una minoranza coinvolgeva gli altri apparati.

Con gli ovvii limiti che un giudizio soggettivo implica, gli Autori hanno ritenuto l'approfondimento diagnostico offerto dall'eco 3D vantaggioso nel 62% dei casi per la miglior dimostrazione delle malformazioni consentita da tale tecnica.

Un particolare vantaggio offerto dalla metodica, e che apprezziamo quotidianamente nella pratica clinica, è la possibilità di effettuare una biometria molto accurata nel primo trimestre di gravidanza: infatti, nel campione di volume, è sempre possibile ottenere una sezione ottimale per la misurazione della biometria embrio-fetale. Si tratta ancora di un giudizio soggettivo, ma l'esperienza maturata con questa tecnica ci

permette di ritenere altamente significativo il vantaggio offerto da questo tipo di valutazione. Abbiamo infatti ripetutamente verificato che, nei casi in cui la datazione dell'età gestazionale rivesta particolare importanza, una misurazione del CRL su una sezione ottenuta sul campione di volume riesce sempre a fugare tutti i dubbi; sia perché l'immagine elaborata è sempre quella "didascalica" raccomandata dai testi di ecografia, sia perché esiste la possibilità di esaminare più volte la sezione da parte di tutti i sanitari.

Lo stesso tipo di vantaggio è evidente per lo studio della "sonoembriologia fetale"; le strutture che sino a poco tempo fa vedevamo transitare fuggacemente sullo schermo adesso ci appaiono in tutta la loro evidenza. Ammettiamo di essere ricorsi ai testi di embriologia per rinfrescare nozioni che non hanno avuto corrispettivo clinico per molti anni. Il nostro stato d'animo è quello di chi, rassegnato alla routine ecografica, ha visto improvvisamente dischiudersi un mondo nuovo ed affascinante.

## CONCLUSIONI

In conclusione, anche se gli studi svolti sino a questo momento non hanno ancora indagato a fondo le potenzialità offerte dall'eco 3D in ostetricia, riteniamo che le possibilità consentite da questa nuova metodica siano promettenti.

D'altro canto, il crescente sviluppo dei computer renderà sempre più facile ed intuitivo l'uso corrente dell'apparecchiatura, riducendo enormemente i tempi d'attesa delle singole operazioni e rendendone l'utilizzo più semplice ed immediato.

Non bisogna pensare che questa nuova tecnica perdoni superficialità o inesperienza agli operatori, anzi, per essere sfruttata appieno, presuppone un buon bagaglio culturale ed una adeguata preparazione specifica da parte dei medici, e soprattutto una nuova attitudine verso questa tecnologia che rivoluziona l'approccio all'ecografia. E comunque, per poter esprimere un giudizio ponderato su questa nuova tecnica occorrerà attendere una diffusione sufficiente per un impiego estensivo che ne metta in risalto vantaggi e limiti su larga scala.

## BIBLIOGRAFIA

1. KIRBACH D. Et al.: 3D ultrasound: the "Kretztechnik Voluson" approach". *European J of Ultrasound*. 1(1994) 85-89.
2. HONG-CHANG KUO Et al: "The primary application of Three-dimensional ultrasonography in Obstetrics". *Am J Obstet Gynec*, Vol. 166, No 3, pp 880-886, March, 1992.
3. FEICHTINGER W.: "Transvaginal three-dimensional imaging". *Ultrasound Ob/ Gyn*. 3(1993) 375-378.
4. STEINER H. Et al.: "Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology: technique, possibilities and limitations." *Human reproduction*, vol.

9, n°9, pp 0000-0000, 1994.

5. PRETORIUS D. H., NELSON T. R.: "Three-dimensional ultrasound". *Ultrasound Ob/Gyn*, 5(1995)219-221
6. KOSSOF G.: "Three-dimensional ultrasound-technology push or market pull?". *Ultrasound Ob/Gyn*, 5(1995)217-218.
7. TIMOR TRITSCH I. E. Et al.: "High-frequency transvaginal sonographic examination for the potential malformation assessment of the 9-week to 14-week fetus". *J Clin Ultrasound*, 20:231-238, May, 1992.
8. MERZ E, Et al.: "Volume scanning in the evaluation of fetal malformations: a new dimension in prenatal diagnosis". *Ultrasound Ob/Gyn*, 5(1995)222-227.
9. LEE A. Et al.: "Three-dimensional ultrasound in diagnosing phocomelia". *Ultrasound Ob/Gyn*, 5(1995)238-240.
10. LEE A. Et al.: "Three-dimensional ultrasonography of fetal malformations". *Am J Obstet Gynec*, Vol 170, number 5, part 1 pagg. 1312-1314, May 1994.
11. LEE A. Et al.: "Three-dimensional ultrasound: abnormalities of the fetal face in surface and volume rendering mode". *Brit J Obstet Gynec*, April 1994, Vol 102, pp. 302-306.
12. DODERO D., SIRITO R.: "3D ecography in obstetrics and gynaecology: its clinical applications". In *Abstract Book of The place for new technologies*, Roma, 26-29 Giugno 1995.
13. DODERO D., FRANCESCANGELI U., GUSTAVINO C., SIRITO R., VENTURAL.: "3D ecography in obstetrics and gynaecology: its clinical applications". *The place for new technologies and perinatology. International symposium of perinatal medicine and human reproduction*. Monduzzi Editore, in stampa.
14. DODERO D., SIRITO R.: "Fetal physiopatology in first trimester of pregnancy: its assessment by 3d ecography". *Atti del congresso "The fetus as a patient"*, New York, Novembre 1995, in stampa.



### 3<sup>a</sup> SESSIONE - 3th SESSION

**Presidenti:** Montemagno U.  
Leonardi M.

**Coordinatori:** Bevilacqua G.  
Cavazzuti G.B.





## INTERDISCIPLINARITY. EUROPEAN UNION'S PLANS AND STRATEGIES

D. ARDUINI

*Cattedra di Medicina dell' Età Prenatale  
Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Università degli studi di Roma "Tor Vergata"*

In Medicina Perinatale, nell' ultimo decennio, molti goals sono stati raggiunti. In particolare, il brusco declino degli indici di mortalità nel mondo ed in Europa soprattutto ha portato, da un lato, degli innegabili vantaggi, ma, d' altro canto, non ha permesso che la riduzione della morbidità potesse seguire lo stesso trend. Ciò è probabilmente dovuto a due fattori principali, di cui il primo è squisitamente biologico, e sul quale nemmeno per il futuro sarà possibile incidere, facendo parte di quella classe di patologie che ancora oggi non hanno conosciuto una loro dignità eziologica. Il secondo fattore è legato invece al fatto che molti dei feti, che prima terminavano la loro vita nel mondo intrauterino, vengono invece oggi assistiti a livello neonatale e pediatrico, grazie, appunto, alle nuove tecniche che hanno affinato sempre di più le nostre possibilità diagnostiche.

Da quanto precedentemente esposto, si evidenziano essenzialmente due aspetti particolari: il primo, è che la diagnostica in campo fetale ha ormai raggiunto dei livelli limite per quanto riguarda la sua capacità discriminante; il secondo è che, invece, le possibilità terapeutiche offerte, stante la difficoltà di "raggiungere" il nostro paziente, sono ancora oggi confinate a protocolli relativamente sperimentali, ed adottati in pochissimi centri situati quasi tutti nelle aree più industrializzate del nostro pianeta. Lo sforzo, che quindi si sta compiendo in questi anni, è sia di tipo sociale che di tipo prettamente speculativo. E' chiaro che entrambi questi settori sono fortemente interrelazionati fra di loro, e l' immediato sbocco di tecniche nuove non può che essere quello di cercare di semplificarle, per far sì che queste stesse siano ripetibili e necessitino di attrezzature le meno costose possibile.

Il mondo scientifico che fa capo alla Comunità Europea ha fortemente sentito la necessità di dare un' impronta in questo settore, ed ha dato particolare impulso all' aspetto della didattica, partendo dal presupposto che formare in Europa i medici, particolarmente preparati da esperti, e poi rimandarli nelle loro sedi di provenienza potesse essere il contributo migliore che nazioni più fortunate possono esprimere ad aree geograficamente meno abbienti.

Per fare ciò, il grande sforzo, che oggi si sta compiendo in ambito comunitario, è stato quello di cercare di strutturare degli ordinamenti didattici che fossero ampia-

mente sovrapponibili fra le nazioni CEE, e cementare le diversità di tradizione e cultura fra i paesi membri attraverso un continuo e costante scambio delle generazioni in fieri con scambi culturali e periodi di "staging" nei paesi membri. Il progetto ERASMUS ed il suo omologo successivo SOCRATES sono veramente l'espressione di questo grande sforzo, che ancora oggi si sta compiendo e che, sfortunatamente, ha dato la misura reale, anche in campo didattico, e non solo in quello economico, dell'Europa "a due velocità". Infatti, mentre negli Stati nordeuropei il passaggio dei discenti fra le varie nazioni è ormai una prassi consolidata, allorché ci avviciniamo alle nazioni che si affacciano nel bacino mediterraneo, tale meccanismo continua ad incontrare delle relative difficoltà, legate soprattutto ad una cultura della popolazione più legata all'area geografica di appartenenza che a quella visione di "cittadinanza del mondo" che l'avvento sia di un'informatica senza frontiere che di una progettualità di spostamenti in tempi limitati avrebbe dovuto ampiamente ridurre se non annullare. D'altro canto, anche una lenta e pigra burocrazia ed una ridotta plasticità delle strutture universitarie hanno fatto sì che, nelle nazioni rivierasche, le difficoltà che incontrano i nostri studenti, al momento del loro ritorno alle sedi di provenienza, sono ancora elevate.

Per quanto attiene invece prettamente alla ricerca in campo perinatale, le principali linee di tendenza sono essenzialmente tre:

- 1 - lo studio della fisiologia fetale
- 2 - le malattie infettive in campo materno-fetale, con tutte le loro correlazioni,
- 3 - i nuovi approcci diagnostici e terapeutici.

Per quanto riguarda il primo aspetto, nell'attuale progetto BIOMED 2 si è data ampia importanza alla valutazione della embriologia, e soprattutto della neuroembriologia, come indicatore e seme di eventuali patologie che si esprimeranno anche a grande distanza dal parto.

In questo specifico campo, l'interrelazione con psicologi, neurologi, neurochirurghi e psichiatri è particolarmente promettente e sembra potersi ricondurre ad una osservazione finalmente completa della "malattia neurologica", non limitata quindi esclusivamente alla terapia della sintomatologia, ma alla ricerca dell'origine profonda delle alterazioni. E', in questo campo, particolarmente promettente la valutazione dell'Alzheimer, nel quale apparentemente la responsabilità, fors'anche su base genetica, potrà essere individuata, valutata e corretta attraverso i nuovi approcci legati alle terapie geniche.

Sempre in questo campo, ma legate più alle sofferenze intrapartali, si stanno portando avanti numerose ricerche sulla simulazione delle capacità plastiche del giovane cervello di sostituirsi ad arce compromesse per lesioni ipossiche o fenomeni compressivi da emorragia cerebrale.

Un altro particolare aspetto è dovuto alla cosiddetta "sindrome maturativa del prematuro," della quale sino ad oggi poco è stato studiato e soprattutto valutato, e che

potrebbe spiegare la relativa inutilità dei test di valutazione intellettiva il cui valore predittivo è fortemente discusso. Ci si troverebbe infatti di fronte ad una situazione di relativo adattamento neurologico del prematuro, il quale, in una sorta di finalistica programmazione, tende, per un periodo relativamente breve della sua vita, a risparmiare i suoi rapporti con l'esterno per progredire rapidamente nella sua maturazione centrale. A questo ultimo aspetto sono particolarmente interessate le aree della Germania, e tali studi vengono effettuati con un grosso contributo da parte delle nazioni scandinave, la cui relativa impermeabilità della popolazione le colloca in una positiva situazione di standardizzazione della popolazione studiata.

Per quanto attiene il secondo aspetto, invece, la ricerca è fortemente limitata da problematiche di tipo morale ed etico, essendo la terapia invasiva, proprio per il suo aspetto cruento, fortemente legata a rischi perinatali. E' realmente in questo il significato della multicentricità della ricerca, per la esiguità della casistica. E per questo aspetto, molto opportunamente, nell'ambito dei progetti europei, esistono i cosiddetti "concerted action project", il cui scopo è quello, nel far progredire la ricerca, di favorire gli scambi culturali e personali, con l'obbligo, nell'utilizzazione dei fondi, di dare un'impulso particolare alla organizzazione di meeting e di congressi specifici. Solamente attraverso questi incontri, la cui breve durata, di 1-2 giorni, non inficia la qualità, ma anzi ne esalta le capacità di sunto, si ottengono gli scopi prefissi, che sono quelli di equilibrare la ricerca nei vari centri individuati e di permettere una reale sovrapposizione dei risultati ottenuti. Nel campo quindi delle terapie fetali, la relativa indagnosità nel raggiungimento del nostro bersaglio ha fatto sì che solo pochi centri abbiano maturato quella pionieristica esperienza che permette di progredire in questo campo. Comunque, l'aspetto legato alle infezioni fetali è stato quello che forse di più ha tratto vantaggio da questa metodica, non solamente per la possibilità di avere una diagnostica finalmente mirata, ma quanto per quello di poter aprire nuove ed impensabili strade nella terapia fetale. Lo studio dei meccanismi che sono alla base delle alterazioni indotte da noxae patogene su base infettiva, e lo studio dei concomitanti risultati espressi attraverso la formazione di alterazioni strutturali anche macroscopiche, sempre indotte da queste stesse infezioni, sta permettendo, a latere della problematica in oggetto, di costruire una sorta di storia naturale della malattia malformativa, che potrebbe essere estremamente utile in un approccio più moderno a questa tragica evenienza. Nel contempo, si aprono aspetti del tutto nuovi nel valutare le capacità immunologiche del feto, in una sorta di laboratorio biologico che permette la valutazione e la fisica visita della organizzazione ed utilizzo delle risposte immunologiche. Questo, in un mondo in cui la componente infettiva, vista nei suoi vari aspetti, risulta essere di gran lunga la più importante area per il prossimo futuro, è indubbiamente particolarmente interessante.

La terza linea sui nuovi aspetti diagnostici e terapeutici è la naturale conseguenza delle due precedentemente riguardate, e ne è la logica espressione. La tecnologia sta

procedendo in maniera imperiosa attraverso tecniche sempre più sofisticate e miniaturizzate, per permettere in campo perinatale l'acquisizione sempre maggiore dei dati. Il tempo di osservazione estremamente ridotto che abbiamo ormai con le ultime generazioni della RMN ha permesso di avvicinare questa tecnologia anche nel nostro campo, nel quale la immobilità del feto per lunghi tempi di esposizione non potrà mai essere garantita. Al di là della qualità dell'immagine ottenuta, vi sono indubbiamente, dietro questo approccio, delle informazioni legate alla struttura, non solo morfologica, dei vari organi fetali presi in esame, che potrebbero in questa maniera rispecchiare quelle alterazioni dovute alla riduzione di perfusione indotta dai meccanismi di compenso utilizzati per salvaguardare il metabolismo cerebrale, sempre necessitante di un supporto energetico molto elevato. L'ecografia tridimensionale, nella quale molti ricercatori stanno deponendo le loro speranze per una valutazione più complessa e completa del soma fetale e della struttura placentare, potrà essere, nel futuro, un approccio ancor più completo. I "concerted action project" sono particolarmente presenti in questi aspetti, attraverso il "SOLUS 3D" che ha messo in correlazione 10 centri europei per questo tipo di studio.

La Comunità Europea, comunque, oltre, come si è detto, a favorire gli scambi fra i paesi membri, si sta pesantemente impegnando con i paesi dell'Europa Orientale. Nuovi progetti, quindi, stanno maturando con i paesi ex comunisti, quali la Ungheria, la Polonia, la Romania, la Slovenia e la Croazia. In alcuni di questi paesi si stanno mettendo a punto rapidamente procedure, volte allo scopo di integrarli in tempi brevi, e ricongiungerli così a quello spazio che la loro latitudine e la loro collocazione geografica nel centro dell'Europa impongono. Un'altra area del mondo, che è particolarmente legata alla Comunità Europea, è il Sudamerica. Sono stati varati i cosiddetti progetti "ALPHA", finalizzati proprio allo scopo di integrare la realtà di questo grande continente alla nostra scienza. Questi progetti, interamente sponsorizzati dalla Comunità Europea, prevedono l'integrazione di almeno tre centri europei con almeno due centri sudamericani. Il loro scopo deve essere però chiaramente triplice, e cioè avanzamento delle metodiche didattiche, avanzamento delle conoscenze, avanzamento delle procedure cliniche.

Gli sforzi, quindi, in questo campo, sono immani, e non solamente, come si è visto, legati alla complessità del problema da affrontare, ma anche alla difficoltà di ingenerare nella collettività il concetto che il feto può essere un paziente, può essere ammalato, e deve essere curato, con tutti gli oneri ed i diritti che deve avere qualsiasi cittadino, per il semplice fatto di esser stato messo al mondo.

## A GLOBAL PUBLIC HEALTH APPROACH TO THE REDUCTION OF PRENATAL, PERINATAL AND NEONATAL MORTALITY AND MORBIDITY

AGOSTINO BORRA

*Maternal Health and Safe Motherhood Programme  
Geneva, Switzerland-The Magnitude of the problem*

The burden of maternal mortality does not consist only of the deaths of mothers. Of greater impact in terms of numbers is the volume of pregnancy-related morbidity and disability among women and the deaths and disabilities of newborn infants. Of the 2 million pregnancies that occur each year globally, around 20 million are terminated by an unsafe abortion which carries great risk of maternal death and long term morbidity. Of the 150 million live births which occur each year, some 3 million result in the death of the infant, often within a few days of birth. And half a million women die each year from pregnancy-related complications. These deaths of mother and infants are due to the same causes - lack of care during pregnancy and delivery and inadequate care of the newborn during the first critical hours of life.

At least 1 million babies suffer severe asphyxia at birth and 25 million have a low birth weight. At least 20 million women each year suffer serious and chronic disabilities following pregnancy or delivery, including reproductive tract infections, obstetric fistula, prolapse, stress incontinence, and anaemia.

These facts have been known for some time. What has been missing is the development and implementation of effective programmes at the national level. The Mother-Baby Package was developed by WHO and other international agencies in response to the urgent need to accelerate action in countries. It defines the minimum interventions to which all women must have access wherever they live and whatever their socio-economic situation.

Many of these interventions described in the Package already exist in countries but they have often been delivered in a separate and uncoordinated manner. The Mother-Baby Package proposes a more integrated approach to maternal and newborn health care making the best use of every opportunity to provide a range of "reproductive health" services. The Mother-Baby Package brings together three high priority issues in "reproductive health": information and services for family planning, maternal and newborn care and prevention and management of sexually transmitted diseases. It seeks to integrate three components of reproductive health which have often, in the past, been delivered in a separate way. It presents a way of taking advantage of the opportunity provided by pregnancy and delivery to provide women with a fuller range of reproductive health care and to ensure essential care for the newborn infant.



## THE NEGLECT GAP

What stimulated WHO to develop the Mother-Baby Package was the growing realization that the health of women during pregnancy and delivery has been neglected. While child survival interventions and economic and social development have led to substantial reductions in infant mortality globally, a similar improvement has not occurred in relation to maternal and newborn mortality and morbidity. Indeed, in some parts of the world, maternal mortality has actually worsened in recent years. This neglect gap cannot be allowed to continue.

We do not have too accurate information on the dimensions of the problem but we do know that it is most acute in sub-Saharan Africa, in southern Asia and in parts of the Western Pacific and Latin America. And even where the situation is less serious there are many parts of the world where maternal mortality remains higher than other developmental and social indicators would lead one to expect. Here too it is clear that additional efforts need to be made to make motherhood safer. The Package is intended to a technical and managerial tool for health planners and policy-makers to adapt to their own country and district situations.

## THE RESPONSE TO THE PROBLEM

The underlying philosophy of the Mother-Baby Package is fourfold: Most maternal and neonatal deaths have the same causes all over the world. Most pregnancy complications can be prevented or managed through Primary Health Care. What is good for mothers is good for babies and safe motherhood benefits babies too. Moreover most of the interventions for both mother and newborn can be provided by the same person.

Finally, safe motherhood is attainable even in settings with limited resources.

Globally, the five major direct causes of maternal deaths around the world are haemorrhage, which accounts for one quarter of maternal deaths, sepsis, which accounts for 15% of the total, hypertensive disorders of pregnancy including eclampsia, unsafe abortion, which account for 13% of the total each, and obstructed labour which accounts for 7% of the total. These figures are global estimates and do not reflect regional and national variations. Other direct causes such as embolisms, ectopic pregnancies accounts for a further 8% of the total. In addition, some 20% of all maternal deaths are due to existing conditions which are aggravated by pregnancy - malaria, hepatitis, diabetes, cardiovascular diseases, anaemia etc. The Mother-Baby Package focuses its attention on preventing, detecting and managing the direct causes of mortality but also addresses the indirect causes, particularly anaemia.

The Package also addresses newborn deaths. Globally, over half of all infant deaths - deaths up to one year of age - occur during the first month of life. Over one third of infant deaths take place within the first week. These deaths are not mainly the result of childhood, immunizable diseases, diarrhoea or respiratory infections. Instead

they are a direct consequence of lack of care of the mother during pregnancy and childbirth and lack of care of the newborn immediately after delivery.

We have stated that the interventions described in the Mother-Baby Package are attainable. Work undertaken by WHO and the World Bank has shown that safe motherhood is affordable and that the interventions for pregnancy and delivery care are among the most cost-effective health interventions available. The approach described in the Package is based on the strengthening of existing infrastructures. It involves revitalization, reorganization and integration rather than major investments in expensive drugs and equipment. The Package implies the decentralization of care so that women have access to services for both normal delivery and for complications as close as possible to where they live. It defines the minimum interventions and only those that are known to be effective so as to have the greatest impact for the most people. Finally, it recognizes the importance of intersectoral action for effective implementation.

The Mother-Baby Package defines the goals and objectives of safe motherhood strategies. It defines the essential content of interventions in the areas of family planning, basic maternity care and management of complications.

The goals of the Mother-Baby Package are to contribute to the reduction of maternal mortality by half by the year 2000 and to perinatal and neonatal mortality by 30-40%. Given that the year 2000 is only four years away, the need for accelerated action is all the more greater.

In order to achieve the goals of reducing maternal and newborn mortality and morbidity, we know that actions will be needed to reduce the total numbers of pregnancies, to reduce the numbers of severity of pregnancy-related complications and to reduce the deaths from complications when they arise.

To do so requires a fourfold strategy comprising information and services for family planning to reduce unwanted and mistimed pregnancies, basic maternity care - antenatal, delivery and postpartum - for all women and access to essential obstetric care for the management of high risk cases and complications. All this can be delivered through primary health care. At the same time interventions for safe motherhood must be based on the foundation of equity for women in terms of nutrition, access to resources, decision-making and education.

## **THE PACKAGE OF INTERVENTIONS**

The Mother-Baby Package interventions are applied before and during pregnancy, during delivery, after delivery for the mother and after delivery for the infant. They include:

### **I. Before and during pregnancy**

Information and services for family planning



STD/HIV prevention and management

Tetanus toxoid immunization

Antenatal registration and care

Treatment of existing conditions (for example, malaria and hookworm)

Advice regarding nutrition and diet

Iron/folate supplementation

Recognition, early detection and management of complications (eclampsia/pre-eclampsia, bleeding, abortion, anaemia)

## **2. During delivery**

Clean and safe (atraumatic) delivery

Recognition, early detection and management of complications at health centre or hospital (for example, haemorrhage, eclampsia, prolonged/obstructed labour)

## **3. After delivery: mother**

Recognition, early detection and management of postpartum complications at health centre or hospital (for example, haemorrhage, sepsis and eclampsia)

Postpartum care (promotion and support to breast-feeding and management of breast complications)

Information and services for family planning

STD/HIV prevention and management

Tetanus toxoid immunization

## **4. After delivery : newborn**

Resuscitation

Prevention and management of hypothermia

Early and exclusive breastfeeding

Prevention and management of infections

including ophtalmia neonatorum and cord infections

The interventions described in the Mother-Baby Package are designed to be implemented at the district level and involve the strengthening of the district health system. The objective is to ensure a continuum of care, linking women, families and communities to health centres and the first referral hospital. Doing so effectively will require increased attention to the referral system and to management and supervision.

The role of midwifery is central to the attainment of safe motherhood. The person with midwifery skills has an important role at all levels of the health care system, is able to do complex thinking, has a problem-solving approach, is available to and close to the community in which she works, is able to handle family planning needs, management of STDs, maternity care and management or referral of complications and treatment of children. She can provide a range of reproductive health care across the

life course from infancy, through adolescence and the reproductive years and beyond.

WHO is currently developing guidelines and training materials to assist countries in the implementation of safe motherhood interventions. Implementation at country level presupposes a range of ongoing activities from national policy formulation, to needs assessment, costing, planning, implementation, monitoring and evaluation.

## ESSENTIAL NEWBORN CARE STRATEGIES

VIVIANA MANGIATERRA, M.D.

### Introduction

Of 8.1 million infant deaths in 1993, almost half (3.9 million, 48%) were neonatal deaths. While infant mortality has been decreasing steadily all over the world, changes in neonatal mortality have been much slower. Almost two-thirds (2.8 million) of newborn deaths were within one week of birth, and deaths of many babies after the first week were also due to perinatal causes. The major causes of neonatal mortality are listed in Table 1.

Table 1: Causes of neonatal deaths (1993)

Cause of death	Number of newborn deaths	Proportion of all newborn deaths (%)
Birth asphyxia	840 000	21.1
Birth injuries	420 000	10.6
Neonatal tetanus	560 000	14.1
Sepsis, meningitis	290 000	7.2
Pneumonia	755 000	19.0
Diarrhoea	60 000	1.5
Prematurity	410 000	10.3
Congenital anomalies	440 000	11.1
Others	205 000	5.1
<b>Total</b>	<b>3 980 000</b>	<b>100.0</b>

In 1993, 42% (1.7 million) of all newborn deaths were due to infections (neonatal tetanus, sepsis, meningitis, pneumonia, diarrhoea). Two-thirds of those infections were related to the birth process. Neonatal tetanus causes more than half a million of these deaths (14% of the total). Increasing coverage of pregnancy women with tetanus toxoid can and does reduce neonatal tetanus deaths but babies may still die of other bacterial infections caused by lack of hygiene at birth and during the newborn period.

In developing countries around 3% of newborns suffer mild to moderate birth asphyxia, and an estimated 840 000 newborns died of this cause in 1993 (25% of birth-related deaths). An equal number of survivors suffer brain damage. Although prompt resuscitation after delivery can prevent many of these deaths and disabilities, it is often not initiated or the procedures used are inadequate or wrong.

Few data are available on the incidence of hypothermia for home and institutional births and almost no data exist on how many newborn deaths are due to hypothermia. Existing evidence show that hypothermia contributes significantly to deaths of low birth weight and preterm infants.

The proportion of babies who are breast-fed is high in all regions of the world, but there are wide variations in the duration of breast-feeding. Sub-optimal breast-feeding practices are still the norm in most countries. Failure to give newborn infants colostrum is a common example of bad practice. Lack of exclusive breast-feeding substantially increases the risk of poor newborn and childhood outcome.

In many countries where the prevalence of sexually transmitted diseases is high and where prophylaxis is not widely practised, ophthalmia in newborns is a common cause of blindness. Blind infants are also at increased risk of dying.

About 19% or almost 24 million of all infants are born with a birth weight less than 2500g, which is classed as low birth weight (LBW). LBW is probably the single most important factor in neonatal mortality, as well as being a significant determinant of post-neonatal mortality and childhood morbidity.

Around 755 000 newborn infants die of pneumonia. While some of these infections have their origin in labour and delivery, others are acquired postpartum. Lack of hygiene, hypothermia and inadequate feeding are important risk factors. Signs of pneumonia in a newborn are subtle and often remain unrecognized until it is too late.

An unknown proportion of newborn deaths is due to neglect of the female newborn infant. An unknown number of female newborns are left to die because they are unwanted.

The majority of newborn problems are specific to the perinatal period. They cause not only deaths but also substantial morbidity and disability. These problems are the result of poor maternal health, inadequate care during pregnancy, inappropriate management and poor hygiene during delivery, lack of newborn care and discriminatory care. If a mother dies during childbirth, her baby will have an even smaller chance of survival. Death among newborn infants is so frequent that it is accepted as routine by many families and community members. In some societies a child is named only if she or he survives the critical neonatal period.

Almost two-thirds of births in developing countries occur at home and only half are attended by a trained birth attendant (Table 2). Strategies to reduce newborn deaths should therefore also target traditional birth attendants (TBAs), families and communities as well as health workers within the formal health care system.

Table 2: Births by region, place and attendance at birth (1993)

Region	Births (in thousands)		At home	By trained person	Neonatal deaths (in thousands)	
	Number	%	%	%	Number	%
World	142 000	100	56	60	4 150	
Developed <sup>1</sup>	17 000	12	5	99	170	4
Developing	125 000	88	63	55	3 980	96
Africa	28 000	20	66	42		
Asia	85 000	60	67	56		
Latin America	12 000	8	34	76		

<sup>1</sup> In developed countries it is assumed that neonatal mortality is 10/1000 live-births

### Strategies to reduce perinatal mortality

Taking into consideration the various determinants of perinatal and newborn health, different strategies have been identified as effective in preparing programmes aimed at improving perinatal health:

1. **Antenatal care** includes surveillance for signs of impending complications, infections or early onset of labour. The norm that is generally promoted favours beginning antenatal care in the first trimester of pregnancy.

2. **Better pregnancy and delivery care** have been made possible by the advancement of medical science that has shown which interventions can really be beneficial and by the dissemination of these results among health professionals. Although the incorporation of the current knowledge into routine medical practice still has a long way to go, there is no doubt that in the most advanced countries there has been a move towards evidence based medicine as well as an increased awareness of women about their right to obtain the best care.

Effective antenatal care of women at high risk with obstetric complications or very preterm deliveries and provision of appropriate care and the active observation and management of labour with early detection of complications are aimed at identifying cases of patients who should be transferred to a higher level of care when necessary or to identify early fetal observation in time for effective infant care at birth. The combination of these two strategies is an essential component of good perinatal care and can only be obtained through active professional collaboration between obstetric and newborn care health personnel.

3. **Regionalization** - In most industrialized countries perinatal care is increasingly built around the concept of levels of care or *Regionalization* to correspond to the anticipated or actual level of clinical skills and facilities required for care. It has evolved in the context of a well-developed infrastructure of transport, communications, health facilities and different categories and levels of specialized personnel. *By*

*identifying and referring women with impending complications or at risk of a very preterm delivery, and by ensuring an appropriate transport service for obstetrical emergencies or particularly vulnerable newborn infants to referral centres, many countries have experienced a sharp fall in perinatal mortality.*

**4. Appropriate newborn care** has been made possible by upgrading the knowledge, skills and practices of health personnel, including doctors, nurses and midwives. Particular attention must be given to skills in resuscitation.

Appropriate technologies for newborn care and regionalization of care are key strategies in reducing perinatal mortality.

Taking into consideration the criteria to judge the appropriateness of a technology, specific tasks and appropriate technologies for newborn management should be identified for each level of care without neglecting the importance of a friendly environment for mother and infant.

#### **Appropriate technologies to implement essential neonatal care principles**

Many different technologies have contributed enormously to reducing maternal and perinatal mortality and morbidity. The experience from many countries in the use of biomedical equipment shows that there has been a widespread introduction of sophisticated technology without:

- previous assessment of effectiveness,
- adequate clinical engineering support,
- adequate training of staff,
- evaluation of costs,
- careful planning of the needs,
- assessment of possible and more appropriate alternatives.

As a result, the impact if any, has been far less than expected. Costs are increasing (while budgets are shrinking); there are frequent breakdowns (and there is no way to fix them); resources are diverted from more important priorities, and the overall approach to health care tends to be de-humanised. Perinatal care does not seem to be an exception.

The more technology is used - and the more doctors take care of the various aspects of labour and delivery - the greater are the difficulties in combining the emotional needs of the mother and her family with the technical and organizational needs of the institution.

But today the emotional needs of mothers, fathers and newborn babies are being recognized, as well as some of the disadvantages of institutional deliveries, such as the difficulty for the mother to receive some psychological support during labour and delivery, the separation between mother and baby, the loss of many aspects of the crucial experience of childbirth for the whole family.

Besides their cultural meaning, these negative aspects bear also some

consequences on the health of mother and newborn. For example, it has been shown that psychological support during labour diminishes the incidence of labour and delivery complications, and that late initiation of breastfeeding and mother-baby contact may compromise successful breastfeeding and mother-infant bonding later.

The key features of the concept of bonding are that there is a limited sensitive period, initiated at birth and persisting for a number of days, during which a mother is particularly open to form a relationship with her baby. During this period separation may lead to disturbances of the mother-child relationship which can be persistent. These disturbances include increased anxiety and psychological distance and can contribute to greater problems, such as child neglect and abuse, later on.

Besides being a request of many women and a need for the baby, a more **friendly environment for childbirth** and early and close contact between mother and baby are now recognized as essential features of good delivery and newborn care.

Appropriate technologies to ensure the above principles are the following:

- the father or another member of the family should be allowed to assist the woman during labour and delivery and to visit her during her hospital stay
- unnecessary traumatic procedures for both mother and baby during childbirth should be avoided
- traditional practices should be allowed if they do not interfere with good care
- early contact between mother and baby should be encouraged and any unnecessary procedure that separates the baby from his/her mother should be avoided.

**Breastfeeding** is one of the most important contributors to neonatal, infant and child health, growth and development. The benefits are enhanced if breastfeeding starts within one hour after birth, with demand feeding and no prelacteal feeds. Many neonatal health problems can be avoided or reduced by such a pattern of breastfeeding. These include such conditions as hypothermia, neonatal hypoglycemia, infections and neonatal jaundice.

Breastfeeding protects against death and morbidity also in the postneonatal period and throughout infancy and childhood. The protective effect is particularly strong against infectious diseases that are prevented through both direct transfer of antibodies and other anti-infectious factors and long-lasting transfer of immunological competence and memory. Mothers benefit from breastfeeding too. It reduces the risk of postpartum haemorrhage and lowers the risk of breast and ovarian cancers. It contributes to child-spacing by reducing fertility while the mother is breastfeeding.

Human milk confers protection against intestinal infections because it is rich in serum immunoglobulins, surface immunoglobulins (IgA), lysozyme, lactoferrin and other factors which inhibit a colonization of the intestine and avoid the spread of micro-organisms to other sites. Human milk confers a significant protection against both mortality and morbidity associated to ALRI. A careful study done in Brazil showed that, compared to the exclusively breastfed infants, bottle-fed babies had a risk of death



for respiratory illness three times higher. Partially breastfed infants had a risk 1.6 times higher.

The risk of morbidity and of hospitalization is much higher among infants who are not breastfed and this is true also in industrialized countries, where evidence indicates that very severe illness is less likely among breastfed infants.

Data from both developing and industrialized countries confirm the marked protective effect of breastfeeding against bacteremia and meningitis. The risk of bacteremia among low birth weight infants is three times higher when they are not being breastfed and it is now accepted that feeding with human milk is the single most effective method of preventing necrotizing enterocolitis in premature infants. Urinary tract infection too seems to be less likely among breastfed infants than among those not breastfed.

Much evidence shows that breastfed babies are better nourished than bottle-fed ones, and there have been recent studies showing that children that were breastfed have a slightly better neurodevelopmental performances. This may be explained with the more appropriate composition of human milk in essential constituents of the human brain.

## **Protective effects of breastfeeding**

### *1. On neonatal and infant health*

- Less overall morbidity and mortality
- Less mortality, morbidity and hospitalization for diarrhoea
- Less morbidity for sepsis
- Less mortality, morbidity and hospitalization for acute lower respiratory infections
- Less necrotising enterocolitis in premature infants
- Less urinary tract infections
- Less asthma and other allergic diseases
- Less chronic intestinal diseases, lymphomas and diabetes
- Less vitamin A deficiency
- Less malnutrition
- Better neurological development, both in premature and full term babies.

### *2. On maternal Health*

- Less postpartum haemorrhage
- Less breast and ovarian cancer
- Reduced risk of cancer in young women (pre-menopausal)

Appropriate technologies to promote breastfeeding include:

- giving the baby to the mother for breastfeeding shortly after birth

- promoting breastfeeding at request
- promoting rooming-in
- giving mothers information about the benefits of breastfeeding
- showing mothers how to breastfeed and giving them information about the problems that may arise
- avoiding hospital routines that may interfere with breastfeeding, including inappropriate use of breast-milk substitutes.

**Birth asphyxia** is one of the major causes of perinatal morbidity and mortality and of serious neurological sequelae in later life. Asphyxia also contributes to hypothermia, hypoglycemia, infections, thus contributing indirectly to neonatal mortality and morbidity.

It is important to underline that interventions to reduce perinatal asphyxia may be the most cost-effective method for achieving further reductions in neonatal mortality and preventing future disabilities. Unfortunately, as health professional involved in delivery care know very well, in about 50% of cases it cannot be anticipated, even with technological approaches (for example electronic foetal monitoring), that the newborn infant will have trouble in initiating breathing. As a consequence, the necessary equipment and skills for prompt neonatal resuscitation are needed for every birth. By ensuring the availability of skilled personnel and appropriate devices and procedures for resuscitating asphyctic newborns, many countries have been successful in reducing the incidence of birth asphyxia.

Appropriate technologies involved are therefore:

- Assessment of the newborn immediately after birth for need of resuscitation.
- Resuscitation by bag and mask and other cardio-pulmonary resuscitation procedures, if spontaneous breathing does not start.
- Management of the post asphyctic newborn.

During the hours and days following delivery, babies are better able to preserve warmth if they are adequately fed and protected from extreme environmental temperature. Mother-body is still the best source of warmth. Although incubators, heaters or water mattresses are used in many countries, studies have shown that mothers are at least as good a source of warmth as incubators.

Besides the exposure to heat losses, the newborn is at particularly high risk for **hypothermia** because at birth the infant's ability to respond to cold by increased metabolism and heat production is not fully developed. However, this response will develop provided the baby is healthy and receives food.

Sick or small (LBW) infants are at increased risk of hypothermia. Preterm and low birth weight infants have less subcutaneous fat for insulation, and thus lose heat more easily through their thin skin. Small and sick infants do not have the ability to respond by increasing their metabolic rate. The amount of heat gained by crying and moving, in these infants, is minimal. Sick infants do not feed properly and infections

may increase their metabolic requirements. These are the reasons for paying special attention in preventing hypothermia in these infants.

There are a number of *appropriate technologies* that have been developed and tested for prevention and treatment of hypothermia. They include action at four different levels:

1. The concepts of "the warm chain" should be applied right after birth, by drying the infant immediately after birth, placing in direct skin-to-skin contact with the mother, and covering both with a heavy, clean blanket.

2. Early diagnosis of hypothermia. This means that temperature should be taken routinely in all newborn babies and with increased frequency in LBW or sick newborns.

3. Rewarming hypothermic babies and ensuring special thermal protection to babies at special risk of becoming hypothermic, that is LBW and sick babies. The following methods are appropriate: skin-to-skin contact, water-filled mattresses and air-heated incubators.

4. Ensuring adequate thermal protection during internal transfer of the baby from the delivery room to the maternity and during external transport in case of referral to another centre.

Neonatal infections can be the consequence of contamination during the late stage of pregnancy, during delivery and during the first days of life. Besides ensuring a clean environment and aseptic techniques during delivery, newborn care must include procedures aimed at:

- Preventing infections acquired during the delivery to develop to a clinical stage,
- Preventing the acquisition of infections during the first days of life,
- Early diagnosis of infections in order to ensure a prompt treatment and avoid complication.

In addition to hygiene during delivery, clean hands (gloves), clean environment, sterilized/disinfected equipment and supplies, these principles should include special measures for newborns to prevent hospital infections such as rooming in, prevention of overcrowding, provision of clean water and washing hands by health personnel.

Appropriate technologies to ensure the above principles include:

- appropriate cord care,
- avoiding routines that may facilitate infections, such as putting more than one baby in incubators, not ensuring appropriate cleanliness of incubators and other devices, etc.,
- ensuring cleanliness of personnel in charge of newborn babies,
- keep babies with mothers as much as possible and avoid crowded nurseries,
- prevention of ophthalmia neonatorum,
- clinical observation of newborns for early recognition of signs of infection,
- prompt treatment of local and systemic infections.

## REFERENCES

1. Birth asphyxia: A crucial issue in the prevention of developmental disabilities. *Midwifery* 1990, 6:99-107.
2. Breast-feeding Management and Promotion in a Baby-Friendly Hospital. UNICEF/WHO, Geneva 1993.
3. Breastfeeding: Technical basis and recommendations for action. WHO/NUT/MCH/93.1. Geneva 1993.
4. Breastfeeding counselling. A training course. WHO/CDR/93.4. Geneva 1993.
5. Care of the mother and newborn at the health centre: A practical guide. WHO/FHE/MSM/94, Geneva 1994.
6. Clean delivery: a set of guidelines for strengthening clean delivery techniques and practices. WHO/MSM, Geneva 1995.
7. Indicators for assessing health facility practices that affect breastfeeding. WHO/CDR/93.2, Geneva 1993.
8. Mother-Baby Package. WHO/FHE/MSM/94.11, Geneva 1994.
9. Protecting, promoting and supporting breastfeeding: The special role of maternity services. A joint WHO/UNICEF Statement. WHO Geneva 1989.
10. Resuscitation of asphyctic newborn infants with room air or 100% oxygen. *Pediatrics* 1993, 34:809-12.
11. Thermal control of the newborns: A practical guide WHO/FHE/MSM/93.2. Geneva 1993.
12. Chalmers, Enkin, & Keirse. A guide to effective care in pregnancy and childbirth, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press 1995.
13. Chalmers, Enkin, & Keirse. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford, Oxford University Press 1989.
14. Hull, J. and Dodd, K. What is birth asphyxia? *British Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1991 98:953-5.

## PUBLIC HEALTH APPROACH TO PREVENTION OF NEUROLOGICAL DAMAGE

P.E. TREFFERS,

*em prof. Obstet Gynaecol, WHO Medical Consultant M.C.H.*

One of the main goals of perinatal care is the prevention of damage to the fetus and the newborn. Among the possible harmful consequences of pregnancy and the perinatal period is neurological damage to the infant. Before we can discuss the prevention we should focus our attention on the epidemiology and the possible causes, especially of cerebral palsy.

### **Epidemiology of cerebral palsy**

Cerebral palsy (CP) is one of the most important neurological handicaps. The exact definition is difficult, because it comprises several related clinical syndromes. Ens-Dokkum et al (1994) in a comparative study of two different populations defined CP as a non-progressive disturbance of movement or posture due to maldevelopment or damage of the immature brain. Major congenital anomalies affecting the central nervous system, degenerative central nervous system diseases, and diseases acquired after the neonatal period are excluded.

The epidemiology of CP is notoriously difficult. The data about incidence and prevalence have to be collected in a standardised way in a defined large population, from infants at the age of three or five years, because at that age the disease is usually apparent. These data then have to be related to data on pregnancy and perinatal period. In a few countries reliable data are available, nationwide or on a regional basis. These countries are Sweden, the UK, Ireland, Finland, Australia and Japan.

In Sweden national data are available on infants from births in 1954-1986 (Hagberg et al 1993). The crude live-birth prevalence in '54-'58 was 2.24 per 1000; in the following years it decreased to 1.34 per 1000 in '67-'70. Thereafter a steady increase was observed, in '83-'86 the prevalence was 2.49 per 1000. In earlier periods ('71-'82) the increase was mainly due to CP in preterm births, whereas in the latest period about which data are available ('83-'86) it was mainly due to relatively more CP-children born at term.

Comparable data are available in other countries. In the Mersey region in England data are collected from 1967-1984. There has been no significant change in the prevalence of CP among infants weighing > 2500 g at birth. Among low birthweight infants (< 2500g) a significant increase has been observed (Pharaoh et al 1990). In Ireland in 1976-1981 a significant increase in CP-cases was observed among

very low birthweight infants, especially in those with a birthweight under 1251 g. A slight decrease in birthweights between 2000-3000 g was apparent, and a larger but not statistically significant increase in infants with birthweights above 3000 g (Dowding & Barry 1988). In Finland in the Turku region from 1968-1982 an increasing prevalence of CP was found, due to an increase in low birthweight children (Riikonen et al 1989). In Western Australia in 1967-1985 the rates of CP increased in the birthweight group < 1500 g, decreased in the group 1500-1999 g and did not change in the infants with birthweights > 2000 g. Total rates did not change significantly (Stanley and Watson 1992). In a region in Japan (Tottori) after a decrease in incidence of CP in 1955-1980 an increase was observed in 1980-1985, attributable to birth weight groups below 2000 g (Takeshita et al 1989).

The pattern emerging from these data, all collected in developed countries, is a general increase of CP in infants born preterm and especially very preterm. The rise in the incidence occurred simultaneously with the development of neonatal intensive care, and the concomitant increased survival of preterm infants. Roughly 25% of all infants with CP had a birthweight of < 1500 g. These infants generally were born very preterm, at a gestational age of < 32 weeks. The incidence of CP among them is  $\approx$  50-60/1000 live births (Pharaoh et al 1990). In a Dutch study rates of major handicaps of these infants were  $\approx$  7% of surviving children, 8% had a minor handicap (Veen et al 1991).

Roughly two thirds of the infants with CP were born at term. The incidence of CP in infants born at term is much lower, about 1 per thousand. It is remarkable however, that during the last decades the incidence remained equal or even increased, notwithstanding the diagnostic improvements in obstetrics aimed at detection of intra-uterine hypoxia, and notwithstanding the increase of obstetric interventions and the therapeutic progress in neonatology.

### **Causes of cerebral palsy.**

The epidemiological data have cast doubt on the idea that a large number of CP-cases were caused by hypoxic trauma to the fetus during labour, and could therefore be prevented by monitoring the fetal heart rate and acid-base balance, and by early delivery when signs of hypoxia become apparent. It was found that even serious fetal acidosis, apparent from umbilical artery and vein pH values, showed only a slight relation to neonatal neurological morbidity and no relation to neurodevelopmental outcome at 4 years (Dijxhoorn et al 1985, Dennis et al 1989). Nowadays it is estimated that, although intrapartum fetal distress and suboptimal care are contributing factors in some cases of CP, only a minority of CP-cases, sometimes estimated at 10-15%, is caused by intrapartum fetal asphyxia (Gaffney et al 1994a, 1994b).

It is not quite clear which factors, apart from intrapartum asphyxia, might be causally related to CP in infants born at term. Genetic factors may play a role, and



infections. Cytomegalovirus infections during pregnancy may be related, although the sequelae for the infant of primary maternal infections are particularly mental retardation, blindness and deafness (Fowler et al 1992, Yow & Demmler 1992). Toxic influences (alcohol, tobacco) may also play a role, and intra-uterine growth retardation is a risk factor, at least in infants born after a gestational age of more than 33 weeks (Blair & Stanley 1992). There may be combined influences, for instance hypoxic trauma during labour affecting a fetus with increased vulnerability because of problems in early pregnancy. It is generally agreed upon that problems during pregnancy are of major importance, and that only small proportions are caused by birth asphyxia. We have to realize that the majority of cases of cerebral palsy in term or nearly term infants are of unknown aetiology (Stanley & Blair 1991).

In preterm infants the causal factors of CP are clearly related to preterm birth. The available data show that the general increase in the prevalence of CP in preterm infants is caused by the increased survival of these children, especially the very preterm infants. Perinatal events certainly play an important role, especially in the first hours and days after birth, when intracranial haemorrhages and periventricular leucomalacia may develop. Growth retardation is not a risk factor in these very preterm infants. To the contrary: the brainsparing effect as a compensatory mechanism occurring in severe growth retardation seems to protect the brain to a certain extent (Scherjon et al 1993). The main causal factor of CP in preterm infants is preterm labour as such; its origin is usually unknown, but the influences resulting in CP may also have been a cause of their preterm birth. In some cases a causal factor of preterm labour is known, for instance in multiple gestations. The rise in the incidence of multiple gestations in the last decade has certainly influenced the increase of CP.

### Strategies for the prevention of neurological damage

For the *prevention of CP in preterm infants* the following measures can be considered:

- Referral of women with threatened early preterm labour to perinatological centres where optimal treatment can be given before and during labour and in the neonatal period. Referral to a neonatal intensive care unit after birth of a very preterm infant carries much more risk for the infant than referral before birth. The optimal treatment includes ante partum corticosteroid therapy and, if necessary, surfactant therapy in the neonatal period.

- The utmost restraint in the conduct of in vitro fertilization and ovulation induction. No more than two embryos should be introduced in the uterus after in vitro fertilization, to prevent the creation of triplets, quadruplets and quintuplets with a highly increased risk of CP. However, most of the iatrogenic multiple pregnancies are not caused by in vitro fertilization, but by ovulation induction in the treatment of infertility, or even of amenorrhoea. Restraint should be asked from all the gynaecologists



who conduct these treatments.

- In some cases of extreme immaturity it may be wise to abstain from treatment, or to stop treatment and not try to keep a child alive that is already severely damaged.

- The most fundamental but also the most difficult form of prevention is the prevention of preterm labour itself. That should be the task of obstetrics, but up to now we have not been very successful in fulfilling that task. The last decades obstetricians have been busy with the inhibition of preterm labour but the success has been minimal. As far as I can see in the near future there is no chance of a breakthrough in this field.

### **The prevention of CP in infants born at term.**

Term infants are the majority of those suffering from CP, not because their risk is so high, but because their number is much larger than the number of preterm infants. In developed countries in the last decades obstetric care has been concerned to a large extent with the prevention of fetal hypoxia by surveillance of the fetal heart rate, the determination of the acid-base status, and increased intervention in the birth process. Nevertheless the results of this endeavour are disappointing: the incidence of CP in term infants did not decrease, even increased in some countries. What can be done to improve the results in the future? As has been discussed earlier, the exact causes of CP in term infants are to a large extent unknown, and therefore their prevention is difficult. We shall discuss some aspects here.

- For many obstetricians it would seem tempting to intensify fetal surveillance. If in the past fetal monitoring and intervention in pregnancy and labour were not sufficient to decrease the number of handicapped children, there should be more of the same: more electronic monitoring during labour, more caesarean sections and other interventions. However, the data from the literature do not support this attitude. Electronic fetal monitoring as a diagnostic method has a high sensitivity in the detection of fetal distress, but the specificity is low (Grant 1989). This means that the method results in a high rate of false positive signals, and a concomitant high number of (unnecessary) interventions, especially if used in a group of low-risk pregnant women (Curzen et al 1984, Borthen et al 1989). Nelson et al (1996) studied the value of electronic fetal monitoring in predicting CP. Specific abnormal findings on electronic monitoring of the fetal heart rate were associated with an increased risk of CP, but the false positive rate was extremely high. Gaffney et al (1994a) studied the association between suboptimal care and CP; this seemed to have a role in only a small proportion of all cases of CP. Our conclusion must be therefore, that intensifying of fetal surveillance cannot solve the problem, but would probably result in many more unnecessary interventions.

- To improve the effectiveness of fetal monitoring it would be advisable to restrict the intensive electronic monitoring to high-risk cases. The greatest problems with the specificity and the concomitant false-positive signals of electronic monitoring

occur in the large group of low-risk pregnancies. These labours can be monitored very well by intermittent auscultation, as has been shown in a number of randomized trials. In studies of risk factors of CP it has been shown that factors like bleeding during pregnancy, breech presentation, meconium in the amniotic fluid and maternal infection are associated with an increased risk of CP (Nelson et al 1996). It is in these high-risk pregnancies that electronic monitoring can show its value.

- There are strong indications that in many infants who develop CP, at the time they were born minor congenital malformations were present, or minor disturbances of growth (Blair & Stanley 1992). This points to factors influencing the fetus long before birth, and these factors could be toxic, but also genetic. Possibly future developments in genetics, but also in other diagnostic fields such as ultrasound, will enable us to determine which factors are responsible, and will therefore open new ways for prevention.

### **Prevention of other neurological handicaps**

- Thus far we have dealt primarily with CP, because it is one of the most important forms of infant handicap. However, there are more neurological handicaps that ask our attention; the origins of these are to be found in pregnancy. One of the causes is maternal infection, such as toxoplasmosis and especially cytomegalovirus infection. It is estimated that the handicap rate caused by cytomegalovirus infection is 2 per 1000 liveborn infants (Fowler et al 1992, Yow & Demmler 1992). Up to now these handicaps cannot be prevented, but an obvious improvement would be the development of a vaccine against the virus, comparable with the vaccination against rubella.

- Toxic influences on the fetus are important. Among these are unnecessary medications during pregnancy and alcohol. An example of toxic medications during pregnancy is vitamin A, in many countries freely available in drug stores. High doses of vitamin A can cause congenital malformations, among which are central nervous system malformations. It is well known that large quantities of alcohol can cause the fetal alcohol syndrome, including morphological aberrations of the central nervous system. The influence of the use of moderate quantities of alcohol is not exactly known, but there are indications that even moderate amounts of alcohol could do harm (Little et al 1986, Sulaiman et al 1988). The best advice to pregnant women is to abstain from alcohol.

- Hard drugs like heroin cause serious problems: preterm birth, growth retardation, increased perinatal mortality, serious neurological symptoms in neonates and also late sequelae in infants. Cocain is perhaps the most dangerous drug, because it may cause congenital malformations and cerebral damage. Addicted pregnant women are usually not capable to stop the use of these drugs. At the individual level the influence of hard drugs is very serious, but the number of addicts is limited. In Amsterdam there are now \_ 60 addicted pregnant women per year; this number decreased in recent years.

Prevention is possible on a modest scale only, but good care of the women during pregnancy may change their lifestyle a little and reduce substance intake. These relative simple measures can improve the outcome of pregnancy markedly (Boer et al 1994). The influence of soft drugs (cannabis) on pregnancy and neonate is less obvious. In the literature are conflicting reports about harmful consequences, but these do not seem very important.

- Quantitatively, by far the most important toxic substance is tobacco. In my country, the Netherlands, about 34% of all pregnant women smoke. The mean birthweight of infants of smoking mothers is 200-300 g less compared with non-smoking women, which seems not to be very impressive. However, if one does not only look at the means but also at the distribution of birthweight percentiles, another image is apparent. In infants of smoking mothers the percentage of severely growth retardation (<2.3rd percentile) is 3-4 times higher than in non-smoking mothers, or increased with 200-300% (Van der Velde & Treffers 1985). In the Netherlands every year 3000-4500 infants are severely growth retarded because of smoking, with all the consequences for infant mortality and morbidity. This indeed is a serious health problem, which would be easily accessible for preventive measures.

- An important preventive measure is the periconceptional administration of folic acid for the prevention of neural tube defects (NTD's). Its effectiveness has been shown in women with a recurrence risk of NTD (MRC Vitamin Study Research Group 1991). It is probable, but difficult to prove, that folic acid can also prevent NTD's in pregnant women without a NTD in their obstetric history.

Apparently there are several possibilities for prevention of neurological handicap, but it is also clear from the previous remarks that prevention of neurological damage to the infant is not easy, and that much is still unknown, especially on the origin of CP. More data and more insight are needed, especially with respect to early pregnancy, to increase our preventive potential in the future.

## REFERENCES

1. Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy II. The association with morphology at birth. *Early Human Development* 1992;28:91-103.
2. Boer K, Smit BJ, Van Huis AM, Hogerzeil HV. Substance use in pregnancy: do we care? *Acta Paediatr Suppl* 1994;404:65-71.
3. Borthen I, Lossius P, Skjaerven R, Bergsjo P. Changes in frequency and indications for caesarean section in Norway 1967-1984. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:589-593.
4. Curzen P, Bekir JS, McLintock DG, Patel M. Reliability in predicting baby's

- condition at birth. *Br Med J* 1984;289:1345-1347.
- Dennis J, Johnson A, Mutch L, Yudkin P, Johnson P. Acid-base status at birth and neurodevelopmental outcome at four and one-half years. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:213-220.
  - Dijxhoorn MJ, Visser GHA, Huisjes HJ, Fidler VJ, Touwen BCL. The relation between umbilical pH values and neonatal neurological morbidity in full term AFD infants. *Early Human Development* 1985;11:33-42.
  - Dowding VM, Barry C. Cerebral palsy: changing patterns of birthweight and gestational age (1976/81). *Ir Med J* 1988;81:25-29.
  - Ens-Dokkum MH, Johnson A, Schreuder AM, Veen S, Wilkinson AR, Brand R, Ruys JH, Verloove-Vanhorick SP. Comparison of mortality and rates of cerebral palsy in two populations of very low birthweight infants. *Arch Dis Childh* 1994;70:F96-F100.
  - Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663-667.
  - Gaffney G, Sellers S, Flavell V, Squier M, Johnson A. Case-control study of intrapartum care, cerebral palsy, and perinatal death. *Br Med J* 1994a;308:743-750.
  - Gaffney G, Flavell V, Johnson A, Squier M, Sellers S. Cerebral palsy and neonatal encephalopathy. *Arch Dis Childh* 1994b;70:F195-F200.
  - Grant A. Monitoring the fetus during labour. In: Chalmers I et al (eds). *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford, Oxford University Press 1989.
  - Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI. Prevalence and origin during the birth year period 1983-1986. *Acta Paediatr* 1993;82:387-393.
  - Little RE, Asker RL, Sampson PD, Renwick JH. Fetal growth and moderate drinking in early pregnancy. *Am J Epidemiol* 1986;123:270-278.
  - MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991;ii:132-137.
  - Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med* 1996;334:613-618.
  - haraoh POD, Cooke T, Cooke RWI, Rosenbloom L. Birthweight specific trends in cerebral palsy. *Arch Dis Childh* 1990;65:602-606.
  - Riikonen R, Raumavirta S, Sinivuori E, Seppälä T. Changing pattern of cerebral palsy in the southwest region of Finland. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:581-587.
  - Scherjon SA, Smolders-De Haas H, Kok JH, Zondervan HA. The "brain-sparing" effect: Antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:169-175.
  - Stanley FJ, Blair E. Why have we failed to reduce the frequency of cerebral palsy?

- Med J Aust 1991;154:623-626.
21. Stanley FJ, Watson L. Trends in perinatal mortality and cerebral palsy in Western Australia, 1967 to 1985. *Br Med J* 1992;304:1658-1663.
  22. Sulaiman ND, Florey CDV, Taylor DJ, Ogston SA. Alcohol consumption in Dundee primigravidas and its effect on outcome of pregnancy. *Br Med J*. 1988;296:1500-1503.
  23. Takeshita K, Ando Y, Ohtani K, Takashima S. Cerebral palsy in Tottori, Japan. *Neuroepidemiology* 1989;8:184-192.
  24. an der Velde WJ, Treffers PE. Smoking in pregnancy: the influence on percentile birth weight, mean birth weight, placental weight, menstrual age, perinatal mortality and maternal diastolic blood pressure. *Gynecol Obstet Invest* 1985; 19:57-63.
  25. Veen S, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Impairments, disabilities, and handicaps of very preterm and very low birthweight infants at 5 years of age. *Lancet* 1991;338:33-36.
  26. Yow MD, Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus disease - 20 years is long enough. *N Engl J Med* 1992;326:702-703.

## 4<sup>a</sup> SESSIONE - 4th SESSION

### Tavola Rotonda

Round Table

The interdisciplinary approach:  
obstetric and neonatologic aspects

Presidenti: Caramia G.  
Piattella L.

Coordinatori: Bona G.  
Leocani B.





## CARE IN NORMAL BIRTH

P.E.TREFFERS

*em prof. Obstet Gynaecol, WHO Medical Consultant M.C.H.*

In March 1996 WHO convened a Technical Working Group (TWG) on the care in normal birth. The report of this TWG will be published soon, some aspects are mentioned here.

The aim of the TWG was not primarily the prevention of neurological handicap in the newborn. In many countries of the world morbidity of the newborn is not the primary concern of maternity care, because maternal mortality is still extremely high and even the prevention of maternal deaths appears to be very difficult. Nevertheless, the report of the TWG deals with care in normal birth in developing and in developed countries, it is neither country nor region specific and attempts to give recommendations on those interventions which are or should be used to support the processes of normal birth.

The first question to be answered was: what is "normal birth"? It is frequently stated that childbirth is only normal in retrospect. This leads to the temptation to treat all births with the same high level of surveillance and intervention as is required by those with complications. This, unfortunately, has a wide range of negative effects, some of them with serious implications. They range from the sheer cost of time, training and equipment demanded by many of the methods used to the fact that many women may be deterred from seeking the care they need because they know about the high level of intervention. Women and their babies can be harmed by ill-judged practices and staff in referral facilities can become dysfunctional if their need to care for very sick women is swamped by the sheer number of normal births which present themselves.

The TWG argues for the risk approach in maternity care. During pregnancy and labour a continuous process of risk assessment should take place, to differentiate between those pregnant women with a normal course and a low risk of complications, and those at increased risk. Normal birth is then defined as "low-risk at the spontaneous start of labour and remaining so throughout labour and delivery. The infant is born spontaneously in the vertex position between 37 and 42 completed weeks of pregnancy. After birth mother and child are in good condition."

This definition implies that a number of women identified during pregnancy as at low risk, will in fact need care for complications in childbirth. By the same token, many women categorised as "high risk" go on to have perfectly normal, uneventful births. Nonetheless, some form of initial and ongoing evaluation of a woman's

likelihood of giving birth normally is critical in preventing and/or identifying the onset of complications and to take the necessary decisions about providing appropriate care.

The aim of the care in normal birth, according to the TWG, is to achieve a healthy mother and child with the least possible level of intervention that is compatible with safety. This approach implies that in normal birth there should be a valid reason to interfere with the natural process. The tasks of the caregiver are fourfold:

- support of the woman and her family,
- observation of the labouring woman, monitoring the fetal condition and assessment of risk factors,
- performing minor interventions and care of the infant after birth,
- referral to a higher level of care, if necessary.

Of all the potential caregivers in normal birth (obstetrician, general practitioner, midwife or auxiliary nurse/midwives) according to the TWG the midwife appears to be the most appropriate and cost effective type of health care provider to be assigned to the care of normal pregnancy and normal birth, including risk assessment and the recognition of complications. The TWG follows the recommendations accepted by the General Assembly of the XIII World Congress of FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) in Singapore 1991:

- To make it more accessible to women in greatest need, each function of maternity care should be carried out at the most peripheral level at which it is feasible and safe.

- To make the most efficient use of available human resources, each function of maternity care should be carried out by the least trained persons able to provide that care safely and effectively.

Thus far the introduction to the TWG-report. In the subsequent chapters of the report the TWG examines the evidence for or against a large number of commoner practices during normal childbirth, and gives recommendations about

- A practices which are demonstrably useful and should be encouraged,
- B practices which are clearly harmful or ineffective and should be eliminated,
- C practices for which insufficient evidence exists to support a clear recommendation either way and which should be used with caution while further research clarifies the issue,

- D practices which are frequently used inappropriately.

Some examples of practices in category A (useful, should be encouraged):

- Empathic support by caregivers during labour and birth
- Respecting women's choice of companions during labour and birth
- Non-invasive, non-pharmacological methods of pain relief during labour, such as massage and relaxation techniques
- Fetal monitoring with intermittent auscultation
- Freedom in position and movement throughout labour

- Sterility in the cutting of the cord
- Prevention of hypothermia of the baby
- Early skin-to-skin contact between mother and child and support of the initiation of breastfeeding within 1 hour post partum in accordance with the WHO guidelines on breastfeeding

Some examples of **category B** (harmful or ineffective, should be eliminated):

- Administration of oxytocics at any time before delivery in such a way that their effect cannot be controlled (example: i.m. oxytocin)
- Routine use of the supine (and especially the lithotomy) position during labour
- Use of X-ray pelvimetry

Some examples of **category C** (insufficient evidence, use with caution):

- Routine early amniotomy in the first stage of labour
- Early clamping of the umbilical cord

Some examples of **category D** (frequently used inappropriately):

- Pain control by systemic agents (example: pethidine)
- Pain control by epidural analgesia
- Electronic fetal monitoring
- Oxytocin augmentation
- Wearing masks and sterile gowns during labour attendance
- Liberal or routine use of episiotomy
- Rigid adherence to a stipulated duration of the second stage of labour, such as 1 hour, if maternal and fetal conditions are good and if there is progress of labour
- Operative delivery

Argumentation for these recommendations and literature references can be found in the report of the Technical Working Group on the Care in Normal Birth, to be published by WHO in the summer of 1996, within a few months.

## CONSIDERAZIONI ESSENZIALI SULLA PREVENZIONE E TERAPIA DELLA TOXOPLASMOSSI CONGENITA

MAURO STRONATI

*Divisione di Patologia neonatale e terapia intensiva  
IRCCS Policlinico S. Matteo Pavia*

### **Introduzione**

Ogni anno in Italia si attendono circa 2000 gravidanze complicate da infezione toxoplasmica con a volte gravi sequele per il neonato; nonostante questo dato il problema della toxoplasmosi congenita è tuttora sottovalutato.

### **Prevenzione della toxoplasmosi congenita.**

La prevenzione di questa importante malattia si basa principalmente su:

#### **A) una corretta educazione igienico-sanitaria.**

Si può ridurre di oltre il 60% il rischio di acquisire l'infezione durante la gravidanza adottando le seguenti misure di profilassi:

- non mangiare carni poco cotte o crude, ma solo cotte ad oltre 70°C, o congelate per almeno 48 ore a temperatura < - 20°C; evitare di bere latte non pastorizzato e di mangiare uova crude;

- lavare accuratamente frutta, verdure e qualsiasi prodotto che possa aver subito una contaminazione con il terreno;

- non portare le mani a contatto con la mucosa orale e congiuntivale dopo aver toccato carne cruda; lavare accuratamente le mani e le superfici che siano venute a contatto con la carne;

- proteggere gli alimenti da insetti e scarafaggi;

- usare guanti di gomma per maneggiare la terra e in qualsiasi pratica di giardinaggio;

- evitare ogni contatto con i gatti e con tutto ciò che può essere stato contaminato dai loro escrementi; se questo non fosse possibile, utilizzare sempre guanti di gomma e lavarsi accuratamente le mani;

- lavare le mani prima dei pasti.

#### **B) regolari controlli sierologici.**

Poiché l'infezione da toxoplasma decorre più spesso in modo asintomatico, sarebbe opportuno che la donna sieronegativa effettuasse dei controlli sierologici durante la gravidanza (ogni 30-60 giorni), al parto e un mese dopo, preferibilmente presso lo stesso laboratorio per avere la garanzia di una migliore uniformità dei

risultati.

Tuttavia un buon protocollo di screening per la prevenzione dell'infezione da toxoplasma in gravidanza, dovrebbe prevedere anche la valutazione dello stato immunitario di tutte le donne prima della gravidanza. In questo modo sarebbe possibile identificare i soggetti sieronegativi, e quindi "a rischio", che necessitano di idonee misure preventive e di periodici controlli sierologici durante la gravidanza. Sull'utilità di questo screening non vi sono pareri unanimi; un rapporto costo/beneficio che giustifichi la messa in atto o meno di questo tipo di prevenzione dipende dall'incidenza dell'infezione durante la gravidanza in una determinata area geografica. Secondo alcuni Autori lo screening sierologico è indicato quando l'incidenza dell'infezione materna è uguale o superiore a 1-1,5/1000. In Italia dove si prevede, secondo alcuni Autori, che l'incidenza dell'infezione in gravidanza risulti pari al 6,4/1000 tale screening sarebbe più che giustificato.

#### *C) una adeguato trattamento della gravida infetta.*

In caso di primo-infezione in gravidanza sarà necessario instaurare immediatamente una terapia materna con spiramicina: 3 cp (9000000 UI)/die in tre somministrazioni. Tale trattamento riduce infatti del 60% circa il rischio di passaggio dell'infezione al feto. La terapia con spiramicina va effettuata anche nel solo sospetto di toxoplasmosi e fino al momento in cui quest'ultima non venga esclusa; se l'infezione è invece confermata, il trattamento con spiramicina deve essere continuato fino al termine della gravidanza.

Se il feto risulta infetto, la terapia materna dopo il primo trimestre di gravidanza viene effettuata con cicli di pirimetamina (25-50 mg/die) + sulfadiazina (2-3 gr/die) + acido folinico (25-50 mg due volte alla settimana) per 21 giorni, alternati a cicli di spiramicina (9000000 UI/die) di 21 giorni fino al parto.

Mentre non vi sono dubbi sull'utilizzazione dell'associazione pirimetamina-sulfadiazina nel caso d'infezione fetale certa, non vi sono pareri unanimi sull'uso di questi farmaci quando l'infezione fetale è solo sospetta. Noi riteniamo opportuno effettuare fino al parto cicli di tre settimane di pirimetamina e sulfadiazina alternati a cicli di spiramicina nelle donne in cui l'infezione si sia verificata dopo la ventiquattresima settimana di gravidanza.

#### **Terapia della toxoplasmosi congenita**

Un trattamento fin dalla nascita del neonato infetto può ridurre le gravi sequele a distanza della malattia, ma non vi è unanimità di pareri sui protocolli terapeutici da utilizzare, nè sul trattamento da adottare nel neonato con infezione sospetta. Allo stato attuale delle conoscenze non è dimostrata la superiorità di un protocollo terapeutico rispetto ad un altro; riportiamo pertanto quello da noi utilizzato, ricordando che le indicazioni suggerite devono essere valutate di volta in volta dal pediatra-neonatalogo, poiché non è possibile delimitare rigidamente situazioni che possono presentare

aspetti molto variabili da caso a caso:

A) Se il neonato non evidenzia segni clinici e gli esami sierologici non permettono di confermare o escludere l'infezione (presenza di IgG senza IgM e/o IgA specifiche), possiamo prendere in considerazione quattro possibilità in rapporto all'epoca gestazionale in cui si è verificata l'infezione materna:

1) l'infezione si è verificata in epoca periconcezionale: il neonato non verrà sottoposto ad alcun trattamento; analogo comportamento si adotterà quando non vi sia certezza che l'infezione materna sia avvenuta in gravidanza;

2) l'infezione si è verificata entro la ventiquattresima settimana di gravidanza: il neonato effettuerà un ciclo di 60 giorni di spiramicina (320000 UI/kg/die in due-tre somministrazioni); qualora la madre abbia eseguito la cordocentesi con esito negativo il neonato potrà non essere sottoposto ad alcun trattamento;

3) l'infezione si è verificata dopo la ventiquattresima settimana di gravidanza: il neonato sarà sottoposto ad un ciclo di pirimetamina (1 mg/kg/die in unica dose) + sulfadiazina (80-100 mg/kg/die in due dosi) per 30 giorni, seguito da un ciclo di spiramicina per altri 30 giorni;

4) l'infezione si è verificata in gravidanza, ma non è databile con sufficiente precisione: il neonato sarà trattato con spiramicina per 60 giorni.

B) Qualora, pur essendo il neonato asintomatico, gli esami sierologici e/o parassitologici pre o post-natali abbiano documentato l'infezione, si eseguirà per un totale di 12 mesi un trattamento con pirimetamina + sulfadiazina per 6 settimane, seguito da cicli di 6 settimane di spiramicina alternati a 4 settimane di pirimetamina + sulfadiazina.

C) Se il neonato presenta segni clinici di toxoplasmosi congenita il trattamento si effettuerà con pirimetamina + sulfadiazina per 6 mesi, quindi 1 mese di spiramicina alternato ad un mese di pirimetamina + sulfadiazina per altri 6 mesi.

D) Se il neonato, oltre ai segni clinici dell'infezione, dovesse presentare processi infiammatori (coriorretinite, proteinorrea, ecc.) sarà utile associare alla terapia descritta al punto C un corticosteroide (prednisone: 1,5 mg/kg/die in due dosi per os) che andrà gradualmente sospeso alla risoluzione dei segni infiammatori.

Ogni qualvolta si utilizza l'associazione pirimetamina + sulfadiazina si deve somministrare acido folinico (5 mg per os a giorni alterni) e controllare ogni 15 giorni: emocromo, formula leucocitaria, piastrine ed esame completo delle urine. Questa terapia dovrà essere sospesa (proseguendo con la sola spiramicina) qualora le piastrine risultassero < 90000/mmc, i globuli bianchi < 4000/mmc, l'emoglobina < 9 g% e l'esame urine evidenziasse la presenza di albuminuria e glicosuria; se il numero dei neutrofili risulta < 1000/mmc la dose di acido folinico sarà raddoppiata, se < 500/mmc triplicata, sostituendo l'associazione pirimetamina + sulfadiazina con la spiramicina fino a quando i neutrofili non saranno di nuovo > 1000/mmc.

Infine dobbiamo ricordare come sia particolarmente importante che i neonati a rischio o infetti siano sottoposti a controlli nel tempo; un modello di follow-up da noi



seguito è riportato nella tabella 1.

## CONCLUSIONI

La malattia si manifesta non raramente in forma subdola ed eterogenea e quindi può essere difficoltosa una corretta gestione del paziente senza una adeguata esperienza, pertanto sarebbe auspicabile l'individuazione di centri di riferimento regionali per la prevenzione, diagnosi, trattamento e follow-up della toxoplasmosi congenita.

**TAB. 1: Follow-up del neonato di donna con infezione primaria da *Toxoplasma gondii* in gravidanza.**

*A) Neonato sano a rischio:*

controllo pediatrico e sierologico a: 1,2,3,4,5,6,9,12 mesi di vita;  
ecografia cerebrale ogni 30 giorni fino al terzo mese di vita;  
controllo oculistico e neurologico ogni 90 giorni fino all'anno di vita.  
Il follow-up viene sospeso dopo due controlli sierologici negativi consecutivi.  
Comunque deve sempre essere fatto un controllo sierologico all'anno di vita.

*B) Neonato con infezione subclinica:*

controllo pediatrico a: 1,2,3,4,5,6,9,12 mesi di vita;  
ecografia cerebrale ogni 30 giorni fino al terzo-quarto mese di vita;  
controllo sierologico oculistico e neurologico ogni 90 giorni fino all'anno di vita;  
controllo audiologico (ABR) a 6-8 mesi di vita;  
quindi  
controllo pediatrico oculistico e sierologico a 18 e 24 mesi di vita;  
quindi  
controllo pediatrico ed oculistico ogni 12-24 mesi fino alla pubertà.

*C) Neonato con infezione clinica:*

stessi esami del punto B più EEG e TAC (o RMN) a 18-24 mesi di vita.

N.B. La frequenza dei suddetti controlli potrà subire variazioni in base al parere degli specialisti coinvolti

## BIBLIOGRAFIA

1. Stronati M, Lanzarini P, Meroni V, Rondini G. Toxoplasmosi: prevenzione, diagnosi e terapia nella donna in gravidanza, nel feto e nel neonato. Riv Ital Pediatr 1996;in stampa.



## INFEZIONE CONGENITA DA CYTOMEGALOVIRUS: RECENTI ACQUISIZIONI

G. GARGANTINI, R. PANCERI

*U.O. Pediatrica Azienda U.S.S.L. 26, Melegnano (Milano)*

### Considerazioni epidemiologiche

L'infezione da cytomegalovirus (CMV) è la più frequente tra le infezioni virali congenite e colpisce mediamente l'1% dei nati con valori variabili tra lo 0,3 e il 2,4% in relazione alle diverse aree geografiche e alle condizioni socioeconomiche della popolazione. Dai risultati preliminari di uno studio prospettico promosso dall'Istituto di Virologia dell'Università di Milano nel periodo maggio '95 - giugno '96, a cui hanno partecipato 12 reparti di pediatria e patologia neonatale lombardi, è rilevabile una prevalenza dell'infezione congenita da CMV pari a 0,47% e di casi sintomatici alla nascita pari a 0,027%. Se l'acquisizione dell'infezione perinatale si verifica più frequentemente nelle popolazioni a sieroprevalenza più elevata, sono riportate incidenze di infezione congenita simili in popolazioni con livello di sieroprevalenza molto differenti.

Dei neonati infetti il 5-10% presenta sintomi alla nascita, con gravi sequele rilevabili nella maggiorparte dei sopravvissuti, mentre il 10-17% degli asintomatici svilupperà danni neurologici e/o difetto uditivo entro i primi anni di vita (8,9,32). Pertanto il cytomegalovirus è verosimilmente la più comune causa di deficit neurologico ad eziologia infettiva e di sordità neurosensoriale non ereditaria.

La complessità nell'ottenere precisi dati epidemiologici relativi a questa infezione, che si caratterizza per un decorso frequentemente asintomatico seguito da latenze e riattivazioni pure asintomatiche, la carenza di informazioni sulla modalità di trasmissione materno-fetale e la mancanza di interventi sicuramente efficaci nel prevenire e curare l'infezione fetale hanno costituito fino ad ora un ostacolo allo sviluppo di strategie preventive, pur trattandosi di un problema quantitativamente rilevante in termini di salute pubblica. Tuttavia le attuali maggiori conoscenze sulla storia naturale della malattia, la disponibilità di tecniche diagnostiche più rapide e semplici, ma anche in grado di fornire indicazioni sulla gravità e sull'evoluzione dell'infezione e la disponibilità di farmaci efficaci per il trattamento stanno portando ad una graduale modificazione dell'approccio verso questa malattia.

Un quesito tuttora irrisolto è quello relativo all'identificazione di quali fattori condizionano la trasmissione verticale, quali determinano la comparsa dei sintomi e perché una quota di neonati infetti, tuttavia asintomatici, svilupperà sequele. Inoltre,

poichè l'infezione citomegalica si trasmette al feto non solo dopo un'infezione materna primaria, ma anche dopo riattivazioni di infezione latente e, secondo alcuni, forse dopo reinfezione materna con un ceppo differente di virus, un altro interrogativo è quello relativo al ruolo protettivo degli anticorpi materni. Molti studi hanno cercato di correlare lo stato anticorpale materno al rischio di trasmissione dell'infezione al feto (6,13). Alcuni Autori hanno evidenziato trasmissione verticale pari al 40% (range 25-75%) in caso di infezione primaria materna rispetto allo 0,2-1,8% in caso di infezione ricorrente, presenza di sintomi alla nascita solo nei nati da donne con infezione primaria ed una maggiore incidenza di sequele e gravità delle stesse nei bambini, siano essi sintomatici o no alla nascita, le cui madri hanno contratto un'infezione primaria in gravidanza (25% rispetto all'8% in caso di ricorrenza), indicando pertanto il tipo di infezione materna come maggiore determinante dell'infezione congenita da CMV. Più recentemente sono comparse in letteratura alcune segnalazioni (21) di casi sintomatici alla nascita dopo infezione materna ricorrente da cytomegalovirus e nell'ambito di due studi prospettici (15,23) si evidenzia il rischio di danno al neonato sia in caso di infezione materna primaria che ricorrente e indipendentemente dall'età gestazionale in cui si verifica l'infezione. Emerge quindi la necessità di una precisa quantizzazione del contributo delle infezioni materne ricorrenti alla malattia congenita da cytomegalovirus per le conseguenti implicazioni pratiche nell'attuazione di strategie preventive, qualora disponibili.

Ci sembra inoltre importante sottolineare il problema del rischio di trasmissione madre-bambino di patogeni opportunistici HIV correlati, tra cui il cytomegalovirus costituisce un aspetto rilevante. Ricordiamo al proposito la recente segnalazione di un caso di infezione congenita da cytomegalovirus da patologia ricorrente in madre HIV positiva, con decesso del neonato subito dopo la nascita (25).

Infine i casi di infezione da cytomegalovirus in gemelli, di cui è esemplificativa una recente segnalazione di una gravidanza quadrigemellare con infezione materna primaria e trasmissione verticale a tutti e quattro i feti, ma con esiti differenti (1 aborto spontaneo, 1 neonato deceduto a 3 mesi, 1 neonato con sequele, 1 neonato normale) permettono di ipotizzare un ruolo immunologico anche della placenta e del feto sulla trasmissione e sulla modalità di espressione clinica dell'infezione (2,24,26).

Alcune interessanti considerazioni epidemiologiche relative alle caratteristiche delle madri dei bambini con infezione congenita da CMV sono rilevabili dai dati dello specifico Registro Nazionale attivato negli Stati Uniti a partire dal gennaio 1990 (12,19). In base all'età materna sono infatti individuabili due sottopopolazioni: i nati da madri di età <25 anni, prevalentemente primipare ed in condizioni socioeconomiche più disagiate (65%) e i nati da madri con età >25 anni, prevalentemente multipare ed in condizioni socioeconomiche più elevate. Questa distribuzione sembrerebbe individuare due gruppi a rischio differente relativamente alla modalità di infezione (la via sessuale per il primo, i figli di età prescolare frequentanti la comunità per il secondo

). La diffusione dell'infezione citomegalica nell'ambito delle comunità prescolari è stata ben documentata ( 1,11 ) con eliminazione del virus rilevabile in circa il 50% dei bambini ( valori fino al 75-80% in quelli di età fra 13 e 24 mesi ) rispetto al 7-8% nei bambini che vengono accuditi a casa. Le educatrici ( tipicamente donne di cui il 40-60% negative ) si infettano ogni anno con percentuali tra l'8 ed il 20% ( il rischio aumenta al 30% se a contatto con bambini sotto i 3 anni ) a confronto del 2% delle donne che lavorano al di fuori delle comunità. Il 30% delle madri di bambini infettati all'asilo acquisisce l'infezione entro 1 anno contro il 3% delle madri di bambini non infetti. Questi dati, se da una parte ci permettono di individuare qualche possibilità di counseling pre-concezionale, dall'altra evidenziano la possibilità che per le mutate condizioni sociali ( prevalenza di donne che lavorano e maggior numero di bambini che frequentano le comunità ) si possa assistere ad un aumento dell'infezione congenita da CMV (33).

#### **Aspetti clinici diagnostici**

Un aspetto tutt'ora assai critico è quello relativo all'identificazione dei casi di infezione congenita da CMV attraverso una corretta diagnosi clinica e di laboratorio. I criteri per la definizione di caso ( confermato o possibile ) definiti nell'ambito del Registro Nazionale Americano ( 12,19 ) sono riportati nella tabella 1.

E' da rilevare che nei 285 casi arruolati al dicembre '93, uno o più sintomi neurologici erano presenti solo nel 68% dei casi e quindi come segni clinici o modificazioni di esami di laboratorio aspecifici e di frequente riscontro in neonati patologici, possono costituire l'unica manifestazione clinica dell'infezione.

Va ricordata inoltre la recente comparsa in letteratura della correlazione eziologica dell'infezione da cytomegalovirus con nuovi quadri clinici come i difetti della migrazione neuronale, deformità delle estremità e displasia di Mondini ( 7,14,16,20 ).

Analogamente a quanto già rilevato per il deficit uditivo (31), anche per la corioretinite è stata evidenziata la possibilità di esordio in epoca tardiva e/o la progressione delle lesioni retiniche, con uguale rischio di questa complicazione sia per i neonati sintomatici alla nascita che per quelli asintomatici (9). Da queste considerazioni emerge quindi la necessità di un prolungato follow-up relativo anche a questi aspetti per una precisa definizione della storia naturale della malattia oltre che per la possibilità di eventuali interventi terapeutici.

**Tabella 1.** Definizione di caso  
(*National Congenital CMV Disease Registry*)

---

**A. infezione congenita da CMV confermata**

- (1) Rilievo di CMV in campioni biologici raccolti entro le prime 3 settimane  
(2) presenza in un neonato di uno o più dei seguenti segni o sintomi o anomalità di laboratorio

SGA  
petecchie  
porpora  
splenomegalia  
epatomegalia  
ittero alla nascita  
microcefalia  
corioretinite  
inspiegata patologia neurologica  
calcificazioni intracraniche  
deficit uditivo  
iperbilirubinemia diretta ( bil. > 3 mg/dl )  
piastrine < 75000/mm<sup>3</sup>  
GPT > 100U/L

- (3) esclusione di altre patologie che possono comportare queste alterazioni

**B. infezione congenita da cmv possibile**

- (1) Rilievo di CMV in campioni biologici raccolti fra tre settimane e un anno  
(2) uno o più dei segni o sintomi o anomalità di laboratorio illustrate nella sezione A:  
(3) esclusione di altre patologie che possono comportare queste alterazioni
- 

Il laboratorio costituisce il supporto indispensabile per una corretta diagnosi di infezione citomegalica oltre che per il monitoraggio dell'efficacia della terapia antivirale.

In questi ultimi anni si è assistito allo sviluppo di nuove metodiche, più semplici per quanto riguarda la raccolta di campioni biologici ( 3,30 ), estremamente rapide nei tempi di risposta e in grado di fornire indicazioni diagnostiche differenti o talvolta complementari.

Per la messa in evidenza del virus infettivo, accanto all'isolamento virale tradizionale effettuabile mediante l'inoculazione di campioni biologici ( urine, tamponi salivari, leucociti di sangue periferico ) in colture di fibroblasti fetali umani per la

rilevazione della comparsa di alterazioni morfologiche caratteristiche, che può richiedere tempi lunghi, fino 30 giorni, viene attualmente utilizzata la ricerca della proteina di codificazione virale p72, la cui produzione da parte del nucleo della cellula infettata è indotta dall'inoculo del virus. Essa può venire identificata da antigeni monoclonali a 16-24 ore dalla semina.

Un altro approccio alla diagnosi consiste nella rilevazione direttamente nei leucociti di sangue periferico (le cellule vengono fissate su vetrino) della proteina p65 (antigenemia) che viene sintetizzata dalle cellule già in fase precoce di infezione; il risultato è ottenibile in 3 ore. Livelli elevati di antigenemia ( $>50$  cellule/100000) sono indicativi di infezione sintomatica, tuttavia in pazienti immunodepressi e nei neonati sono significativi anche valori inferiori a 10 cellule/100000.

Una ulteriore metodica disponibile è costituita dall'identificazione, nei diversi campioni biologici, di sequenze specifiche del DNA virale previa amplificazione ottenuta mediante la reazione a catena della polimerasi (PCR). I tempi per questo esame sono brevi: 24-48 ore.

La determinazione quantitativa di p65 e p72 espressa come numero di cellule positive, fornisce indicazioni sulla gravità e sull'andamento dell'infezione; la sola positività della PCR è indicativa di virus non replicante.

Un aspetto importante, attualmente oggetto di studio, è costituito dalla possibilità di attribuire un significato prognostico ai risultati delle diverse metodiche disponibili. Ricordiamo ad esempio come, secondo alcuni autori, la positività della PCR nel liquido cefalorachidiano sembra correlarsi ad una evoluzione neurologica sfavorevole (17,28).

Un ulteriore contributo sul versante diagnostico emerge da uno studio di M.Barbi e coll. dell'Istituto di Virologia dell'Università di Milano (5) condotto con l'obiettivo di verificare la possibilità di diagnosi di infezione congenita da CMV mediante l'estrazione e amplificazione del DNA virale dai cartoncini del test di Guthrie routinariamente raccolti nei primi giorni di vita per lo screening delle malattie metaboliche, utilizzando la tecnica descritta da Shibata (27). I risultati evidenziano una sensibilità e specificità di questa metodica pari al 100% se confrontata con l'isolamento virale, con identificazione di tutti i soggetti infetti, sia sintomatici che asintomatici. Di questi ultimi solo il 57% risultava positivo per l'antigenemia in una precedente segnalazione degli stessi Autori (4).

Le implicazioni pratiche di questi dati non si limitano alla disponibilità di un test semplice e rapido, applicabile su larga scala e in grado di identificare tutti i neonati infetti, ma introducono la possibilità di correlare eziologicamente l'infezione congenita da CMV a quadri clinici ad esordio tardivo rispetto al periodo neonatale.

#### TERAPIA

Il ganciclovir, strutturalmente analogo all'acyclovir, ma significativamente più attivo, è stato solo recentemente utilizzato in epoca neonatale, dopo ampia

sperimentazione nell'adulto, in particolare nei pazienti immunodepressi e nei trapiantati d'organo. La sua azione virostatica si esplica attraverso il blocco della DNA-polimerasi e quindi della sintesi del DNA virale; possibili effetti tossici possono manifestarsi a livello midollare ( neutropenia, trombocitopenia ), epatico, renale e gastrointestinale. A tuttora non è stato definito uno schema terapeutico standardizzato sia per quanto riguarda il dosaggio che per la durata del trattamento ( 18,29 ). Sono proposti dosaggi di 10 mg/kg/die in 2 somministrazioni per 2-4 settimane in relazione all'evoluzione clinica e alla modificazione degli esami di laboratorio ( viremia, antigenemia ). Recentemente alcuni Autori (22) hanno segnalato una maggiore efficacia del trattamento con dosaggi più elevati e protratti nel tempo ( 15 mg/kg/die in 2 somministrazioni per 2 settimane seguiti da un mantenimento di 10 mg/kg 3 volte alla settimana per 3 mesi ).

Gli studi finora effettuati non permettono tuttavia di definire l'efficacia di questo farmaco relativamente all'evoluitività post-natale della malattia e in particolare alla possibilità di prevenire o limitare in termini di gravità, manifestazioni cliniche tardive. Se pertanto allo stato attuale l'impiego del ganciclovir trova indicazione limitatamente ai casi di infezione congenita da CMV gravemente sintomatici, è ipotizzabile che in futuro, con l'identificazione dei fattori di rischio di sequele neurologiche e una più precisa valutazione degli effetti della terapia antivirale, possa essere meglio definita la popolazione di bambini che potrebbe trarre beneficio da questo trattamento.

Un farmaco antivirale di più recente introduzione, di cui non sono ancora riportati dati sul suo utilizzo in epoca neonatale, è il foscarnet, che risulta attivo anche nei confronti di alcuni ceppi virali resistenti al ganciclovir; presenta minore mielotossicità, ma maggiore tossicità renale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. *Pediatr. Infect. Dis.* 1991;10:590-594.
2. Ahlfors K, Ivarsson S, Nilsson H. On the unpredictable development of congenital cytomegalovirus infection. A study in twins. *Early Hum Dev* 1988;18:125-35.
3. Balcarek KB, Warren W, Smith RJ, Lyon MD, and Pass RF. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection by detection of virus in saliva. *J. Infect Dis* 1993;167:1433-6.
4. Barbi M, Binda S, Primache V, Novelli C. Diagnosi delle infezioni congenite da cytomegalovirus: determinazione di antigenemia e viremia. *L'Igiene moderna* 1995;46:279-285.
5. Barbi M, Binda S, Primache V, Luraschi C and Corbetta C. Diagnosis of congenital



- cytomegalovirus infection by detection of viral DNA in dried blood spots. *Clin.Diagn.Virol.* in stampa 1996.
- Berge P,Rosso P and Utermohlen V. Risk factors for the in utero transmission of cytomegalovirus infection. *Am.J.Epidem.* 1991;134:781.
  - Bauman NM,Kirby-Keyser LJ,Dolan KD,Wexler D,Gantz BJ,McCabe BF,and Bale JF Jr. Mondini displasia and congenital cytomegalovirus infection. *JPediatr* 1994;124:71-8.
  - Boppana S,Pass R,Britt W,Stagno S,Alford C Symptomatic congenital cytomegalovirus infection:neonatal morbidity and mortality *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:93-9
  - Boppana S, Amos C,Britt W,Stagno S,Alford C and Pass R. Late onset reactivation of chorioretinitis in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1139-42.
  - Demmler GJ. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis* 1991;13:315-29.
  - Dobbins GJ,Adler SP,Pass RF,Bale JF Jr,Grillner L,and Stewart JA. The risk and benefits of cytomegalovirus transmission in child day care. *Pediatrics* 1994;84,8,suppl 1016-1018.
  - Dobbins JS,Stewart JA,Demmler GJ. The Collaborating Registry Group. Surveillance of congenital cytomegalovirus disease. 1990-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;4(SS-2):35-44.
  - Fowler KB,Stagno S,Pass RF,Britt WJ,,Boll TJ,and Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus in relation to maternal antibody status. *New Eng J Med* 1992 326;10:663-667.
  - Fraser SH,O'Keefe RJ,Scurry JP,Watkins AM,Drew JH,Chow CW. Hydrocephalus ex vacuo and claps thumb deformity due to congenital cytomegalovirus infection. *J Paed Child Health* 1994 Oct 30(5) 450-2.
  - Griffiths PD,Baboonian C,Rutter D,Peckham C. Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London population. *Brit. Obst. Gynaec.* 1991;98:135-140.
  - Hayward JC,Titelbaum DS,Clancy RR, Zimmerman RA Lissencephaly-pachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol* 1991;6:109-14.
  - Hansen KK,Ricksten A,Hofmann B,Nornild B,Olofsson S,and Mathiesen L. Detection of cytomegalovirus DNA in serum correlates with clinical cytomegalovirus retinitis in AIDS. *J Infect Dis* 1994;170:1271-4.
  - Iannetti P,Nigro G,Imperato C. Cytomegalovirus encephalitis and ganciclovir. *The Lancet* 1991 337;9:373.
  - Istas AS,Demmler GJ,Dobbins LG,Stewart JA,and the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry Collaborating Group. Surveillance for congenital



- cytomegalovirus disease:a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Inf Dis* 1995;20:665-70.
20. Kohyama J,Kajiwara M,Shimohira M,Iwakawa Y,Okawa H.. Human cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid. *Arch Dis Child* 1994;71:414-418.
  21. Morris DJ,Sims D,Chiswick M,Das VK,and Newton VE. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:61-4.
  22. Nigro G,Scholz H,and Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants:a two regimen experience. *J.pediatr* 1994;124:318-22.
  23. Peckham C and Newell ML Longitudinal follow-up studies. *Act Paediatr,suppl* 1994;400:78-80.
  24. Schneeberger PM,Groenendaal F,de Vries LS,van Loon AM,and Vroon TM. Variable outcome of a congenital cytomegalovirus infection in a quadruplet after primary infection of the mother during pregnancy. *Acta Paediatr* 1994;83:896-9.
  25. Schwebke K,Henry K,Balfour HH,Jr,Olson D,Crane RT,and Jordan MC. Congenital cytomegalovirus infection as a result of nonprimary cytomegalovirus disease in a mother with acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr* 1995;126:293-5.
  26. Seguin K,Cho CT. Congenital cytomegalovirus infection in one monozygotien *JAMA* 1988;260:3277.
  27. Shibata M,Takauo H,Hiomaka T,Hirai k Detection of human cytomegalovirus DNA in dried newborn blood filter paper *J Virol Methods* 1994;45:279-285.
  28. Atkins JT,Demmler GJ,Williamson WD,McDonald JM,Istas AS,and Buffone GJ. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis* 1994;169:1334-7.
  29. Vallejo JG,Englund JA,Garcia JA,Dammler GJ.i Ganciclovir treatment of steroid-associated cytomegalovirus disease in a congenitally infected neonaye. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:239-240.
  30. Warren WP,Balcarek K,Smith R and Pass RF. Comparison of rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol* apr 1992:786-789.
  31. Williamson WD,Demmler GJ,Percy AK and Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1992;90:862-866..
  32. Williamson WD,Percy AK,Yow MD,Gerson P,Catlin FI,Koppelman ML,Thurber S. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *AJDC* 1990;144:1365-1368.
  33. Yow MD Congenital Cytomegalovirus disease:a now problem. *J Infect Dis* 1989;159:163-167.

## ULTRASONOGRAFIA COLOR DOPPLER DEL SISTEMA VENOSO CEREBRALE NEL NEONATO

R. AGOSTINIANI, N. ROMEO\*

*Unità Operativa di Pediatria, Presidio Ospedaliero di Pistoia.*

I notevoli progressi tecnologici registrati in questi ultimi anni in campo ultrasonografico hanno consentito un clamoroso sviluppo della diagnostica vascolare non invasiva, specie in epoca neonatale; oltre al miglioramento nella risoluzione spaziale delle immagini, di fondamentale importanza si sono rivelati il perfezionamento della velocimetria Doppler e l'introduzione del Color Flow Mapping (Color Doppler).

La messa a punto di apparecchiature sempre più sofisticate e complesse ha permesso di studiare i meccanismi fisiopatologici coinvolti in numerosi disordini vascolari distrettuali, non solo nell'adulto, ma anche in età neonatale e pediatrica. Il flusso ematico cerebrale del neonato è stato oggetto di numerosi programmi di ricerca nell'ultimo decennio. Mentre l'ultrasonografia Doppler vascolare è stata largamente utilizzata per lo studio delle arterie cerebrali, molto poco è stato fatto per indagare il flusso ematico cerebrale a livello del sistema venoso. La ragione può essere ricercata nelle difficoltà tecniche di esame dei flussi venosi, ma anche nei problemi interpretativi posti dai risultati ottenuti.

Lo studio dell'emodinamica cerebrale venosa nel neonato appare oggi particolarmente interessante, anche in considerazione della recente rivalutazione del ruolo dell'infarto venoso nell'eziologia delle emorragie cerebrali intraparenchimali. La nostra ipotesi di lavoro è stata verificare la possibilità di studio dell'anatomia normale e delle caratteristiche emodinamiche del sistema venoso cerebrale in epoca neonatale, utilizzando la metodica Color Doppler.

L'ultrasonografia Color Doppler rappresenta una tecnica di recente introduzione, che sfrutta le variazioni di frequenza prodotte nell'onda di riflessione dalle strutture in movimento, per evidenziare la direzione dei flussi. La metodica consente di fornire l'orientamento spaziale del flusso e la relazione tra questo e le strutture anatomiche circostanti, con visualizzazione in tempo reale.

Nell'esame bidimensionale convenzionale l'ampiezza degli echi di ritorno è convertita in immagine; se un riflettore acustico è in movimento ci sarà una variazione nella frequenza dell'eco di ritorno, che dipenderà dalla velocità e dalla direzione del

\* Dipartimento di Pediatria, Ospedale Maggiore, Bologna.

riflettore in movimento rispetto al trasduttore. Piuttosto che ignorare questa variazione di frequenza, come avviene nel sistema bidimensionale, gli strumenti a codifica in colore processano questa informazione e visualizzano le strutture in movimento a colori. Questo colore è sovrapposto all'immagine in scala dei grigi delle strutture statiche.

Tutti i sistemi Color Doppler rappresentano le diverse caratteristiche del flusso ematico mediante tre colori fondamentali: rosso, blu e verde.

La direzione del flusso è identificata dai colori rosso e blu, con i flussi in avvicinamento al trasduttore codificati nelle tonalità del rosso ed i flussi in allontanamento dal trasduttore nelle tonalità del blu. La diversa intensità del colore è in relazione alla velocità del flusso, con luminose gradazioni di rosso e di blu a rappresentare alte velocità rispettivamente in avvicinamento ed in allontanamento dal trasduttore.

Le vene cerebrali possono essere distinte in vene corticali (o superficiali), vene centrali (o profonde) ed in vene della base.

Le vene corticali traggono origine da una ricca rete venosa che si estende in tutta la pia madre avvolgente il cervello, alla quale affluiscono tutte le vene provenienti dalla corteccia cerebrale e quelle derivanti dalla sostanza bianca del centro semiovale.

Le vene centrali raccolgono il sangue refluo dai nuclei centrali degli emisferi cerebrali, dalle capsule interne, da parte del centro semiovale e dalle formazioni corioidee dei ventricoli laterali e del terzo ventricolo. Esse sono rappresentate dal sistema delle vene di Galeno, costituito dalle due vene cerebrali interne che si uniscono tra di loro a formare la grande vena di Galeno.

Ciascuna *vena cerebrale interna* si forma a livello del forame interventricolare del Monro, dalla confluenza di tre vene: la vena corioidea, che proviene dal plesso corioideo laterale; la vena terminale, che decorre al di sotto della tenia semicircolare nel solco talamo-caudato del pavimento del ventricolo laterale; la vena del setto pellucido, che discende sulla faccia ventricolare del setto pellucido medesimo. La vena cerebrale interna dalla sua origine si porta in dietro nello spessore della tela corioidea del III ventricolo e, giunta a livello della parte media della grande fessura cerebrale del Bichat, si fonde con quella controlaterale per formare la grande vena di Galeno.

La *grande vena di Galeno* è un tronco venoso impari, mediano, lungo circa 1 cm, e largo 0,5 cm. Costituitasi dall'unione delle due vene cerebrali interne al di sotto dello splenio del corpo calloso, essa si dirige verso l'alto e, circondando lo splenio medesimo, raggiunge l'estremità anteriore del seno retto della dura madre, entro cui si apre quasi ad angolo retto.

Le vene della base del cervello sono rappresentate dal sistema delle *vene basilari*, due grosse vene che decorrono sulla base del cervello, dallo spazio perforato anteriore alla parte media della grande fessura cerebrale del Bichat, dove si gettano nella grande vena di Galeno.

I seni della dura madre sono spazi formati da sdoppiamenti della dura madre,

oppure compresi tra la dura madre e l'endocranio. Sono rivestiti internamente dall'endotelio e vi scorre dentro sangue venoso; ad essi fanno capo le vene provenienti dall'encefalo, dalle meningi, dall'occhio e dall'orecchio interno. I seni della dura madre scaricano poi il loro sangue, direttamente od indirettamente, nella vena giugulare interna.

Essi sono classificabili in: seni impari (seno sagittale superiore, seno sagittale inferiore, seno retto) e seni pari (seno trasverso, seno occipitale, seno petroso superiore, seno petroso inferiore, seno cavernoso, seno sfeno-parietale).

Il *seno sagittale superiore* è un lungo seno che decorre dall'avanti all'indietro in corrispondenza del margine superiore della falce del cervello; a livello della protuberanza occipitale interna si apre nel torcolare di Erofilo, un'ampia cavità venosa scavata nella dura madre nella quale convergono anche il seno retto ed i due seni occipitali e dalla quale si dipartono i due seni trasversi.

Il *seno sagittale inferiore*, relativamente esiguo, decorre lungo il margine inferiore della falce del cervello e si apre all'estremità anteriore del seno retto.

Il *seno retto*, alquanto voluminoso, decorre dall'avanti all'indietro lungo l'impianto della base della falce del cervello sul tentorio del cervelletto; anteriormente esso è in continuità con il seno sagittale inferiore, posteriormente si apre nel torcolare di Erofilo. Il seno retto riceve alla sua estremità anteriore, subito sotto al seno sagittale inferiore, lo sbocco della grande vena di Galeno.

Il *seno trasverso* è un grande e lungo seno che nasce dal torcolare di Erofilo e si reca al foro lacero posteriore della base cranica, dove si continua direttamente con la vena giugulare interna; esso convoglia pertanto in quest'ultima vena la quasi totalità del sangue dei seni della dura madre. Il seno trasverso decorre dapprima in senso orizzontale entro il solco trasverso dell'osso occipitale, lungo l'impianto del tentorio del cervelletto; quando quest'ultimo si inserisce sul margine superiore della rocca petrosa dell'osso temporale il seno trasverso lo abbandona e piega verso il basso fino a raggiungere il foro lacero posteriore.

Il sistema venoso cerebrale è stato studiato attraverso la fontanella anteriore, con una combinazione di scansioni sagittali, parasagittali e coronali ottenute utilizzando una sonda lineare da 5 MHz ed una sonda settoriale sempre da 5 MHz.

Le più piccole strutture venose chiaramente evidenziabili sono le tributarie delle vene cerebrali interne: vene corioidee e vene terminali. Queste ultime decorrono lungo la faccia inferolaterale della testa del nucleo caudato, portandosi medialmente per confluire nelle vene cerebrali interne a livello del forame di Monro. La possibilità di osservare il flusso in questi vasi appare particolarmente interessante, poichè numerosi studi suggeriscono che l'emorragia parenchimale periventricolare del neonato pretermine sia in realtà un infarto venoso emorragico derivante da un processo ostruttivo a livello delle vene terminali provocato da una adiacente emorragia della matrice germinativa.

Le vene cerebrali interne sono facilmente visualizzabili nel loro decorso lungo la faccia supero-mediale del talamo fino al margine inferiore dello splenio del corpo calloso, dove si uniscono per formare la vena di Galeno. Più difficile risulta una chiara identificazione del flusso nel seno sagittale inferiore, poiché il suo decorso lungo il margine inferiore della falce è molto vicino a quello della porzione posteriore dell'arteria pericallosa e non sempre i due vasi possono essere identificati come strutture separate. Talvolta può essere visualizzata l'unione del seno sagittale inferiore con la vena di Galeno, al di sotto dello splenio del corpo calloso, prima che questa si getti nel seno retto.

Molto rara è la possibilità di visualizzare le vene basilari, sempre posteriormente allo splenio del corpo calloso, nel momento in cui confluiscono nella vena di Galeno. Nonostante l'angolo di incidenza non ottimale, per il suo decorso superficiale e perpendicolare al fascio di ultrasuoni, il seno sagittale superiore può essere abbastanza facilmente identificato lungo la convessità del cervello, disponendo di sonde adeguate. Nelle scansioni coronali posteriori, entrambi i seni trasversi possono essere visualizzati con relativa facilità; solo occasionalmente la visualizzazione è invece possibile nelle scansioni parasagittali.

Alcuni Autori hanno cercato di stabilire un range di normalità per la velocità di flusso nelle vene cerebrali. I risultati hanno evidenziato un'ampia variabilità individuale, ma una buona corrispondenza nel medesimo individuo in tempi diversi. Le velocità di flusso aumentano progressivamente all'aumentare delle dimensioni del vaso esaminato, con un range che va dai 3.0 cm/sec delle vene terminali ai 10 cm/sec del seno sagittale superiore.

E' estremamente importante ricordare che fattori apparentemente banali, come l'attività del neonato, il pianto o la posizione del capo, possono avere rilevanti ripercussioni sulle stime di velocità.

Studi in neonati a termine sani hanno dimostrato un'ampio range di velocità del flusso ematico a livello del seno sagittale superiore, con rilevanti modificazioni fino alla cessazione del flusso al semplice cambiamento di posizione del capo, senza alcun apparente effetto negativo sul bambino. Nel tentativo di verificare tale fenomeno abbiamo effettuato una valutazione del flusso durante una modesta compressione a livello delle vene giugulari; i risultati ottenuti hanno evidenziato come tale manovra modifichi in maniera importante la velocità del flusso ematico anche nelle vene cerebrali profonde.

Questa esperienza conferma come con estrema facilità si possano verificare rilevanti cambiamenti nelle velocità del flusso venoso cerebrale in conseguenza delle più semplici procedure assistenziali ed invita quindi alla prudenza nel correlare tali modificazioni con l'insorgenza di eventi patologici.

L'ultrasonografia Color Doppler cerebrale si caratterizza come una tecnica sicura, non invasiva, portatile, che può essere utilizzata senza interferire con le cure

prestate al neonato.

Anche se il suo ruolo clinico rimane al momento attuale non perfettamente definito e la sua diffusione è limitata dal costo ancora elevato degli apparecchi, essa rappresenta un promettente strumento di studio e di ricerca.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Cowan F., Thoresen M.: Changes in superior sagittal sinus blood velocity due to postural alterations and pressure on the head of the newborn infant. *Pediatrics* 75:1038-1047, 1985
2. Dean M., Taylor G.: The intracranial venous system in infants: normal and abnormal findings on duplex and color Doppler sonography. *AJR* 164:151-156, 1995
3. Fenton A., Papathoma E., Evans D., Levene M.: Neonatal cerebral venous flow velocity measurement using a color flow Doppler system. *J Clin Ultrasound* 19:69-72, 1991
4. Taylor G.: Intracranial venous system in the newborn: evaluation of normal anatomy and flow characteristics with color Doppler US. *Radiology* 183:449-452, 1992



## PREVENZIONE DEL DANNO NEUROLOGICO NEONATALE

PAOLA IANNETTI

*Servizio Speciale di Neuropediatria - Istituto di Clinica Pediatrica  
Università "La Sapienza" - Roma*

La neurologia del neonato è di interesse relativamente recente (1). Nel 1960 il neonato era considerato "un animale tonico con automatismi orofaringei e meccanismi neurovegetativi" (2). Nel decennio successivo, in seguito alla maggiore sopravvivenza dei bambini di basso peso e con sindrome ipossico-ischemica, si è sviluppato un notevole interesse nella valutazione del sistema nervoso del neonato. Tuttavia, non essendo ancora disponibili tecniche di neuroradiologia, ci si basava esclusivamente sulla valutazione della postura, del tono muscolare, della motilità attiva e passiva, dei riflessi e del comportamento. L'introduzione di nuove modalità ad immagini ha permesso l'identificazione di dettagli anatomici e di lesioni cerebrali, in passato visibili soltanto all'autopsia.

La **Tomografia Computerizzata** ha permesso di rivelare la presenza di emorragie peri- ed intraventricolari, anche in bambini asintomatici. Di grande interesse in neonatologia sono gli **Ultrasuoni (US)** che consentono un approccio combinato tra neuroimmagini e valutazione clinica e quindi il riconoscimento dei fattori prenatali responsabili dell'insorgenza di una particolare lesione e della sua evoluzione nel tempo. Le tecniche ad US permettono la visualizzazione dei ventricoli laterali e delle strutture adiacenti alla linea mediana, ma non la corteccia cerebrale ed il cervelletto.

Un notevole contributo è stato apportato dalla **Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)** che mostra i dettagli anatomici, non identificabili con altre tecnologie e permette di valutare l'evoluzione dei danni anatomici ed i processi di mielinizzazione.

La RMN funzionale è una tecnica di più recente introduzione, che consente una precoce visualizzazione delle lesioni anatomiche e quindi la tempestiva utilizzazione di appropriati trattamenti terapeutici. Inoltre, sembra essere utile nel definire l'eziologia delle convulsioni neonatali, considerate idiopatiche. La **angio-RMN** rappresenta una tecnica utile per lo studio delle patologie vascolari cerebrali.

Le **indagini neurofisiologiche (elettroencefalogramma, poligrafia, potenziali evocati, elettromiogramma e velocità di conduzione)** con sistemi portatili e digitali sono molto utili per la diagnosi ed il monitoraggio nelle Unità di Terapia Intensiva, camere sterili e sale operatorie. Il possibile collegamento on-line con stazione satellite collegata via network permette la lettura e l'analisi immediata dei tracciati da parte del personale medico situato all'esterno di questi reparti.



**L'elettroencefalogramma (EEG)**, nell'encefalopatia ipossico-ischemica e nelle altre condizioni neuropatologiche, può dare importanti informazioni sulla gravità del danno cerebrale; tale metodica ha significato diagnostico e prognostico. La registrazione EEG poligrafica consente lo studio degli stati comportamentali e la definizione dei vari fenomeni associati, consentendo la diagnosi di certezza sulla natura convulsiva dei fenomeni critici di difficile interpretazione clinica a causa del loro polimorfismo, fugacità e sporadicità di espressione. L'utilità dell'esame EEG precoce ha portato recentemente a sperimentare tecniche di vero e proprio monitoraggio EEG neonatale con l'utilizzazione di EEG computerizzato ed EEG dinamico prolungato (24-48 ore). La precoce identificazione delle convulsioni e la risposta alla terapia anticonvulsivante richiede un continuo ed attento monitoraggio con moderni sistemi portatili. Il tipo di anomalia epilettica può essere indicativo di una specifica condizione patologica. Infatti, la presenza di burst-suppression (riduzione marcata di voltaggio ed EEG isoelettrico) è suggestiva di necrosi corticale neuronale diffusa; Punte-onda positive al vertice ed in regione rolandica sono indicative di leucomalacia periventricolare. Le scariche epilettiformi lateralizzate periodiche sono presenti nella necrosi ischemica focale. L'EEG poligrafico prolungato può permettere di vedere varie anomalie nella organizzazione del sonno, riscontrabili in neonati con sofferenza cerebrale e/o convulsioni. Una perturbazione grave delle fasi del sonno è un sicuro e precoce indizio di compromissione del SNC ed una sua normalizzazione precede la normalizzazione clinica. Inoltre, l'EEG può essere di valido ausilio nella valutazione dell'efficacia dell'azione di farmaci attualmente utilizzati nella encefalopatia ipossico-ischemica (solfato di magnesio, barbiturici, cardioattivi) (3).

### **I Potenziali evocati visivi (PEV), uditivi (PEA) e somatosensoriali (PESS)**

Le risposte evocate corticali agli stimoli visivi, uditivi e somatosensoriali e le risposte del tronco agli stimoli uditivi sembrano essere utili per la localizzazione dei processi neuropatologici nella encefalopatia ipossico-ischemica. Infatti, nella necrosi neuronale selettiva, il particolare coinvolgimento dei giri calcarini (PEV) e postcentrali (PESS), dei corpi genicolati laterali (PEV), dei collicoli inferiori e dei nuclei cocleari (PEA) è ben documentato. Nella leucomalacia periventricolare è noto il coinvolgimento delle radiazioni visive ed acustiche (PEV, PEA). I PEA sono utili per valutare l'integrità del tronco encefalico, considerando la selettiva vulnerabilità del nucleo cocleare e del collicolo inferiore all'ipossia-ischemia. I potenziali evocati, in particolare i PESS, consentono una attenta valutazione dello sviluppo neurologico (4, 5). Nei pazienti ad alto rischio per disordini neurologici i potenziali evocati rappresentano un metodo di valutazione oggettiva del SNC difficilmente esplorabile clinicamente in tali pazienti (6).

## Elettromiografia (EMG) e velocità di conduzione (VC)

Lo studio (EMG) e della VC nervosa sensitiva e motoria rappresenta un completamento nelle encefalopatie con coinvolgimento del sistema nervoso periferico.

Nell'ultimo decennio, la utilizzazione di moderne tecnologie ha consentito la conoscenza delle cause del danno anatomico-funzionale del cervello del neonato. Pertanto, è stato possibile utilizzare specifici trattamenti terapeutici quali il solfato di magnesio, i barbiturici ed i cardiocinetici, nella encefalopatia ipossico-ischemica; il ganciclovir, nelle infezioni da citomegalovirus. L'approccio integrato all'esame neurologico del neonato ha permesso la migliore conoscenza della patologia neurologica, della sua evoluzione e, soprattutto, ha reso possibile la prevenzione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dubowitz L.M.S., Cowan F., Rutherford, Mercuri E., Pennock J. (1995) Neonatal neurology, past present and future. A window on the brain. *Brain Dev* 17 (suppl.); 22-30
2. Polani P.E., Mac Keith R.C. in foreword to: Thomas A., Chesni Y., Saint-Anne Dargassies S. (1960) *The neurological examination of the infant*. Little Club Clin Dev. Med. N° 1. London: Med. Adv. Com. Nat. Spastic Society
3. Volpe J.J. (1995) *Neurology of the newborn*. 3rd edition WB Saunders Company
4. de Vries L.S., Eken P., Picrrat V., Daniels H., Casaer P. (1992) Prediction of neurodevelopmental outcome in the preterm infant: short latency cortical somatosensory evoked potentials compared with cranial ultrasound. *Arch. Dis. Child* 67; 1177-1181
5. Majnemer A., Roseblatt B. (1995) Prediction of outcome at school entry in neonatal intensive care unit survivors, with use of clinical and electrophysiologic techniques. *J Pediatr* 11; 824-830
6. Taylor M.J., Saliba E., Laugier J. (1996) Use of evoked potentials in preterm neonates. *Arch. Dis. Child* 74; F70-F76



## Tavola Rotonda

Round Table

Development of the respiratory system: anoxic-ischemic brain damage  
and post natal consequences

Presidenti: **Rubaltelli F.**  
**Zorzi C.**

Coordinatori: **Cataldi L.**  
**Di Comite T.**



## SVILUPPO E MATURAZIONE POLMONARE NORMALE

G. RINALDI, G.F. MAFFEI, M. RINALDI

*Divisione di Patologia neonatale e terapia intensiva*

L'apparato respiratorio dell'uomo, differisce dagli altri maggiori sistemi corporei, in quanto non estrinseca la propria funzionalità fino al momento della nascita ed inoltre il suo sviluppo prenatale si determina indipendentemente dalle richieste respiratorie dell'embrione o del feto continuando anche dopo la nascita attraverso una moltiplicazione degli alveoli con aumento della superficie di scambio.

Il suo sviluppo inizia intorno al ventiseiesimo giorno di E.G. con la comparsa del solco laringo-tracheale nella porzione più caudale del pavimento faringeo primitivo che porta alla formazione di una gemma polmonare, la quale a sua volta si dividerà nelle due gemme polmonari primitive.[1]

Queste risultano costituite da cellule di natura endodermica che daranno origine all'epitelio tracheo-bronchiale con le sue ghiandole annesse e all'endotelio alveolare, e da cellule di origine mesodermica che a loro volta si differenzieranno in elementi cartilaginei, tessuto interstiziale polmonare, vasi e muscolatura liscia bronchiale. Diversi Autori [2][3] hanno ampiamente dimostrato che la ramificazione dell'albero bronchiale è il risultato dell'interazione tra mesenchima ed epitelio attraverso interazioni di tipo "contatto cellulare diretto" almeno nello stadio canalicolare dello sviluppo polmonare, ed attraverso la mediazione di fattori solubili, detti morfogenetici come l'epimorfina associata alla superficie delle cellule mesenchimali e che induce la ramificazione dell'epitelio bronchiale ed i glicocorticoidi in grado di accelerare la proliferazione cellulare, il differenziamento dei Pneumociti di II tipo e la produzione da parte dei fibroblasti di un fattore in grado di indurre la sintesi del surfattante: fattore fibroblastico-pneumocitico (FPF).[4]

### ONTOGENESI POLMONARE

L'ontogenesi polmonare classicamente viene suddivisa in 6 fasi non ben distinte e spesso sovrappoentesi l'una all'altra, di cui le prime 4 avvengono in utero (fase embrionale, fase pseudo-ghiandolare, fase canalicolare e fase sacculare), mentre le ultime 2 (fase alveolare e fase della maturazione microvascolare) rappresentato più propriamente degli eventi post-natali e quindi come tali suscettibili di "offese" da parte di noxae patologiche come l'ipossia, l'iperossia, le infezioni, la malnutrizione, ovvero da parte di svariati fattori ormonali. [5]

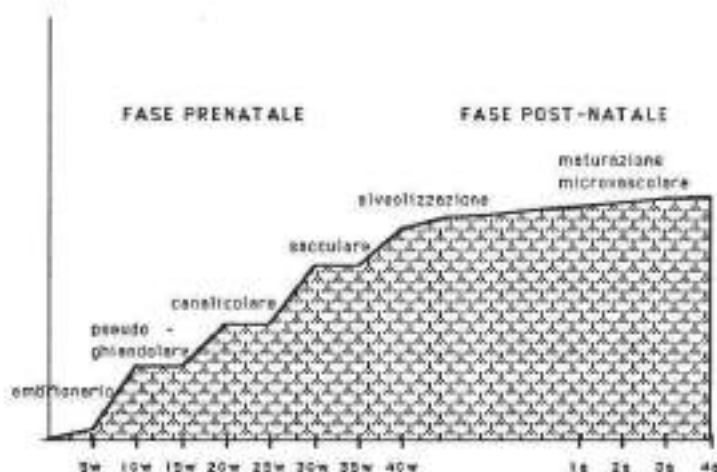


Diagramma delle fasi evolutive polmonari. Da rilevare la sovrapposizione di alcune fasi, soprattutto nel periodo postnatale. [da P.H. Burri, 1992]

### IL PERIODO EMBRIONALE

Intorno al 26° giorno con la genesi del solco laringo-tracheale viene ad isolarsi sulla faccia anteriore della porzione anteriore dell' intestino primitivo la gemma polmonare che ben presto si biforca in due abbozzi laterali i quali, approfondendosi nel mesenchima circostante, daranno a loro volta origine a 3 gemme primitive a destra e 2 a sinistra. Alla fine della 7<sup>a</sup> settimana di età gestazionale, il futuro albero respiratorio appare completato distalmente fino ai bronchi subsegmentali. Contemporaneamente si assiste allo sviluppo delle arterie ed in successione delle vene polmonari. Le prime, provengono dal 6<sup>o</sup> arco e si connettono con i vasi propri dell' abbozzo polmonare che originano da rami dell' Aorta Dorsale, destinati in seguito a scomparire. Le vene polmonari, invece, in un primo tempo drenano nella rete sistemica dell' intestino primitivo e della trachea e solo più tardivamente defluiscono nell' atrio sinistro del cuore.[6]

### IL PERIODO PSEUDO-GHIANDOLARE (DALLA 5<sup>a</sup> ALLA 17<sup>a</sup> SETTIMANA)

Durante queste 13 settimane si assiste allo sviluppo del sistema di conduzione bronchiale al termine del quale tutte le strutture polmonari hanno completato lo sviluppo tranne quelle parti deputate allo scambio gassoso. Le arteriole polmonari in questo periodo si caratterizzano per lo spessore della loro parete e per la particolare



ristrettezza del loro lume che condiziona un esagerato aumento delle resistenze polmonari e di conseguenza un esiguo flusso ematico polmonare. In questa fase il preparato istologico è caratterizzato dalla presenza di strutture tubulari multiple tappezzate da un epitelio colonnare, che ricorda vagamente la struttura ghiandolare, da cui il nome al periodo.[6]

### **IL PERIODO CANALICOLARE (DALLA 16<sup>a</sup> ALLA 26<sup>a</sup> SETTIMANA)**

La sovrapposizione di questo periodo a quello pseudo-ghiandolare è in relazione al fatto che i segmenti più craniali dei polmoni arrivano a maturazione più velocemente di quelli caudali.

L'elemento principale in questo periodo è rappresentato dall'allungamento dei segmenti bronchiali e dalla riduzione di spessore dell'epitelio di rivestimento.

A partire dalla 24<sup>a</sup> settimana, ciascun bronchiolo terminale ha dato origine a due o più bronchioli respiratori alle estremità dei quali compariranno in seguito alcuni alveoli primitivi, a parete abbastanza sottili detti sacculi terminali.

Pertanto proprio dalla fine di questo periodo si rende possibile la respirazione. Un altro elemento saliente del periodo canalicolare, è rappresentato dalla riduzione di volume del mesoderma che va via via arricchendosi di capillari o canali vascolari, alcuni dei quali giungono a contatto con l'epitelio alveolare. Al termine di questo periodo compaiono i Pneumociti di I e II tipo ed inizia la produzione del surfattante mentre a livello delle vie aeree appaiono ben differenziate le cellule ciliate e quelle mucose, proprie del soggetto maturo. Dalla 25<sup>a</sup> settimana, quando il feto pesa all'incirca 900 g, sono presenti abbozzi di sacculi terminali in numero sufficiente da permettere la sopravvivenza di un neonato prematuro.

Una nascita antecedente a questo periodo non è compatibile con la vita, non tanto per la scarsa area di superficie alveolare quanto per l'insufficiente sviluppo vascolare polmonare [7]. Alla fine dello stadio canalicolare, ciascun bronchiolo terminale ha dato origine a 20 o più bronchioli respiratori aderenti ai quali si apprezza un grappolo di sacculi a forma irregolare da cui prenderanno origine i dotti ed i sacchi alveolari.

### **IL PERIODO DEL SACCULO TERMINALE (DALLA 26<sup>a</sup> SETTIMANA ALLA NASCITA)**

Si assiste allo sviluppo di numerosi sacculi terminali il cui epitelio, divenuto molto sottile, risulta costituito dai Pneumociti di I tipo, a parete sottile, posti vicino all'endotelio capillare, e quelli di II tipo globosi, ricchi di glicogeno e di inclusioni lamellari.[8] La rete linfatica prolifera attivamente nel mesenchima circostante gli alveoli, mentre le arteriole presentano ancora una parete alquanto spessa ed un lume

ristretto. Durante questo periodo, compaiono pure all' interno dell' epitelio bronchiale i Corpi Neuro-epiteliali di Lauweryns con funzione chemorecettoriale, sensibili all' ipossia ed in grado di secernere serotonina ed altri neuropeptidi, rendendo ragione della vasocostrizione polmonare attiva in risposta all' ipossia fetale [9].

### IL PERIODO ALVEOLARE (DALLA 36<sup>a</sup> SETTIMANA A DOPO LA NASCITA)

Inizialmente si riteneva che questo periodo terminasse verso gli 8 anni di vita, in seguito, dopo approfonditi studi, Langston et al. [10] dimostrarono che il limite massimo di tale periodo cadeva intorno ai due anni di vita. Questo non significa però che alcuni alveoli possano generarsi ad un ritmo più lento andando ben oltre questo limite.

Durante questo periodo ogni bronchiolo respiratorio termina in un grappolo di sacculi terminali a parete sottile separati tra loro da tessuto connettivo lasso. Essi rappresentano in realtà i futuri dotti alveolari, mentre i caratteristici alveoli maturi compaiono solo dopo la nascita.

Prima della nascita gli alveoli primitivi immaturi si presentano come piccole sporgenze sulle pareti dei sacculi terminali e dei bronchioli respiratori. Essi ancor prima di aumentare di dimensioni e trasformarsi in alveoli maturi, sono in grado di dare origine ad altri alveoli immaturi.[11]

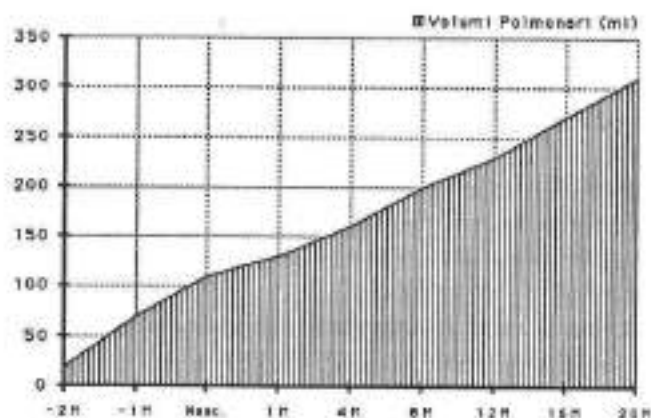
Pertanto lo stadio alveolare può ragionevolmente essere considerato l' ultimo nello sviluppo del polmone seguito da un periodo di maturazione microvascolare in cui le strutture settali ed in particolar modo la rete capillare che ne rappresenta l' elemento cardine, dovranno essere completamente rimodellate.

### IL PERIODO DELLA MATURAZIONE VASCOLARE

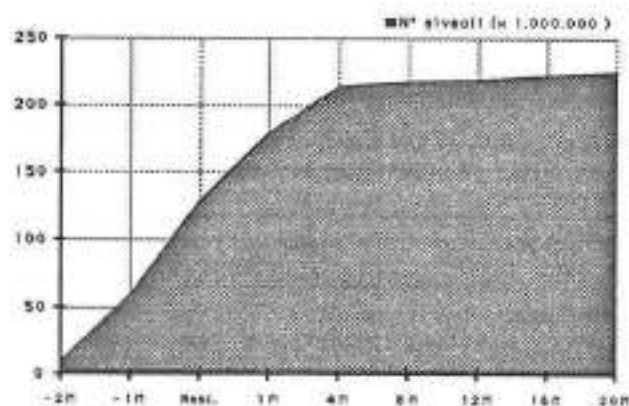
Inizia subito dopo la nascita e termina, in genere, intorno al 3° anno di vita. E' caratterizzato dalla trasformazione, per fusione, di un primitivo sistema capillare alveolare " doppio " in un sistema capillare " semplice " associata ad un progressivo assottigliamento dei setti interalveolari. E' solo in queste zone di interspazio aereo fomite di una doppia rete capillare che può realizzarsi una alveolizzazione efficiente. La dimostrazione di un processo di fusione intercapillare con il passaggio da una rete doppia ad una semplice è stata portata da recenti studi di Burri e coll.[12]

Inizialmente due reti capillari sono localizzate alla periferia di uno strato spesso interstiziale. Tra queste due reti origineranno, con meccanismo intussuscettivo, delle strutture di sostegno transcapillare che in seguito diventeranno esse stesse, nuove reti capillari. La successiva riduzione in spessore dello strato interstiziale favorisce quindi la fusione dei due sistemi capillari, con la conseguente comparsa di una rete unica.

Questa maturazione vascolare è accompagnata da un aumento, nei primi 18 mesi di vita, degli spazi aerei in misura superiore rispetto a quello che si realizza a carico del tessuto parenchimale concretizzandosi una ottimizzazione dell' aerazione polmonare, come si evince dalla seguente figura.



I volumi polmonari aumentano proporzionalmente nel tempo; al contrario il numero degli alveoli aumenta rapidamente fino alla nascita, ma dopo il IV mese di vita si assiste ad una graduale riduzione della velocità di crescita.



Dopo il II anno di vita, terminata la fase evolutiva, i volumi tessutali e capillari crescono in maniera direttamente proporzionale al volume dei polmoni, e questa fase di accrescimento costante verosimilmente continua per lungo tempo in sintonia con l' accrescimento corporeo.

## PRODUZIONE DEL LIQUIDO POLMONARE

Durante il periodo canalicolare inizia la produzione di un liquido a livello polmonare che riveste notevole importanza nel determinismo della forma e del volume delle unità acinari ed in sua assenza, sperimentalmente provocata nelle pecore, si assiste alla comparsa di un quadro di ipoplasia polmonare.[13]

All' inizio della II metà della gravidanza la sua velocità di produzione è pari a 3-5 ml/Kg/ora, mentre al termine della gestazione il suo volume totale è di circa 20-30 ml/kg, valore pressoché sovrapponibile a quello della Capacità Funzionale Residua di un neonato maturo.

Questo liquido non sembra mostrare connessione con il liquido amniotico aspirato e né tantomeno rappresenta un ultrafiltrato plasmatico, sia per l' alta concentrazione di cloro e la bassa concentrazione di bicarbonato in esso presente ma anche per l' esiguo contenuto proteico.[14]

Molto verosimilmente la sua formazione sembra legata ad un trasporto attivo per il cloro (attraverso canali ionici negli Pneumociti di II tipo) con concomitante passaggio di fluidi dall' interstizio allo spazio aereo ma non di macromolecole proteiche (albumina, globuline) a cui si oppone la barriera costituita dall' epitelio alveolare.

La sua continua formazione in relazione alla resistenza fisiologicamente opposta a livello laringeo genera una pressione positiva all' interno del polmone fetale pari a circa 2-3 cm di H<sub>2</sub>O, la quale in virtù della grande compliance dei polmoni fetali, è sufficiente ad assicurare l' espansione polmonare durante lo sviluppo fetale.

Questo mantenimento del volume a mezzo della secrezione di liquido polmonare, unitamente ai movimenti respiratori in grado di sviluppare una trazione sui tessuti polmonari, rappresentano i principali fattori di crescita polmonare di tipo non umorale. Durante il travaglio, e solo in sua presenza, la sua produzione cessa per inibizione diretta sul trasporto ionico da parte di catecolamine o forse attraverso la mediazione di neuropeptidi e mediatori chimici intra-polmonari, per cui data la differente concentrazione proteica tra interstizio e spazi aerei alveolari si realizza il suo riassorbimento dapprima nell' interstizio e poi nel compartimento vascolare, lasciando solo una minima quota a carico della via linfatica.

Le condizioni che si caratterizzano con una assenza del travaglio (Taglio cesareo di elezione), e quelle associate alla riduzione della circolazione polmonare (ipossia prenatale), o ad un ingorgo venoso centrale (pletora) ovvero ad ipoprotidemia (prematùrità) possono dar luogo ad un ostacolato deflusso del liquido polmonare, concretizzando un quadro clinico noto come Tachipnea Transitoria del Neonato.

## FATTORI CHE INFLUENZANO LA CRESCITA E LA MATURAZIONE POLMONARE

E' stato già accennato in precedenza, ad alcuni fattori omonali in grado di modulare l'accrescimento e la maturazione polmonare.

Ma a prescindere da tali fattori, vi sono altre condizioni studiate in maniera approfondita su animali di laboratorio, come la malnutrizione ed il desametazone. Nel ratto la malnutrizione materna nell'ultimo periodo di gravidanza o nei primi giorni di gestazione determina una riduzione del rapporto peso del polmone/peso corporeo, del numero di cellule, del contenuto totale di DNA e di lecitina ed un rallentamento della maturazione delle cellule epiteliali di tipo II oltre che una diminuzione della fosfatasi acida nei macrofagi alveolari. [15]

Oggetto di studio è stata pure la carenza durante il periodo gestazionale di vitamina D, responsabile di una diminuzione del peso e della compliance polmonare, e di vitamina B6 responsabile invece di una diminuzione di desmosina nel polmone neonatale.[16]

La somministrazione di desametazone nelle ultime fasi della gravidanza si è dimostrata in grado di aumentare la sopravvivenza alla nascita ma non il peso del polmone né il contenuto in DNA ed in fosfolipidi.[17]

Infatti il desametazone accelera la maturazione polmonare del feto, agendo sui processi che favoriscono la sintesi del surfattante e degli antiossidanti, ma mostra altresì un'azione inibitrice sulla crescita cellulare che non sempre si presenta completamente reversibile alla sospensione postnatale del trattamento [18].

Questi dati sperimentali mostrano che un ottimale apporto calorico, protidico, vitaminico durante la gestazione è indispensabile per i processi di differenziazione e/o proliferazione cellulare in generale ed in particolar modo a livello polmonare

### BIBLIOGRAFIA

1. Liggins G.C.: Growth of the fetal lung. *J. Develop. Physiol.*, 1984, 6, 237-48
2. Adamson I.Y.R., King G.M.: Epithelial-mesenchymal interactions in postnatal rat lung growth. *Exp. Lung Res.*, 1985, 8, 261-274
3. Wigglesworth J.S.: Factors affecting fetal lung growth. In Walters D.V., Strang L.B. and Geubelle F., eds *Physiology of the fetal and neonatal lung*, Lancaster MTP press Ltd, 1987, 25-36
4. Strang L.B.: Facteurs influent sur la croissance pulmonaire. In: *Progre Neonatologie*, J.P. Relier ed. Karger, Paris, 1992, pp.1-4
5. Burri J.P.: Developpement pulmonaire et perturbations post-natales. In: *Progres en neonatologie*, J.P. Relier, ed. Karger, Paris, 1992 pp.5-14.

6. Relier J.P.: Poumon fœtal et maturation pulmonaire. *Rev. Pédiatr.* 1981,27, 445-461
7. Hislop A., Wigglesworth J.S., Desai R.: Alveolar development in the human fetus and infant. *Early Human Dev.* 1986, 13, 1-11
8. Marin L.: The type II pneumocytes. In: *Pulmonary surfactant: biochemical, functional, regulatory and clinical concepts.* J.R. Bourbon, CRC Press, 1991, pp.16-36
9. Bucher J.R., Roberts R.J.: The development of the newborn rat lung in hypoxia: a dose-response study of lung growth, maturation, and changes in antioxidant enzyme activities. *Pediatr. Res.* 1981, 15, 999-1008
10. Langston C., Kida K., Reed M., Thurlbeck W.M.: Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 129, 607-613.
11. Emery J.L. et Mithal A.: The number of alveoli in the terminal respiratory unit of the man during the late intrauterine life and childhood. *Arch. Dis. Child.*, 1960, 35, 544-547
12. Burri P.H.: Postnatal development and growth. In *The Lung: scientific foundations.* Eds R.G. Crystal and J.B. West. Raven Press, 1991, New York. Chapter 4.1.2, pp 677-687
13. Moessinger A.C., Harding R., Adamson T.M., Singh M and Klu G.T.: Role of lung fluid volume in growth and maturation of the fetal sheep lung. *J. Clin. Invest.* 1990, 86, 1270-1277
14. Strang L.B.: Fetal lung liquid: secretion and reabsorption. *Physiol. Rev.* 1991, 71, 991-1016
15. Kalenga M. et Eckhout Y.: Effects of protein deprivation from the neonatal period on lung collagen and elastin in the rat. *Pediatr. Res.*, 1987, 26, 125-127
16. Gaultier C.: Malnutritional lung growth. *Ped. Pulmonol.* 1991, 10, 278-286
17. Sahebji H. et Domino M.: Effects of postnatal dexamethasone treatment on development of alveoli in adult rats. *Exp. Lung Res.*, 1989, 15, 961-973
18. Frank L., Lewis P., Sosenko I.R.: Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics*, 1985, 75, 569-574



## TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA RESPIRATORIA NEL NEONATO AFFETTO DA ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA

CARLO DANI

*Divisione di Pediatria, Sezione di Patologia Neonatale  
Ospedale Civile di Rovigo*

Gli eventi che determinano l'insorgenza di una encefalopatia ipossico ischemica (EII) da asfissia perinatale possono interessare e danneggiare nel contempo altri organi e apparati, tra i quali non di rado il sistema respiratorio. Martin-Ancel e coll. (1) hanno recentemente valutato in modo prospettico una serie di 72 neonati a termine che avevano sofferto una asfissia perinatale rilevando che nel 18% dei casi nessuna lesione organica era dimostrabile, nel 26% un solo organo era stato danneggiato (SNC=20%; rene=4%; polmone 1%; tratto gastrointestinale=1%), mentre nel rimanente 56% più organi risultavano lesionati (SNC=53%; rene=38%; polmone=25%; cuore= 29%; tratto gastrointestinale 28%). Relativamente all'apparato respiratorio essi hanno evidenziato che nel 29% (4/14) dei neonati con danni polmonari severi (necessità di ventilazione meccanica non secondaria ad apnea) coesisteva una grave EII (III° stadio secondo Amiel-Tison e coll.), dimostrando una sindrome da aspirazione di meconio (SAM) nel 32% (6/19) di essi, un distress respiratorio (ARDS: adult respiratory distress syndrome) associato a persistente ipertensione polmonare (PPH) nel 16% (3/19), una emorragia polmonare (PH) nel 21% (4/19) e un moderato distress respiratorio con transitoria ipertensione polmonare nel 21% (4/19). Tali patologie respiratorie come confermano altri lavori della letteratura (2,3), rappresentano le più comuni manifestazioni di danno polmonare associato ad asfissia perinatale, il cui trattamento avviene indipendentemente dalla contemporanea presenza di un danno neurologico avvalendosi di terapie consolidate, quali la ventilazione artificiale e la somministrazione di surfactant esogeno suppletivo, e di terapie più recenti e meno diffuse quali l'inalazione di monossido di azoto (NO), la somministrazione aerosolica di prostaciline o il trattamento con solfato magnesio. Tali interventi terapeutici, seppure non mirati specificamente al trattamento del danno neurologico, sono in grado di influenzare in modo rilevante la prognosi di una encefalopatia associata risultando decisivi nel normalizzare i valori della concentrazione ematica di ossigeno e anidride carbonica; questi trattamenti, inoltre, possono esercitare in molti casi degli effetti diretti sul circolo cerebrale e sul metabolismo neuronale di cui occorre tener conto.

### **La Ventilazione Meccanica del neonato affetto da EII.**

Le patologie respiratorie che si associano all'EII vengono trattate in prima



istanza con la ventilazione meccanica tradizionale (IMV). Nel neonato con danno neurologico occorre considerare gli effetti che l'IMV può esercitare sul flusso ematico cerebrale sia direttamente che indirettamente attraverso variazioni della pressione parziale arteriosa di ossigeno ( $PaO_2$ ) e di anidride carbonica ( $PaCO_2$ ). Greisen (4) ha dimostrato che l'IMV riduce la perfusione cerebrale neonatale: studiando 42 neonati (E.G.  $31.0 \pm 1.4$  sett.; PN  $1510 \pm 390$  gr.) ha rilevato, con la tecnica della clearance dello Xenon  $^{133}$  che il flusso ematico cerebrale (CBF) è pari a 11.8 ml/100gr/min nei neonati (n=24) trattati con IMV, a 21.3 ml/100gr/min nei trattati (n=7) con pressione positiva continua (CPAP) e a 19.8 ml/100gr/min nei controlli (n=11), escludendo, inoltre, l'esistenza di una correlazione con l'età gestazionale e postnatale, con il peso alla nascita e con la pressione arteriosa media. In un lavoro successivo (5) Greisen e il suo gruppo hanno dimostrato, inoltre, che la reattività del CBF alle variazioni della  $PaCO_2$  viene conservata nei neonati clinicamente stabili trattati con IMV, suggerendo, quindi, come in tali pazienti la regolazione del CBF possa rimanere adeguata nonostante la sua riduzione e come, quindi, tale riduzione non sembri raggiungere valori critici. Perlman e coll. (6) hanno dimostrato che il neonato in IMV presenta un'ampia variabilità della velocità del CBF (CBFv) che si riduce eliminando il respiro autonomo per mezzo della neuromiolarizzazione del paziente. Per spiegare queste fluttuazioni del CBF essi hanno ipotizzato che variazioni della pressione intratoracica provocate dalla combinazione di atti respiratori artificiali e spontanei possano ridurre la gittata cardiaca e il ritorno venoso al cuore interferendo nella perfusione cerebrale sia riducendola che congestionandola. Rennie e coll. (7) studiando 20 neonati (E.G. 26-39 sett.; PN 630-1876 gr.) ventilati meccanicamente hanno dimostrato che il CBF, misurato con ultrasonografia doppler, presenta una variabilità significativamente maggiore durante le fasi di respiro asincrono rispetto alle fasi di respiro in sincronia con il ventilatore o di apnea (11% vs 5% vs 5%) e che essa appare più marcata nelle prime 12 ore di vita, riducendosi progressivamente nelle successive 48 ore. Tali rilievi suggeriscono la possibilità che il neonato con EII possa trarre beneficio da una sincronizzazione tra respiro spontaneo e respirazione artificiale: ciò può essere ottenuto in modo efficace sia farmacologicamente che utilizzando ventilatori adeguati. Il metodo farmacologico consiste nella maggior parte dei centri nell'associare la neuromiolarizzazione alla sedazione; nonostante le premesse teoriche, gli studi eseguiti non riportano dati che ne indichino un effetto benefico sui neonati affetti da EII e offrono risultati contrastanti circa l'efficacia e l'opportunità di tale metodica: recentemente Miller e coll. (8) hanno dimostrato in 7 neonati pretermine su 9 (E.G. 29-32 sett.; PN 1250-1980 gr.) affetti da RDS una riduzione significativa (28-29%) della capacità funzionale residua dopo somministrazione di pancuronio e morfina. Considerazioni analoghe possono essere fatte per la ventilazione meccanica sincronizzata in grado di evitare che il neonato "lotti" con il ventilatore e in teoria efficace nel favorire un CBF più stabile: le ricerche condotte (9,10) utilizzando questa tecnica di ventilazione non offrono dati che ne

suggeriscano una maggiore efficacia nel trattamento delle tipiche patologie respiratorie associate all'EII o migliori risultati nella stabilizzazione della perfusione cerebrale e nell'"outcome" neurologico dei pazienti. Quanto alla ventilazione ad alta frequenza (HFV) era stato affermato (11) che essa, riducendo il ritorno venoso al cuore, incrementando la pressione intracerebrale e riducendo il CBF potesse provocare una ischemia cerebrale assai pericolosa per lo sviluppo di una successiva emorragia endocranica o di una leucomalacia periventricolare. Studi compiuti su modello animale (12,13) hanno, al contrario dimostrato, almeno per quel che riguarda la HFV oscillatoria (HFOV), che essa non provoca variazioni significative della pressione endocranica e della perfusione cerebrale rispetto alla ventilazione convenzionale, pur non essendo emerse evidenze che ne indichino l'uso nel trattamento della insufficienza respiratoria associata a lesioni neurologiche.

E' noto come i valori della  $PaO_2$  e della  $PaCO_2$  siano importanti nella regolazione del flusso ematico cerebrale: mantenere normali le concentrazioni arteriose di ossigeno e anidride carbonica significa nel paziente con danni neurologici mantenere più stabile l'emodinamica cerebrale.

Evitare una ipossiemia è indispensabile per non causare ulteriori danni neurologici e per favorire l'autoregolazione della perfusione cerebrale. Tweed e coll. (14) hanno dimostrato nell'agnello neonato che un'ipossia di 20 minuti ( $PaO_2=30$  mmHg) determina una cessazione della autoregolazione del CBF della durata media di 7 ore suggerendo ciò che potrebbe accadere in un neonato che abbia sofferto una asfissia di durata anche modesta. Episodi di ipossia, sebbene di durata inferiore, non sono rari nel neonato in corso di IMV: Bolivar e coll. (15) hanno descritto recentemente episodi di ipossiemia recidivanti in 10 neonati pretermine (PN  $733\pm 149$  gr.; età postnatale  $26.3\pm 11.9$  gg.) trattati con ventilazione meccanica della durata media di 89 ( $\pm 41$ ) secondi associati a una riduzione della percentuale di saturazione di ossigeno dell'emoglobina ( $SaO_2$ ) pari al 72% ( $\pm 8.0$ ). Episodi di ipossia vengono segnalati anche durante l'aspirazione del tubo endotracheale dei neonati ventilati artificialmente, manovra che viene eseguita di routine per prevenirne l'occlusione. Durand e coll. (16) hanno dimostrato in 15 neonati pretermine (E.G.  $28.7\pm 1.7$  sett.; PN  $1104\pm 260$  gr.) non sedati che tale manovra provoca una riduzione del 12,1% della  $TcO_2$ , un aumento del 4,5% della  $TcCO_2$ , associati ad un incremento della pressione di perfusione cerebrale del 22% e della pressione intracranica del 117%, nonostante essi utilizzassero un adattatore che consente l'aspirazione del paziente senza scommetterlo dal ventilatore. Più recentemente Shah e coll. (17) hanno rilevato con il metodo NIRS (near-infrared spectroscopy) in 12 neonati pretermine (E.G.  $30\pm 1$  sett.; PN  $1390\pm 138$  gr.) che l'aspirazione del tubo endotracheale provoca una riduzione della ossiemoglobina cerebrale e un aumento del volume ematico cerebrale (CBV) dimostrando che ciò dipende direttamente dalla ipossigenazione e dalla vasodilatazione encefaliche e, inoltre, che tali effetti possono essere evitati preossigenando (aumento della  $FiO_2$  del

10% fino ad ottenere una SaO<sub>2</sub> pari al 99%) i neonati prima di eseguire la manovra. Anche l'iperossia può risultare dannosa sia perché com'è noto l'inalazione di ossigeno al 100% riduce il CBF globale (18,19) sia perché favorisce la produzione durante la fase di riossigenazione tissutale, che consegue alla riperfusione post-asmittica, di un eccesso di radicali liberi dell'ossigeno in grado di svolgere una potente azione citotossica non bilanciata in modo sufficiente dai meccanismi endogeni di "scavengers" quali il colesterolo, l'acido ascorbico, il glutatione, il tocoferolo e da sistemi enzimatici come la catalasi, la superossido dismutasi (SOD) e la glutatione perossidasi (GPX). Diversi autori hanno studiato la possibilità di ridurre farmacologicamente le lesioni neurologiche secondarie alla sindrome ipossico-ischemica, ottenendo, nonostante le buone premesse teoriche, risultati per lo più insoddisfacenti che indicano come gli effetti tossici dell'iperossia potrebbero essere forse meglio prevenuti evitando di iperossigenare i pazienti, visto che è stato dimostrato nel modello animale (20) come 48 ore di iperossia e ventilazione meccanica non siano in grado di simulare l'incremento dell'attività della SOD, della catalasi e della GPX nemmeno a livello polmonare. Un interessante studio retrospettivo di Ballot e coll. (21) ha evidenziato che su 39 neonati a termine post-asmittici 28 avevano presentato una EII, 10 una PPH e solo 1 sia una EII che una PPH: gli autori considerando che la PPH si associa spesso ad una prolungata ipossiemia suggeriscono che essa potrebbe limitare la produzione dei radicali liberi dell'ossigeno proteggendo i pazienti dall'insorgenza di una EII e sollevano il dubbio sulla possibile opportunità di ridurre l'apporto di ossigeno nel trattamento di questi neonati. Un recente lavoro di Lundstrom e coll. (22) condotto su 70 neonati pretermine (E.G. < 33 sett.; PN 550-2590 gr.) dimostra che l'inalazione di ossigeno (FiO<sub>2</sub>=80%) per meno di 10 minuti durante la fase di stabilizzazione perinatale determina a 2 ore di vita una riduzione significativa del CBF (12.2 vs 15.9 ml/100gr/min) rispetto ai controlli; tale rilievo non si è associato a differenze nell'"outcome" neonatale, tuttavia, una prolungata vasocostrizione cerebrale potrebbe aumentare la suscettibilità del cervello a subire danni ipossico-ischemici. Rootwelt e coll. (23), d'altro canto, non hanno trovato differenze significative nell'andamento clinico e nello sviluppo di lesioni cerebrali tra un gruppo di maiali neonati rianimati dopo una profonda ipossia con FiO<sub>2</sub> del 100% e un gruppo rianimato in aria ambiente e ciò sembra indicare che l'iperossia non influenza negativamente la prognosi neurologica, ma non offre, comunque alcun beneficio. Questi rilievi sono in accordo con il lavoro di Ramji e coll. (24) che in uno studio randomizzato hanno valutato 84 neonati (PN < 999 gr.) che avevano sofferto una asfissia perinatale ed erano stati rianimati con ossigeno 100% (n=42) o in aria ambiente (n=42) senza essere in grado di dimostrare differenze significative nella mortalità e nelle sequele neurologiche a 28 giorni di vita.

Anche il controllo della concentrazione ematica dell'anidride carbonica è molto importante. E' stato dimostrato che l'iperventilazione è efficace nel trattamento

dell'edema cerebrale e dell'ipertensione polmonare, condizioni che spesso interessano i neonati affetti da EII post-asfittica. L'iperventilazione comporta, tuttavia, una marcata ipocapnia che, provocando una vasocostrizione cerebrale e la conseguente riduzione del CBF, può rappresentare un importante fattore nella patogenesi della leucomalacia e della encefalomalacia multicistica (25,26). Gleason e coll. (27) hanno studiato in agnelli neonati l'effetto di una ipocapnia ( $\text{PaCO}_2=15\pm 2$  mmHg) prolungata (6 ore) da iperventilazione meccanica dimostrando, con il metodo dell'iniezione di microsferi radiomarcate, che il CBF si riduce del  $36\pm 13\%$  dopo 30 minuti per tornare a valori basali alla sesta ora, lasciando inalterato il consumo cerebrale di ossigeno. Kamei e coll. (28) hanno rilevato nel coniglio neonato con il metodo NIRS che l'ipocapnia ( $\text{PaCO}_2 < 20$  mmHg) indotta da iperventilazione provoca una riduzione significativa della perfusione cerebrale associata alla riduzione della concentrazione della ossiemoglobina e della citocromo ossidasi cerebrali; associando l'iperventilazione all'iperossia ( $\text{FiO}_2=100\%$ ) si ottiene una riduzione maggiore dell'ossiemoglobina ma non della citocromo ossidasi che rimane stabile, consentendo agli autori di concludere che l'ipocarbica può provocare una ipossia mitocondriale in grado di indurre danni ischemici cerebrali potenzialmente prevenibili associando l'iperventilazione ad una iperossigenazione del paziente. Mancano, purtroppo, studi eseguiti sul neonato tuttavia i pochi studi eseguiti sull'umano adulto risultano in accordo con quanto rilevato nel modello animale: Muizelaar e coll. (29) hanno dimostrato in pazienti adulti con lesioni cerebrali traumatiche che l'iperventilazione riduce l'ipertensione endocranica e il CBF rispetto ai controlli e che, in ogni caso, non modifica la prognosi neurologica a 12 mesi dal trauma; Stringer e coll. (30) hanno rilevato, mediante tomografia computerizzata, in 12 pazienti con lesioni cerebrali acute che l'iperventilazione può provocare un aumento paradossale della perfusione delle aree lese (5/12), una riduzione della perfusione di aree cerebrali sane (5/12), un'accentuazione dell'ischemia in aree già ischemiche (3/12), descrivendo, quindi, una risposta vasomotoria all'iperventilazione soggettiva e variabile nel singolo individuo.

L'ipercapnia provoca fisiologicamente una vasodilatazione del circolo cerebrale. Pryds e coll. (31) studiando 22 neonati pretermine (E.G.  $29.5\pm 2.4$  sett.; PN  $1365\pm 474$  gr.) ventilati meccanicamente con la tecnica della clearance dello xenon<sup>133</sup> hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione positiva tra  $\text{PaCO}_2$  e CBF, per cui all'aumentare della  $\text{PaCO}_2$  di 7.5 mmHg si verifica un aumento del CBF del 22.1%. Tale effetto della  $\text{PaCO}_2$  è stato confermato dagli stessi autori in un lavoro successivo (32) condotto su 24 neonati pretermine (E.G.  $30.2\pm 2.8$  sett.; PN  $1380\pm 504$  gr.) affetti da RDS utilizzando sia il metodo NIRS che la clearance dello xenon<sup>133</sup> durante le prime 48 ore di vita. Più recentemente Menke e coll. (33) hanno rilevato con l'eco-doppler dell'arteria carotide interna in 16 neonati pretermine (E.G.  $< 33$  sett.) in IMV, tra la 2° e l'8° giornata di vita, un aumento medio della CBFv del 32.7% per ogni 7.5 mmHg di incremento della  $\text{PaCO}_2$ , oltre a un aumento del 7.5% per ogni incremento di 7.5



mmHg della pressione arteriosa media e a una riduzione del 3.1% ogni 7.5 mmHg in più di PaO<sub>2</sub>. In realtà la reattività del circolo cerebrale al PaCO<sub>2</sub> risulta correlata positivamente con l'età postconcezionale: Pryds e coll. (34) hanno mostrato con la clearance dello xenon<sup>133</sup> applicata a 57 neonati pretermine (E.G. 30.1±2.6 sett.; PN1470±550 gr.) che mentre in 1° giornata di vita l'aumento del CBF varia dall'11.2 all'11.8% ogni 7.5 mmHg di aumento della PaCO<sub>2</sub>, tale aumento sale in 2° giornata al 32.6%, confermando quanto già dimostrato da Levene e coll. (35). Questi studi dimostrano che nel neonato neurologicamente "sano" anche se ventilato artificialmente, persiste una autoregolazione del circolo cerebrale che appare con il passare delle ore sempre più sensibile alle variazioni della PaO<sub>2</sub> e della PaCO<sub>2</sub>.

Ma cosa succede invece se il neonato ha sofferto un danno neurologico?

I pochi studi disponibili dimostrano che la capacità di autoregolazione viene ridotta o persa, specie se il danno neurologico è grave e che anzi tale perdita rappresenta un segno prognostico assai negativo; Lou e coll. (36) hanno rilevato in 19 neonati pretermine, di cui 10 avevano sofferto un'asfissia perinatale, una correlazione diretta tra la pressione arteriosa e il CBF, ciò indicando che il flusso ematico cerebrale del neonato che ha sofferto un grave danno ipossico non viene più influenzato né dalla PaO<sub>2</sub> né dalla PaCO<sub>2</sub>; Ramaekers e coll. (37), invece, studiando la variazione della velocità del flusso ematico cerebrale (CBFv) dopo una trasfusione in tre neonati a termine che avevano sofferto una grave EII non hanno rilevato alcuna variazione rispetto alla riduzione della CBFv osservata in 11 neonati pretermine sani: la mancanza di variazioni emodinamiche di compenso atte a mantenere costante l'ossigenazione cerebrale, incrementata anche dall'aumento dell'emoglobina, suggerisce che i meccanismi omeostatici che regolano l'ossigenazione cerebrale sono compromessi in modo significativo nei neonati affetti da grave EII; Pryds et al (38), utilizzando la tecnica della clearance dello xenon<sup>133</sup> hanno studiato il CBF di 19 neonati a termine in IMV che avevano sofferto una grave asfissia, rilevando che un aumento del CBF (30.6 ml/100gr/min) in assenza di reattività a variazioni della pressione arteriosa e della PaCO<sub>2</sub> (5/19) si associa a una prognosi infausta sia per quel che riguarda l'"outcome" neurologico che la mortalità, che un CBF minore (14.7 ml/100gr/min) con sensibilità abolita per la pressione arteriosa ma preservata per la PaCO<sub>2</sub> (5/19) si correla a un danno neurologico di minore gravità, mentre un CBF normale con sensibilità conservata alla pressione arteriosa e alla PaCO<sub>2</sub> (9/19) non è seguito, invece, da sequele neurologiche, ciò a conferma del fatto che la gravità della compromissione dell'autoregolazione del CBF appare direttamente proporzionale all'entità del danno neurologico. In tal modo se da un lato la scarsa sensibilità post-asfittica del circolo cerebrale appare ridurre l'influenza esercitata dalla ventilazione meccanica sul CBF, d'altro canto proprio tale condizione, caratterizzata dalla mancanza di autonomi meccanismi vascolari di compenso impone di mantenere in modo ancor più rigoroso valori adeguati di PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> in questi pazienti.

I lavori che abbiamo ricordato risultano assai eterogenei sia per la popolazione di studio che per gli obiettivi e i metodi utilizzati e ciò sottolinea come la ventilazione assistita del paziente con danni neurologici avvenga attualmente senza particolari cautele in mancanza di studi che affrontino in modo organico il problema. Ci sembra, comunque, che trattando un neonato affetto da EII con la ventilazione artificiale occorra considerare: 1) che la IMV riduce di per sé il CBF seppure non a livelli critici; 2) che la ventilazione "sincronizzata" appare almeno teoricamente consigliabile; 3) che l'iperventilazione al contrario non è raccomandabile; 4) che la HFV non sembra offrire vantaggi senza, peraltro, essere controindicata; 5) che la PaO<sub>2</sub> e la PaCO<sub>2</sub> devono essere rigorosamente tenute entro i valori normali e controllate anche in corso di ventilazione assistita, senza deleterie correzioni eccessive o insufficienti, in attesa di ulteriori ricerche sull'eventuale ruolo protettivo dell'ipossia.

#### **Trattamento con surfactant del neonato affetto da EEI.**

L'efficacia del trattamento della sindrome da distress respiratorio del neonato pretermine con surfactant esogeno è stata dimostrata da numerosi "trials" cosicché tale terapia è stata estesa con successo ad altre patologie in grado di causare una insufficienza respiratoria nel neonato a termine quali la "adult respiratory distress syndrome" (ARDS) e la sindrome da aspirazione di meconio (SAM).

La ARDS può essere definita come una forma di insufficienza respiratoria acuta che nel neonato a termine (che possiede un sistema surfactant completo) è generalmente secondaria ad una asfissia intrauterina e/o perinatale, a sepsi, a infezioni batteriche o virali polmonari (39-40) e secondo alcuni autori ad aspirazione di meconio (41-43). La patogenesi consiste, in ogni caso, nella inattivazione di un sistema surfactant precedentemente completo per quantità e qualità, provocata da fenomeni infiammatori (44-46) o, nel caso della SAM, dall'azione diretta del meconio sul surfactant (41-43). Mantin-Ancel e coll., come già ricordato, hanno rilevato che l'insufficienza respiratoria del neonato a termine è associata nel 29% dei casi ad un grave danno neurologico e che essa è da attribuire ad una ARDS nel 16% dei casi, a SAM nel 32% e a emorragia polmonare nel 21%: pertanto circa il 70% dei neonati a termine che presentano contemporaneamente una insufficienza respiratoria e lesioni neurologiche potrebbero richiedere un trattamento con surfactant (1). Gli studi eseguiti sul neonato a termine sono limitati e non rigorosi, tuttavia le segnalazioni disponibili sembrano incoraggianti; in particolare i lavori di Auten (47), Davis (48), Shinwell (49) e Kammash (50) pur disomogenei per i pazienti studiati e i metodi utilizzati risultano concordi nel rilevare l'efficacia del surfactant in quasi tutti i neonati affetti da ARDS o da SAM, così come Pandit (51) ne rileva un effetto benefico nel trattamento dell'emorragia polmonare. Nessuno di questi studi, tuttavia, riporta le eventuali sequele neurologiche dei neonati trattati, né esistono studi caso controllo che escludano effetti deleteri del surfactant

sull'outcome neurologico di questi pazienti. Al contrario, gli effetti acuti del surfactant sull'emodinamica e la funzione cerebrale sono stati molto approfonditi nel neonato pretermine per il grave rischio di emorragia endocranica che esso soffre e che il surfactant riduce in modo modesto. Cowan e coll. hanno studiato in 10 neonati pretermine (E.G. 26-30 sett.; Pn 712-1660 gr.) la CBFv in corso di somministrazione di surfactant (Curosurf) utilizzando l'ecografia-doppler dell'arteria carotide interna e dimostrandone una riduzione significativa del 36% nei primi 2 minuti associata a una diminuzione della pressione arteriosa sistemica media (PASM) del 15%, non più rilevabili 20 minuti dopo la somministrazione (52). Più recentemente Van Bel e coll. hanno confermato in 14 neonati (E.G. 28.6 $\pm$ 1.5 sett.; PN 1090 $\pm$ 220 gr.) la riduzione della CBFv alla fine della somministrazione del surfactant (Curosurf) rilevandone, tuttavia, un incremento dopo 10 minuti superiore ai controlli (53). Entrambi questi lavori suggeriscono che la somministrazione del surfactant può causare o favorire variazioni della perfusione cerebrale potenzialmente dannose, anche se in realtà il follow up a 2 anni di neonati trattati con surfactant porcino ne indica uno sviluppo neurocomportamentale normale nell'80% casi rispetto al 72% dei controlli (54).

Skov e coll. nel 1992 hanno dimostrato, studiando 29 neonati pretermine (E.G. 25-34 sett.; PN 645-2410 gr) con il metodo NIRS, che il trattamento con surfactant (Curosurf) causa una breve ipossia cerebrale durante la somministrazione (2 minuti) seguita da una fase di iperossia (8 minuti); in questo periodo la perfusione cerebrale rimane stabile, nonostante la riduzione della PASM, mentre l'EEG evidenzia una marcata riduzione dell'attività elettrica cerebrale (55). Svenningsen e coll. per valutare la natura di questa depressione dell'EEG hanno applicato ai 15 neonati studiati (E.G. 26-32 sett.; PN 850-2010 gr.) il "cerebral function monitor" (CFM) dimostrando solo in 4 di essi una depressione dell'EEG di durata maggiore di 10 minuti associata a variazioni del CFM uguali a quelle rilevate in corso di pneumotorace o di grave enfisema interstiziale; gli autori hanno, quindi ipotizzato che in certi pazienti la somministrazione di surfactant possa provocare una iperinflazione polmonare e una iperventilazione in grado di influenzare la perfusione cerebrale. Hellstrom-Westas e coll hanno dimostrato in 21 su 23 neonati pretermine (E.G. 25-33 sett.; PN 640-2410 gr.) una depressione elettrica cerebrale post-surfactant (Curosurf) rilevando che essa non è correlata all'età postnatale e che si verifica ad ogni dose sia nel neonato assai immaturo che nel pretermine più maturo (57). Essi in accordo con Skov (55) ipotizzano una base biochimica di questo fenomeno suggerendo che una rapido passaggio da una situazione di ipossia ad una di iperossia possa provocare la formazione di radicali liberi in grado di alterare le membrane neuronali contribuendo alla depressione dell'attività elettrica cerebrale che ritengono non essere provocata da una ischemia quanto, piuttosto da una iperemia cerebrale, favorita dall'aumento della pressione intratoracica che riduce il ritorno venoso cerebrale, dall'aumento iniziale e transitorio della PaCO<sub>2</sub> e da un possibile shunt sh-dx a livello del Dotto Arterioso di Botallo. Saliba e coll.



hanno recentemente indagato con il metodo NIRS gli effetti della somministrazione di un bolo di surfactant (Curosurf) in 15 neonati (E.G. 29.5 sett.;PN 1375 gr.) studiati per 120 minuti: essi hanno rilevato una riduzione della ossigenazione cerebrale (-30%) a rapida risoluzione ( $15 \pm 7$  minuti) associata alla riduzione del CBV (-20) a risoluzione più lenta ( $65 \pm 12$  minuti); una depressione dell'EEG è stata rilevata solo in 3 neonati con grave RDS e PASM instabile (58).

Un ruolo significativo sembra essere ricoperto dalle modalità di somministrazione del surfactant: Saliba e coll. hanno trattato con surfactant sintetico (Exosurf) 27 neonati, somministrandolo a 13 (E.G.  $29.0 \pm 1.2$  sett.;PN 1355+75 gr.) in modo rapido (5 minuti) e a 14 lentamente (E.G.  $29.9 \pm 1.5$  sett.;PN 1415+214 gr.); i pazienti sono stati seguiti rilevando di continuo la CBFv (eco-doppler), l'EEG, la PASM, la  $TcCO_2$  e la  $TcO_2$ : nel I° gruppo essi hanno rilevato un significativo (38%) e transitorio (20 minuti) incremento della CBFv correlato all'aumento della  $PaCO_2$ , non evidenziabile nel II°, mentre in nessuno dei 2 gruppi sono state rilevate variazioni della PASM, dell'EEG o dello shunt duttale (59). Gli autori, quindi, da un lato raccomandano di somministrare l'Exosurf in modo lento e dall'altro sottolineano la possibilità che un surfactant naturale possa provocare effetti diversi sul circolo cerebrale e quindi sull'EEG rispetto a un surfactant sintetico. Anche Edwards e coll. hanno rilevato nel neonato pretermine, ma con metodo NIRS, variazione del CBV dopo somministrazione di surfactant naturale (Curosurf) correlate a variazioni della  $PaCO_2$  (60).

Merita ricordare che la riduzione della PASM spesso osservata dopo la somministrazione di surfactant solo di recente è stata spiegata con in modo significativo: Moen e coll. in uno studio su modello animale hanno rilevato che la caduta della pressione arteriosa sistemica che fa seguito all'instillazione del surfactant (Curosurf) è provocata da una riduzione delle resistenze vascolari periferiche (cute, muscoli, intestino, reni, pancreas) che non influenza, tuttavia, il CBF che rimane costante anche in condizioni di ipovolemia e ipossia (61).

In definitiva l'uso del surfactant nel neonato con lesioni neurologiche può essere ritenuto consigliabile sulla base di evidenze scientifiche nel neonato pretermine e per estrapolazione nel neonato a termine per il quale mancano studi diretti sia sugli effetti fisiopatologici che clinici e sul follow-up. In ogni caso rimangono aperte importanti questioni, quali la valutazione e il confronto degli effetti neurologici di surfactant naturali e sintetici (la somministrazione del surfactant sintetico parrebbe seguita da un aumento della CBFv rispetto alla riduzione osservata usando il surfactant naturale), l'utilizzazione di tecniche (NIRS e ecodoppler) che valutano parametri non sempre facilmente confrontabili (es.: CBFv e CBV) e l'approfondimento delle migliori tecniche di somministrazione.

### **Il trattamento della ipertensione polmonare nel neonato affetto da EII.**

L'ipertensione polmonare (PH) è una condizione fisiopatologica caratteristica

della "persistenza della circolazione fetale" (PCF), che si può rilevare comunemente anche nel neonato affetto da SAM, da IRDS o da ARDS. L'ipertensione polmonare, quindi, rappresenta una condizione che si può non di rado riscontrare nel neonato che abbia sofferto un danno neurologico perinatale. Negli ultimi anni il trattamento della PH neonatale ha goduto di indubbi progressi, grazie all'utilizzazione di nuove molecole quali il monossido di azoto, le prostacicline e il solfato di magnesio, il cui impiego avviene, pertanto, anche in pazienti affetti da EIL.

Il monossido di azoto (NO), somministrato per via inalatoria, trova indicazione in epoca neonatale nel trattamento della PCF, della cardiopatie congenite complicate da PH e più recentemente anche nella terapia della IRDS e dell'ARDS (62). In linea teorica qualche dubbio sull'opportunità di utilizzare l'NO nel paziente neurologico potrebbe sorgere considerando il ruolo ricoperto dall'NO endogeno come mediatore dei danni neuronali associati all'EIL: è certo che l'NO, prodotto nell'encefalo da neuroni, astrociti, cellule della microglia, macrofagi e cellule endoteliali, possa esercitare un forte effetto citotossico bloccando l'azione degli enzimi respiratori che producono ATP e aumentandone nel contempo il consumo per riparare i danni al DNA che l'NO o i suoi radicali liberi provocano (63). Recentemente Huang e coll. hanno dimostrato che l'NO prodotto dalle cellule endoteliali riveste un ruolo neuroprotettivo favorendo con la sua azione vasodilatatrice la fase di riperfusione cerebrale post-ischemica, mentre l'NO di origine neuronale avrebbe un effetto spiccatamente neurotossico (64). In realtà tali dubbi hanno una scarsa consistenza visto che la brevissima emivita (2-6 secondi) dell'NO somministrato per via inalatoria ne limita l'azione farmacologica al solo ambito polmonare (65). Rosenberg e coll., infatti, hanno dimostrato iniettando microsferi radiomarcate in un modello animale (agnello) che l'inalazione di NO (20 ppm) non modifica il CBF rispetto ai controlli pur aumentando di 2.7 volte il flusso ematico polmonare (66). Attualmente, quindi, non esistono dati che controindichino l'uso dell'NO nel paziente con lesioni neurologiche.

L'uso delle prostacicline (PGI<sub>2</sub>), come di altri vasodilatatori, per via endovenosa nel trattamento della PH è inefficace poiché la vasodilatazione ottenuta interessa anche il circolo sistemico e in tal modo lo shunt destro-sinistro intra e extra-polmonare rimane generalmente invariato. Recentemente è stato proposto di utilizzare le PGI<sub>2</sub> per il trattamento della PH per aerosol. Bindl e coll., nel 1994, hanno descritto gli effetti del trattamento con PGI<sub>2</sub> per aerosol (20 e 28 ng/Kg/min) di due neonati (E.G. 35 e 37 sett.; PN 4080 e 3600 gr.) affetti da PH: in entrambi i casi la terapia è risultata efficace nel determinare un'immediata riduzione della differenza alveolo-arteriosa di ossigeno (AaDO<sub>2</sub>) associandosi in un caso alla riduzione immediata della pressione arteriosa polmonare e in un altro ad una riduzione più tardiva, lasciando nel contempo inalterata la pressione arteriosa sistemica (67). Santak e coll. hanno confermato in un lattante di 4 mesi affetto da PH idiopatica che le PGI<sub>2</sub> somministrate per aerosol svolgono un'azione vasodilatatrice selettiva sul circolo polmonare (68). Zobel e coll. hanno

confrontato sul modello animale (maiale neonato) l'effetto di prostaciline per via endovenosa e per aerosol con l'inalazione di NO : le PGI<sub>2</sub> per via endovenosa migliorano l'ossigenazione e riducono gli shunt intrapolmonari, ma provocano ipotensione sistemica ad alte dosi (40 ng/Kg/min); le PGI<sub>2</sub> per aerosol e il NO sono significativamente più efficaci esercitando un'azione vasodilatatrice selettiva sul circolo polmonare senza differenze di rilievo statistico tra di esse (69). Il trattamento della PH con PGI<sub>2</sub> in pazienti affetti da EII potrebbe risultare ancor più interessante considerando il ruolo potenzialmente neuroprotettivo che le prostaciline, assieme alle prostaglandine, sembrano svolgere nel determinare la vasodilatazione del circolo cerebrale e l'incremento del CBF che si verificano dopo un'asfissia (70). Mancano, tuttavia, studi che confermino tale effetto neuroprotettivo e d'altronde non è certo che esso si possa realizzare somministrando le PGI<sub>2</sub> per aerosol. Nessuno degli studi citati, infine, riporta l'outcome neurologico dei neonati trattati.

L'uso del solfato magnesio (MgSO<sub>4</sub>) nel trattamento della PH persistente neonatale è stato proposto in base ai noti effetti miorellassanti di questa molecola e poiché nell'animale riduce l'ipossia secondaria a ipertensione polmonare. La lunga esperienza accumulata trattando l'ipertensione gravidica con MgSO<sub>4</sub> ne esclude effetti collaterali sul feto e sul neonato. Abu-Osba e coll. hanno descritto il trattamento di 9 neonati affetti da PH (E.G. 32-42 sett.; PN 1770-3500 gr.; 7/9 con asfissia perinatale; 5/9 con pnx; 4/9 con SAM; 2/9 con ernia diaframmatica congenita; 2/9 con emorragia polmonare; 2/9 con sepsi) con MgSO<sub>4</sub> (dose di attacco: 200 mg/Kg; dose di mantenimento 20-50 mg/Kg/h), dimostrando in tutti i pazienti miglioramenti significativi della PaO<sub>2</sub>, della PaCO<sub>2</sub>, del pH e della SaO<sub>2</sub>. Sette dei 9 pazienti sono sopravvissuti e tra questi solo 1 ha presentato sequele neurologiche (idrocefalo postemorragico) (71). Wu e coll. hanno utilizzato il MgSO<sub>4</sub> alle stesse dosi nel trattamento della PH del neonato pretermine (7 casi; E.G. 29-32 sett.; PN 1230-2350 gr.) ottenendo un effetto benefico in 6 casi su 7, una riduzione significativa dell'AaDO<sub>2</sub> dopo 36 ore ma nessuna variazione significativa dell'Indice di Ossigenazione; due pazienti sono deceduti ma fra i sopravvissuti non sono stati segnalati esiti neurologici (72). Tolsa e coll., invece, hanno utilizzato dosi di MgSO<sub>4</sub> più elevate (attacco 200 mg/Kg; mantenimento 20-150 mg/Kg) in 11 neonati (E.G. 35-40 sett.; PN 2500-3570 gr.) con ipertensione polmonare (7/11 con SAM) ottenendo miglioramenti significativi della AaDO<sub>2</sub>, dell'Indice di Ossigenazione e della pressione media delle vie aeree; tutti i pazienti sono sopravvissuti e presentavano a 1 anno di vita un normale sviluppo psicomotorio (73). In nessuno di questi 3 studi sono stati segnalati effetti collaterali all'uso del MgSO<sub>4</sub>. Il trattamento con magnesio solfato di neonati con PH affetti da EII potrebbe avere degli ulteriori importanti sviluppi considerando gli effetti neuroprotettivi postasfissia del Mg dimostrati nell'animale (74,75) e l'azione anticonvulsivante (76) e di vasodilatazione del circolo cerebrale (77) che tale molecola sembra esercitare. Levene e coll., infatti, hanno recentemente ultimato uno studio sulla

farmacocinetica del  $MgSO_4$  nel neonato (E.G.  $\geq 35$  sett.) che rappresenta la I<sup>o</sup> fase di uno studio multicentrico in corso di allestimento che ha come obiettivo l'accertamento dell'efficacia di questo farmaco nel limitare i danni neurologici secondari all'EII del neonato(78).

In conclusione, nel trattare un neonato affetto da EII che stia soffrendo una insufficienza respiratoria complicata da ipertensione polmonare possiamo dire che tra le terapie più recentemente proposte il monossido di azoto non sembra provocare ulteriori danni neurologici ma nemmeno limitarli, mentre, d'altro canto, le prostacicline e il  $MgSO_4$  potrebbero esercitare anche un effetto cerebroprotettore che appare, nonostante le buone premesse teoriche, ancora largamente da dimostrare.

### Conclusioni

Attualmente la patologia respiratoria del neonato con lesioni neurologiche viene aggredita in modo non dissimile da quella del neonato neurologicamente "sano", ma questo sembra essere la conseguenza della mancanza di una strategia alternativa piuttosto che il frutto della necessità di prevenire allo stesso modo lo sviluppo di danni a carico del SNC così come la loro evoluzione. La speranza e l'auspicio è che, visti i progressi che la ricerca in questo campo sta compiendo, in un prossimo futuro sia possibile prevenire l'EII oppure limitarne al massimo la gravità grazie anche alla precisazione del miglior trattamento della malattia respiratoria eventualmente associata.

### BIBLIOGRAFIA

1. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Cabanas FGF. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995;127:786-93.
2. Perlman JM, Tack ED, Martin T. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Arch Pediatr Adolesc Med (Am J Dis Child)* 1989;143:617-20.
3. Shankaran S, Woldt E, Koepke T. Acute neonatal morbidity and long term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Hearly Hum Dev* 1991;25:135-48.
4. Greisen G. Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:43-51.
5. Greisen G, Trojaborg W. Cerebral blood flow, PaCO<sub>2</sub> changes, and visual evoked potentials in mechanically ventilated, preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:394-400.
6. Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:1353-7.
7. Rennie JM, South M, Morley CJ. Cerebral blood flow velocity variability in infants

- receiving assisted ventilation. *Arch Dis Child* 1987;62:1247-51.
8. Miller J, Law AB, Parker RA, Sundell H. Effects of morphine and pancuronium on lung volume and oxygenation in premature with hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1994;125:97-103.
  9. Greenough A, Milner AD. Respiratory support using patient triggered ventilation in the neonatal period. *Arch Dis Child* 1992;67:69-71.
  10. Chan V, Greenough A. Randomized controlled trial of weaning by patient triggered ventilation or conventional ventilation. *Eur J Pediatr* 1993;152:51-4.
  11. The HiFi study group. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 1989;320:88-93.
  12. Gioia FR, Harris AP, Traystman RJ, Rogers MC. Organ blood flow during high frequency ventilation at low and high flow. *Anesthesiology* 1986;65:50-5.
  13. Walker AM, Brodecky VA, de Preu ND, Ritchie BC. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in newborn lambs : effects of increasing airway pressure on intracranial pressure. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:11-6.
  14. Tweed A, Cote J, Gregory G, Wade J. Impairment in cerebral blood flow autoregulation in the newborn lamb by hypoxia. *Pediatr Res* 1986;20:516-9.
  15. Bolivar JM, Gerhardt T, Gonzales A, Hummler H, Claude N, Everett R, Bancalari E. Mechanisms for episodes of hypoxemia in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:767-73.
  16. Durand M, Sangha B, Cabal LA. Cardiopulmonary and intracranial pressure changes related to endotracheal suctioning in preterm infants. *Crit Care Med* 1989;17:506-10.
  17. Shah AR, Kurth CD, Gwiazdowski SG. Fluctuations in cerebral oxygenation and blood volume during endotracheal suctioning in premature infants. *J Pediatr* 1992;120:769-74.
  18. Leahy FA, Cates D, MaCallum M, Rigatto H. Effects of CO<sub>2</sub>, and 100% O<sub>2</sub> on cerebral blood flow in preterm infants. *J Appl Physiol* 1980;48:468-72.
  19. Rahilly PM. Effects of 2% carbondioxide, 0.5% carbondioxide, and 100% oxygen on cranial blood flow of the human neonate. *Pediatrics* 1980;66:685-9.
  20. Davis JM, Robbins CG, Anderson T. The effects of hyperoxia, mechanical ventilation and dexamethasone on pulmonary antioxidant enzyme activity in the newborn piglet. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:107-11.
  21. Ballot DE, Rothberg Ad, Davies VA, Smith J, Kirsten G. Does hypoxemia prevent brain damage in bith asphyxia ? *Med Hypotheses* 1993;41:344-7.
  22. Lundstrom KE, Pryds O, Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *Arch Dis Child* 1995;73:F81-6.
  23. Rootvelt T, Loberg EM, Moen A, Oyasaeter S, Saurstad OD. Hypoxemia and



- resuscitation with 21% or 100% oxygen in newborn pigs: changes in blood pressure, base deficit and hypoxanthine and brain morphology. *Pediatr Res* 1992;32:107-13.
24. Ramji S, Rooth G, Saugstad OD. Resuscitation of asphyxic newborn infants with room air or 100% oxygen. *Pediatr Res* 1993;34:809-12.
  25. Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW. Etiological factors associated with the development of periventricular leukomalacia. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:254-9.
  26. Kennedy C, Grave GD, Jehle JW. Effects of hyperoxia on the cerebral circulation of the newborn puppy. *Pediatr Res* 1971;5:659-67.
  27. Gleason CA, Short LB, Jones MD Jr. Cerebral blood flow and metabolism during and after prolonged hypocapnia in newborn lambs. *J Pediatr* 1989;115:309-14.
  28. Kamel A, Ozaki T, Takashima S. Monitoring of the intracranial hemodynamics and oxygenation during and after hyperventilation in newborn rabbits with near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1994;35:334-8.
  29. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury : a randomized clinical study. *J Neurosurg* 1991;75:731-9.
  30. Stringer WA, Hasso AN, Thompson JR. Hyperventilation induced cerebral ischemia in patients with acute brain lesions : demonstrations by xenon-enhanced CT. *Am J Neuroradiol* 1993;14:475-84.
  31. Pryds O, Griesen G. Effects of PaCO<sub>2</sub> and hemoglobin concentration on day to day variation of CBF in preterm neonates. *Acat Paediatr Scand* 1989;360:33-6.
  32. Pryds O, Griesen G, Skov LL, Friis-Hansen B. Carbon dioxide-related changes in cerebral blood volume and cerebral blood flow in mechanically ventilated preterm neonates : comparison of near infrared spectrophotometry and <sup>133</sup>xenon clearance. *Pediatr Res* 1990;27:445-9.
  33. Menke J, Michel E, Rabe H, Bresser BW. Simultaneous influence of blood pressure, PCO<sub>2</sub>, and PO<sub>2</sub> on cerebral blood flow velocity in preterm infants of less than 33 weeks' gestation. *Pediatr Res* 1993;34:173-7.
  34. Pryds O, Griesen G, Lou H, Friis-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989;115:638-45.
  35. Levene M, Shortland D, Gibson N, Evans DH. Carbon dioxide reactivity of the cerebral circulation in extremely premature infants : effects of postnatal age and indomethacin. *Pediatr Res* 1988;24:175-9.
  36. Lou H, Skov H, Pedersen H. Low cerebral blood flow: a risk factor in the neonate. *J Pediatr* 1979;95:606-9.
  37. Remackers VT, Casar P. Defective regulation of cerebral oxygen transport after severe birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:56-62.
  38. Pryds O, Griesen G, Lou H, Friis-Hansen B. Vasoparalysis associated with brain damage in asphyxiated term infants. *J Pediatr* 1990;117:119-25.
  39. Faix RG, Viscardi RM. Adult respiratory distress syndrome in full term newborns.

- Pediatrics 1989;83:971.
40. Ikeninger J, Tschaeppeler H. The paradox of adult respiratory distress syndrome in neonates. *Pediatr Pulmonol* 1991;10:18.
  41. Moses D, Holm BA. Inhibition of pulmonary surfactant by meconium. *Am J Obstet Gynecol* 1991;174:477.
  42. Sun B, Cursted T. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration. *Acta Pediatr* 1993;82:182.
  43. Sun B, Cursted T. Surfactant improves lung function and morphology in newborn rabbits with meconium aspiration. *Biol Neonate* 1993;63:96.
  44. Rinaldo JE, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome: changing concepts on lung injury and repair. *N Engl J Med* 1982;306:900.
  45. Holtz JF, Weinland JE. Protein permeability in the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1986;78:1513.
  46. Seeger V, Pison U. Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J Appl Physiol* 1985;58:326.
  47. Auten RL, Notten RH. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991;87:101.
  48. Davis JM, Ritcher SE. High frequency jet ventilation and surfactant treatment of newborns with severe respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:108.
  49. Shinwell ES, Zmora E. Surfactant therapy in respiratory failure other than respiratory distress in term and preterm infants. *Pediatr Res* 1992;31:323A.
  50. Khammash H, Perlman M. Surfactant therapy in full term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1993;92:135.
  51. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995;95:32.
  52. Cowan F, Whitelaw A, Wertheim D, Silverman M. Cerebral blood flow velocity changes after rapid administration of surfactant. *Arch Dis Child* 1991;66:1105-9.
  53. Van Bel F, De Winter PJ, Wijnand HBG. Cerebral and aortic blood flow velocity patterns in preterm infants receiving prophylactic surfactant treatment. *Acta Pediatr* 1992;81:504.
  54. Collaborative European Multicenter Study Group. Two year follow-up of babies enrolled in a multicentre trial of porcine surfactant replacement for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1992;151:373-6.
  55. Skov L, Hellstrom-Westas L, Jacobsen T, Greisen G, Sverningsen NW. Acute changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume in preterm infants during surfactant treatment. *Neuropediatrics* 1992;23:126-30.
  56. Sverningsen NW, Hellstrom-Westas L, Rosen I. Cerebral function and oxygenation in babies receiving surfactant. In: *Surfactant in Clinical Practice, Proceedings of the International Symposium, Parma, Italy 1990*. Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B (Eds), Harwood Academic Publishers. Pp 137-40.



57. Hellstrom-Westas L, Bell AH, Skov L, Greisen G, Sverningsen NW. Cerebroelectrical depression following surfactant treatment in preterm neonates. *Pediatrics* 1992;89:643-7.
58. Saliba E, Laugier J. Cerebral hemodynamic effects and electroencephalogram activity during treatment with modified natural surfactant. *Biol Neonate* 1992;67(suppl 1):91.
59. Saliba E, Nashashibi M, Vaillant MC, Nasr C, Laugier J. Instillation rate effects on cerebral and cardiovascular hemodynamics in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1994;71:F174-8.
60. Edwards AD, McCormick DC, Roth SC, Elwell CE, Peebles DM. Cerebral hemodynamic effects of treatment with modified natural surfactant investigated by near infrared spectroscopy. *Ped Res* 1992;32:532-6.
61. Moen A, Rootwelt T, Cursted T, Robertson B, Hall C, Sugstad OD. Hemodynamics and regional flow after porcine surfactant replacement in hypovolemic and hypoxemic newborn piglets. *Biol Neonate* 1992;67(suppl 1):91.
62. Mupanemunda RH, Edwards AD. Treatment of newborn infants with inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child* 1995;72:F131-4.
63. Palmer C. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Perinatol* 1995;2:481-517.
64. Huang Z, Huang PL, Panahian N. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. *Science* 1994;265:1883.
65. Moncada S. The 1991 ULF von Euler Lecture. The L-Arginine : nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992;124:201-7.
66. Rosenberg AA, Kinsella JP, Abman SH. Cerebral hemodynamics and distribution of left ventricular output during inhalation of nitric oxide. *Crit Care Med* 1995;23:1391-7.
67. Bindl L, Fahnenstich H, Peukert U. Aerosol prostacyclin for pulmonary hypertension in neonates. *Arch Dis Child* 1994;71:F214-6.
68. Santak B, Schreiber M, Kuen P, Lang D, Rademacher P. Prostacyclin aerosol in an infant with pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 1995;154:233-35.
69. Zobel G, Dacar D, Rodl S, Frichs I. Inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin and intravenous versus inhaled prostacyclin in acute respiratory failure with pulmonary hypertension in piglets. *Pediatr Res* 1995;38:198-204.
70. Pourcyrous M, Leffler C, Busija D. Postasphyxial increases in prostanoids in cerebrospinal fluid of piglets. *Pediatr Res* 1988;24:229-32.
71. Abu-Osba-YK, Galal O, Manasra K, Rejjal A. Treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn with magnesium sulphate. *Arch Dis Child* 1992;67:31-5.
72. Wu T, Teng R, Tsou Yau K. Persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with magnesium sulphate in premature neonates. *Pediatrics* 1995;96:472-4.
73. Tolsa JF, Cotting J, Sekarski N, Payot M, Micheli JL, Calame A. Magnesium

- sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child* 1995;72:F184-7.
74. McDonald JW, Silverstein FS, Johnson MV. Magnesium reduces N-methyl-aspartate (NMDA) mediated brain injury in perinatal rats. *Neurosci Lett* 1990;109:234-8.
  75. Thordstein M, Bagenholm R, Thiringer K, Kjellmer I. Scavengers of free radicals in combination with magnesium ameliorate perinatal hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Pediatr Res* 1993;34:23-6.
  76. Cotton DB, Janusz CA, Berman RF. Anticonvulsant effects of magnesium sulphate on hippocampal seizures : therapeutic implications in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1127-36.
  77. Altura BT, Altura BM. Withdrawal of magnesium causes vasospasm while elevated magnesium produced relaxation of tone in cerebral arteries. *Neurosci Lett* 1980;20:323-7.
  78. Levene M, Blenrow M, Whitelaw A, Hanko E, Fellman V, Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Arch Dis Child* 1995;73:F114-7.

## MAIN LECTURE

### PSYCHOSOMATIC DISORDERS OF UKRAINIAN CHILDREN AFTER THE CHERNOBYL DISASTER: CURRENT STATE AND FUTURE PROSPECTS

ANGELINA I. NYAGU

*Scientific Centre for Radiation Medicine  
Academy of Medical Sciences of the Ukraine*

The medical problems of the post-Chernobyl period have no analogies and differ from other known in the World massive human irradiation incidents (Japan, USA, Brazil, Russia) with amount of affected contingents and concomitant to accident factors of nonradiational origin.

The exposure to radiation of persons who participated in fire extinguishing and emergent works on the power plant occurred to be the former accident proximal consequences. According to informational data of 1986 the 238 persons suffered the acute radiation syndrome with 29 of them dying during few months later; about two thousand persons received the local radiation injuries; about 91,000 residents of towns Pripyat, Chernobyl and 30-kilometers zone countryside settlements were enforced to evacuate. And 50,000 people were relocated from the contaminated territories during the delayed post-accidental period.

According to the present conception of Ukraine the following persons are recognized as the Chernobyl NPP accident survivors: those who participated the accident cleaning up on the industrial ground and 30-km zone (about 350,000 persons including 230,000 accident consequences cleaning up participants of 1986-1987 years period); the evacuated and relocated population (about 150,000 persons); the contaminated territory present residents (about 2.4 million). The population irradiation was irregular. More than 300 MCi (10<sup>18</sup> Bq) of radioactivity were released in the atmosphere. About 7 million people in Ukraine, Byelarus and Russia are exposed to low radiation doses during 10 years long period.

The different population groups affected after accident health status was monitored from the first days of accident till now. The thyroid function in children was studied first of all. The received data indicates the post-radiational effections on thyroid are presented with thyroid cancer growth.

The thyroid cancer cases analysis in children and adolescents of Ukraine surgically treated at the age less than 18 years revealed the 59 cases of thyroid cancer in present age group during 5 pre-accidental years, and during 1986-1994 period - 339 of such cases. The total number of patients who were children and adolescents at the

moment of accident form 542 cases.

The morbidity growth rate is the most high in children age up to 15 years: for the period of 1981-1985 the 25 cancer cases were registered and the same parameter formed 211 from year 1986 to 1994. The most marked growth was registered from 1990. The number of thyroid cancer cases in Ukrainian children per 100,000 pediatric population during 1981-1985 ranged in boards of 0.04-0.06. This parameter increased up to 0.23-0.43 in 1990-1995, exceeding the "pre-Chernobyl" level in 6.5-10 times.

The thyroid carcinomas in children and adolescents of Ukraine in predominant majority of cases are presented with papillar morphological forms mainly of solid-follicular structure with high invasive properties and high percentage of distant metastases. The named peculiarities in couple indicate the studied tumors aggressive mode of biological behavior.

The prognosed stochastic effects of thyroid irradiation (malignant tumors) realized with excess compared to standard models of irradiation especially in Gomel province of Byelarus. The background of that is to be searched in the combined mode of radiation exposure (radioiodine short-living isotopes effecton especial recognition both with external/internal irradiation combination) and multifactoral injurable effections besides radiation.

The non-stochastic effects especially chronic thyroiditis resulting in hypothyroidism make strong part of thyroid morbidity. The immune-endocrine adaptation disorders are of substantial role here besides the radiation factor.

The progressing with time thyroid disorders will substantially effect the energy-supplementation system of human organism especially in adaptational and compensational systems strain i.e. may reflect on the general somatic morbidity and psychomotoric development in children.

Both with that the Chernobyl accident medical consequences for period from 1986 to 1994 studies revealed the health status several negative changes among irradiated people different groups that was not foreseen but nevertheless connected to Chernobyl disaster effecton.

Number of persons recognized healthy is decreasing annually in all the initial registration groups. In 1994 among the accident consequences cleaning up participants (ACCP) 19.8% were recognized as healthy, that among evacuated persons - 21.05%, among contaminated territories residents - 24,4% - born from parents registered in former three groups - 32,4%. In 1987 that consisted 78.2%, 58.7%, 51.7% and 80.9% respectively.

From children with age up to 15 years evacuated from radiation contaminated territories (RCT) as healthy ones were recognized 23.7% in 1994, that from contaminated territories - 24.64%. Characterization of all the children-survivors population general health status reveals the general morbidity growth during postaccidental period as the result of Chernobyl disaster with that growth continuation compared to all the rest

children of Ukraine morbidity.

The respiration system, digestive system, nervous system, blood and blood circulation system, congenital malformations, malignant neoplasmas possess the leading ranks in year 1994 morbidity structure. The malignant neoplasmas, congenital malformations, blood and blood circulation systems morbidity excess over the corresponding indices for Ukraine in general is to be notified here.

The three post-accidental periods are marked in affected children population health status dynamics.

During the first year (period of the most strong radiation effect on child organism) the characteristic clinical pattern was: respiratory syndrome, lymphoid tissue hyperplasia, gastrointestinal tract function disorders, cardiovascular and autonomous nervous system functional disorders, peripheral blood content complex and qualitative changes.

In the second post-accidental period of 1987-1989 the different organs and body systems functional disorders were marked on the hormonal and immune dysbalance and substantial metabolic alterations general background. The amount of children with hematoimmune and somatic pathology different manifestations was confidentially higher at that period compared to that in nonirradiated population.

During the last five years (the theirs period) in majority of children with premorbid biases in health status the various chronic pathologic processes realizes with definite clinical pattern peculiarities, torpid run and no always confidential effective reaction on applied treatment.

The mortality rates in children-survivors age up to 15 years are not exceeding that in other children of Ukraine. The mortality causality structure in these contingents is of no substantial difference of that for Ukraine in general.

The health status of children born from parents-survivors, especially persons - ACCP (IV initial registration group) is of highest trouble. The amount of mentioned contingent increases constantly - from 1991 to 1993 it grew from 86,573 to 252,134.

Data concerning 20,503 children ACCP families is fixed in National Register of Ukraine.

According to National Register data the morbidity indices in children of this group during 1991-1993 deviated in borders of 11,869.3 - 14,912.5 per 10 thousand children that is higher than for Ukraine in general. No substantial changes occurred in morbidity structure during three years.

The leading points are possessed by: I place - respiratory system diseases - 9,280.3-7,778.7 per 10 thous. of children that consists 78.2% - 52.2%. II place - digestive system diseases - 1,075.1 - 1,037.4 per 10 thous. children - 9.1%-6.9% respectively. III place - endocrine system disease and metabolic disorders - 684.7 - 1,083.8 per 10 thous. children - 5.8% - 7.3% respectively.

The malignant neoplasmas consisted 26.2-14.2 per 10 thous. of children (0.18

-0.12%) and the congenital malformations - 203.9 - 227.8 per 10 thous. children (1.37-1.6%).

The bone-muscular, cardiovascular, sexual, nervous and digestive systems abnormalities possess the first place among congenital malformations.

The children fixed in National Register of Ukraine mortality index per 10 thous. consisted 32.9 in 1991, 32.6 in 1992 and 21.5 in 1993.

The congenital malformations possess the first place in structure here - 25.6%; second one - the respiratory system diseases - 16.8%; third one - traumas and poisonings - 15.1%; fourth one - the perinatal pathology 15%.

Aiming the exposure to radiation of parents possible effect on offspring revelation the health status of children born from acute radiation syndrome survivors was studied. The health status of children born from ACCP with irradiation doses over 25cGy, those of 1986-1987 and 1988-1990 periods was estimated via separated contingents study.

The somatic status of fathers who before suffered the acute radiation syndrome was characterized in the post-accidental period dynamics by some visceral systems diseases chronisation. The leading place in pathology structure here is possessed by digestive system diseases (stomach and duodenal mucosa erosive and ulcerative processes, chronic cholecystocholangitis etc.) both with psychoneurologic status changes as the vegetative-vascular (neurocirculatory) dystonia with arterial hypertension, asthenic, psychasthenic and cerebropathetic conditions of various severity domination. The children health status correlates with unfavorable mother's health.

The one-third of children's mothers had the complicated obstetrical case history both with chronic infection foci. Pregnancies and childbeds were complicated in more than a half of cases.

The adaptation process to extrauterine conditions was strained with borderline and pathologic condition arising in 73.5% cases. The physical development of children in further months and years was in accordance to the age. But in one-third of them the psychomotoric function formation retardation was observed.

The frequent respiratory diseases, allergic diathesis were registered more than in one-half of children beginning from the first year of life; the rickets signs were marked in every third case, polydeficient anemia was revealed.

According to the clinic-genetic studies the mild development abnormalities were present in 80% of children. But the frequent revelation of multiple dysembryogenic signs (more than 5 of them) was peculiar. Amount of such cases reached 58%. The qualitative content of mild development abnormalities analysis revealed no substantial drift in side any dysembryogenic signs group frequency increase.

The morbidity analysis held among 1,175 children (data presented by Sumy Provincial Public Health Department) indicated the parameter value 1,163 promille in



children born from ACCP (accident consequences cleaning up participants) with irradiation doses over 25 cGy. The respiratory system disease poses the first place in morbidity structure (37.7%), digestive system pathology - the second one (16.4%), blood and hemopoetic system disease - the third one (12.7%), the bone-muscular system - the fourth place respectively (10%).

Children born from ACCP of 1986-1987 period have general morbidity level 1,299 promille.

The morbidity structure is represented as following: - respiratory system diseases (39.8%); - blood and hemopoetic system diseases (10.7%); - digestive system diseases (8.6%); - cardiovascular system diseases (7.6%). In children born from ACCP of 1988-1990 period the morbidity level is lower - 819 promille. The respiratory system diseases is of leading quota in structure here (39.2%); the nervous system and sensoric organs diseases poses the second place (12.3%); blood and hemopoetic system - the third one (19.9%); cardiovascular system diseases - the fourth place respectively (8%).

Thus the parents irradiation may be qualified as the additional negative factor increasing the postority health deterioration risk. The highest unfavorable biases in health status are registered in groups of kids born from persons - ARS survivors and ACCP of 1986-1987.

The birth-rate decrease, pregnancy and childbeds run in women complications frequency growth, both with perinatal pathology, development abnormalities and morbidity is marked in population resident on contaminated territories.

The pregnancy complications frequency (gestoses, spontaneous abortions, premature births) increased in 1.5-2 times. The womb bleedings occur 2-3 times more often. The anemias frequency increased almost in 10 times, that is the fetal and newborn complications main reason.

The scientific studies results indicate the fetoplacental complex disorders, immunity changes both with that of pituitary-thyroidal homeostatic system functional status and metabolic disorders are of substantial role in obstetrical and perinatal complications genesis, the cesium uptake by placenta was registered.

The mental retardation and bourderline emotional-behavior disorders prevalence increase is marked in children irradiated prenatally, both with their parents mental health worsening.

The revealed mental retardation and emotional-behavior disorders prevalence increase tendency in children exposed to intrauterine irradiation is connected to the post-accidental factors complex: radioactive effecton on fetus, pregnant women life and nutrition mode changes, perinatal pathology, economical situation worsening.

Thus the Chernobyl disaster survivors in Ukraine health status changes are connected to the unfavorable factors complex of radiation and non-radiation nature effecton. Among them are to be marked:



- the thyroid irradiation in early accidental period; - persons irradiation who took part in emergency works on industrial ground and in 30-km zone; - irradiation in presence of radiation effect zone during accident and post-accidental period; - nutrition irrationality, socio-psychologic strain effect, life conditions general worsening, including economical situation deterioration in the country. All that form the accidental factors complex that led to general and psychiatric morbidity growth in survivors.

The populational survey of the evacuated pediatric population health status in dynamics register the precise interconnection of digestive system diseases (especially chronic forms), blood circulation system diseases increase curve and nervous system disorders (especially autonomous nervous system dystonia) curve. The combined manifestation of digestive system diseases (liver, gall-bladder diseases, ulcerative processes with autonomous nervous system regulation disorders, more often with that of blood circulation system homeostasis disorders in psychosomatic morbidity formation in children-survivors.

The present unfavorable psychoemotional background possesses the peculiar place in morbidity forming mechanism. Former is the initiating link in chain "unfavorable surrounding - disease". According to the calculations of epidemiologists the autonomous nervous system dystonia risk with evolution to the more profound somatic level of nozologic forms realization (autonomous nervous system dysbalance of various direction is the pathogenic basis there) increase with the evacuated population growing-up and presence duration increase in unfavorable psychoemotional environment.

The "doom-syndrome" was described by psychologists in children, i.e. unavoidable fatal consequences for oneself and own relatives. The Slovenian children-"hibakusha" generation was forming. Now the privileges for the "affected" persons are seemed insufficient, children neglect them considering possible discrimination in further life i.e. in work, education, future family formation. The Chernobyl accident - affected generation has grown up that doesn't remember accident itself, doesn't know it in own experience, ignores the "Century Disaster" and it's consequences.

The whole society problems come to the front side: the low profit, poor housing, unsatisfactory nutrition etc. The "Economic Chernobyl" stress dominates now over the psychoemotional and social injurable components of accident.

The psychoemotional and social image of child-Chernobyl accident survivor rapprochement to that of coeval not improves the situation in the field of psychosomatic morbidity. The mental development level in children of younger age groups - the most significant prognostic parameter by which the indirect estimation of psychoemotional and social situation among population in general may be made, indicates here the psychosocial trouble sharp growth in affected population. The "specific development retardation" diagnosis was made during first years in 8% of affected children; in 1995

- in 27% respectively. The mental diseases prevalence level is increasing of neurotic disorders group.

The mental status in children-survivors is decreased in comparison to the coevals, those children are less resistant to unfavorable psychoemotional conditions. The psychoemotional strain arised from any reasons realizes into the psychosomatic disease more rapidly than in coevals. So all the survived affected population is the risk group in psychosomatic disorders relation.

Summing up the ten-years period after the Chernobyl disaster the following conclusions are logical as the result of numerous studies, observations and analyses:

1 - The quota of healthy children decreases substantially with quota of persons suffering chronic compensated and decompensated pathology forms increased among the survivors.

2 - Changes in health status of survivors at this step are presented by: - thyroid cancer frequency growth in children, leukemias growth tendency revelation in ACCP of 1986 period;

- non-tumoral forms of psycho-somatic and somatic pathology morbidity increase in all the categories of survivors.

3 - The pediatric mortality rate and children 1 - 14 years of age mortality rate (in those evacuated and resident in radioactively-contaminated territories) in their tendencies not differ of the respective values among Ukraine. The increased mortality rate level is different in children born from irradiated parents.

4 - The parents irradiation after Chernobyl disaster may be qualified as the additional unfavorable factor increasing the posterity health deterioration risk.

**IV CONGRESSO NAZIONALE  
GRUPPO DI LAVORO PEDIATRIA OSPEDALIERA  
SOCIETA' ITALIANA DI PEDIATRIA**

**Presidenti:** Zannino L.  
Pieragostini P.

**Coordinatore:** Calvani M.

**SIMPOSIO SATELLITE**

**La tosse cronica in pediatria**



## LA TOSSE IN PEDIATRIA: EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

ALESSANDRO FIOCCHI, MARTA TRAVAINI

*Clinica Pediatrica Ospedale San Paolo - Università di Milano*

La tosse rappresenta un importante sintomo guida per discernere le tante patologie che ne provocano l'insorgenza e la persistenza. Dal punto di vista epidemiologico, rappresentando un meccanismo di difesa delle vie aeree, si può affermare con la quasi certezza che una tosse rappresenta un sintomo di patologia delle vie aeree. In base al carattere fisico, è possibile operare una netta distinzione tra tosse secca e produttiva. La prima, con scassa o nulla espettorazione, orienta verso la diagnosi di patologie flogistiche aspecifiche (laringiti, tracheiti, bronchiti, pleuriti) o di corpi estranei. Più raramente in pediatria può segnalare processi neoplastici o sindromi mediastiniche. La tosse produttiva invece può rappresentare il segno di patologie di tipo infiammatorio-infettivo quali bronchite cronica, broncopolmonite, polmonite, bronchiectasie. Ma la tosse che ogni pediatra ben conosce è quella spastica, conseguente a stenosi delle piccole vie aeree su base asmatica, con tutte le sue sfumature che possono determinare anche alterazioni croniche di tipo degenerativo a carico del parenchima polmonare. Da quanto detto emerge quanto complesso sia l'inquadramento nosografico delle "sindromi tussigene"; per questo risulta utile individuare dei grossi capitoli di patologie che possono avere la tosse come sintomo guida. Tra queste sicuramente l'asma rappresenta una delle sindromi più frequenti, e sulla quale più documentabili sono i dati epidemiologici. La sua definizione diagnostica è agevolata dall'associazione del sintomo tosse all'esposizione ad allergeni o ad altri stimoli aspecifici. La tosse asmatica è tipicamente da sforzo, da risata o da pianto, con comparsa quasi immane durante le ore notturne. A volte, soprattutto in età pediatrica, la tosse costituisce il sintomo solitario dell'asma. In questo inquadramento rientrano anche sindromi ereditarie quali la fibrosi cistica e la sindrome delle ciglia immobili, nelle quali la tosse insistente, spesso produttiva, talora in accessi violenti ed incoercibili, è soprattutto presente in occasione di modificazioni della postura, quando il secreto raccolto nelle sacche bronchiectasiche risale nei grossi bronchi stimolando i recettori tussigeni. Tra le patologie granulomatose la sarcoidosi, soprattutto negli stadi di impegno nodulare del parenchima polmonare o in presenza di grosse adenopatie ilari, ha tra le sue espressioni sintomatologiche più tipiche la tosse. Così anche la granulomatosi di Wegener nella quale il sintomo tosse è legato alla più o meno estesa diffusione delle lesioni arteriolari segmentarie sostenute da focolai granulomatosi suppuranti. Nel grande capitolo delle patologie infettive a carico dell'apparato

respiratorio, oltre alle infezioni di origine batterica e virale, per le quali la tosse ha carattere comune e scarsamente specifico ci sembra opportuno richiamare alla mente patologie di meno frequente riscontro quali polmoniti atipiche da *Chlamydia*, *Legionella* e soprattutto, *Mycoplasma* caratterizzata da storie cliniche non ben definite, dalla sintomatologia sfumata, ma sicuramente dal persistere di una tosse insistente e non produttiva. Particolare il carattere fisico della tosse in corso di infezione sostenuta da *Bordetella pertussis*, caratterizzata da tipici accessi di tosse spasmodica che terminano con una inspirazione prolungata di tono acuto e stridente con possibilità di quadri asfittici soprattutto nei lattanti.

La tosse può essere dovuta all'azione patogena di noxae irritanti: i diversi inquinanti atmosferici, l'inquinamento cosiddetto "indoor" legato all'ambiente domestico, le polveri, il fumo di tabacco, compreso il fumo passivo.

Altro fattore di rischio per la tosse sono le cause meccaniche: ad esempio, le malformazioni dei grossi vasi che possono provocare atelettasia segmentale per compressione del bronco tributario, o anche la presenza di un corpo estraneo all'interno dell'albero bronchiale. Così anche le neoplasie polmonari, soprattutto nel loro sviluppo endoluminale vegetante o nelle forme centrali per compressione estrinseca, si svelano nel loro esordio clinico con un sintomo polimorfo, aspecifico quale la tosse. Molti sono i processi patologici del mediastino in grado di determinare, per compressione, infiltrazione o semplice irritazione, una sindrome mediastinica: tumori mediastinici, tumori metastatici, adenopatie ilari o paratracheali.

La tosse può anche costituire un effetto collaterale di alcuni farmaci. Nell'adulto, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina che agiscono con uno specifico meccanismo che può essere correlato agli effetti sul sistema chininogeno-chinina; la tosse da ACE-inibitori spesso scompare dopo sospensione del farmaco, in qualche caso una riduzione della dose può portare ad un miglioramento della sintomatologia. Farmaci assunti per via inalatoria come beta-stimolanti, sodiocromoglicato, anestetici possono causare a volte una tosse secca parossistica, apparentemente dovuta ad una irritazione locale.

Considerando la distribuzione dei recettori tussigeni anche all'interno delle vie aeree superiori risulta chiaro che patologie relative a questo tratto anatomico possono essere causa di tosse. Il riferimento è, ad esempio, alla laringite acuta, nelle sue forme ben conosciute dai pediatri, o alle cosiddette "sindromi rino-bronchiali" (pare legata all'evocazione di riflessi rino bronchiali a seguito di infezione canalicolare discendente ad esaltazione dei riflessi a partenza nasale).

Ricordiamo, infine, che una tosse di tipo psicogeno può svilupparsi in presenza o meno di una causa di tipo organico; in questi casi, la tosse si aggrava durante i periodi di stress e tende a scomparire durante il sonno.

## LA TOSSE CRONICA DEL BAMBINO: MECCANISMI PATOGENETICI

DANIELA SPALLAROSSA, VINCENZO IOVENE E GIOVANNI A. ROSSI

*Divisione di Penumologia  
Istituto G. Gaslini (Genova)*

### Introduzione

La tosse, reazione dell'organismo a stimoli vari che determinano irritazione delle vie aeree, rappresenta, in età pediatrica, il sintomo più comune per il quale è richiesta la consulenza del medico (1). L'atto della tosse è un riflesso teso a rimuovere il muco e/o sostanze estranee presenti nelle vie aeree ed è provocato dalla stimolazione di specifici recettori localizzati nelle pareti del tratto respiratorio prossimale e distale (tabella 1). I recettori ad adattamento rapido e le terminazioni delle fibre C mandano impulsi afferenti ai centri della tosse attraverso rami dei nervi trigemino, glossofaringeo, laringeo superiore e vago (2). I segnali efferenti viaggiano attraverso i rami del nervo vago, del frenico, del ricorrente (che causa la chiusura della glottide) e dei nervi spinali motori (che provocano la contrattura dei muscoli del torace, dell'addome, del diaframma e del pavimento pelvico). Influenze corticali permettono di provocare volontariamente la tosse e/o di controllarla (2). L'atto della tosse può essere suddiviso in tre fasi: a) una profonda inspirazione; b) la chiusura della glottide accompagnata a rilassamento del diaframma ed a contrazione dei muscoli espiratori; c) apertura improvvisa della glottide. Nella seconda fase (b) si raggiungono pressioni intratoraciche di circa 300 mm di Hg che producono nelle vie aeree centrali flussi espiratori di velocità pari a 700 km all'ora, che permettono l'espettorazione del muco e degli eventuali corpi estranei presenti.

### Meccanismi patogenetici.

La tosse si manifesta sia volontariamente che come riflesso a stimoli vari (infiammatori, meccanici, chimici e termici), generati a vari livelli: a) vie aeree di calibro maggiore; b) parenchima polmonare; c) pleura; d) pericardio ed e) diaframma. Alcuni di questi stimoli determinano un danno citotossico diretto all'epitelio di rivestimento delle vie aeree, con "smascheramento" dei recettori (3). Altri invece inducono la liberazione di una grande varietà di mediatori dell'infiammazione che, oltre ad amplificare la risposta, possono avere effetti profondi sulla funzione dei recettori bronchiali. Da un punto di vista clinico, la tosse cronica può essere associata a situazioni diverse, la cui incidenza varia a seconda dell'età del paziente. Nei primi sei mesi di vita infatti, l'etiologia è più spesso legata a patologie di tipo malformativo (disfunzioni e/o malformazioni esofagee, ernia diaframmatica, compressione



extramurale delle vie aeree da formazioni vascolari o da masse mediastiniche, etc.) (tabella 2a). Nel bambino più grande, invece, sono più frequenti l'atopia e le infezioni respiratorie ricorrenti (tabella 2b). Per i contributi scientifici recenti sull'argomento e per l'importanza pratica di questa forma morbosa, sono particolarmente interessanti i rapporti tra tosse ed asma bronchiale: l'asma infatti rappresenta la causa del 30% circa dei casi di tosse cronica nell'infanzia, mentre in alcuni pazienti con asma bronchiale la tosse è l'unico sintomo evidente (spesso interpretat in modo erroneo..).

### Patogenesi della tosse nell'asma bronchiale

Nelle vie aeree dei soggetti con asma si determinano complesse interazioni tra cellule infiammatorie e cellule nervose che si traducono, tra l'altro, in un potenziamento dei riflessi neuronali (3). La flogosi cronica che caratterizza l'asma determina inoltre un insulto citotossico cronico alle cellule cigliate con conseguente perdita di epitelio bronchiale ed esposizione dei ricettori all'effetto dei mediatori prodotti dall'infiammazione (4). Tutto ciò si traduce in una aumentata reattività delle vie aeree a stimoli chimici e fisici, specifici o aspecifici. Uno di questi ultimi, utilizzato in laboratorio per valutare l'iperreattività bronchiale, è rappresentato dalla nebbia, che modificando l'osmolarità del "film" liquido che ricopre le vie aeree, induce in alcuni pazienti asmatici tosse e broncostruzione (5). Tuttavia, poiché l'attivazione dei ricettori tussigeni può essere dovuta anche al flusso di cloro (Cl<sup>-</sup>) extracellulare con conseguente depolarizzazione delle fibre sensoriali, è stato ipotizzato che l'effetto "irritativo" della nebbia possa essere legato alla bassa concentrazione di ioni Cl<sup>-</sup> piuttosto che ad una riduzione dell'osmolarità.

### La tosse ed i canali del Cl<sup>-</sup>

A parziale conferma dell'importanza degli ioni Cl<sup>-</sup> nella patogenesi della tosse è stato dimostrato che il nedocromil sodio, un farmaco topico utilizzato nella terapia delle malattie respiratorie allergiche, è in grado di regolare il trasporto di ioni Cl<sup>-</sup> nelle fibre C isolate, inibendo la generazione di potenziali di azione (5-6). La modulazione del trasporto di ioni Cl<sup>-</sup> attraverso le membrane cellulari potrebbe anche spiegare l'effetto inibitorio del nedocromil sodio su alcune funzioni delle cellule infiammatorie. Così, per esempio, la degranolazione dei mastociti dipende dall'afflusso di ioni Cl<sup>-</sup> e Ca<sup>+</sup>, ed è stato dimostrato che il nedocromil sodio blocca i canali del Cl<sup>-</sup> *in vitro* a concentrazioni simili a quelle in grado di inibire la liberazione dei mediatori cellulari (6-7). Poiché è probabile che i canali del Cl<sup>-</sup> si pongano in "configurazione chiusa" in condizioni fisiologiche normali, se ne deduce che il nedocromil sodio può esercitare il suo effetto solo quando i canali si aprono, ovvero durante l'attivazione cellulare. Il meccanismo appena descritto permette di spiegare la specificità del farmaco nell'inibire l'afflusso di ioni Cl<sup>-</sup> in mastociti, eosinofili, cellule epiteliali e neuroni (6-7). Questo può spiegare la capacità del farmaco di impedire risposte come la degranolazione

delle cellule infiammatorie, gli effetti sulle vie aeree delle variazioni di osmolarità e l'attivazione neuronale, causa di tosse e sintomi asmatici più importanti.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough: the spectrum of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-7
- 2 Pasterkamp H. Disorder of the respiratory tract in children: the history and physical examination. Chernick V. and Kendig E.L., Eds. WB Saunders co, Philadelphia (Pa). 1990; 69-71
- 3 O. Sacco, S. Lantero, V. Frangova, G.A. Rossi: Le cellule epiteliali bronchiali: caratteristiche morfologiche, aspetti funzionali e loro coinvolgimento nella patogenesi dell'asma e della COPD. "Il punto su: Asma e BPCO similitudini e differenze". D. Olivieri, S. Bianco, G.C. Folco, Eds. Scientific Press, Firenze. 1995; 27-43.
- 4 Oddera S., Silvestri M., Balbo A., Jovovich B.O., Penna R., Crimi E., Rossi G.A.: Airway eosinophilic inflammation, epithelial damage and bronchial hyperresponsiveness in patients with mild-moderate stable asthma. *Allergy* 1996 (in press)
- 5 Barnes P.J., Holgate S.T., Latinen L.A., Pawels R., Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: role of nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 771-87
- 6 Npris AA., Alton EFW. Chloride transport and action of nedocromil sodium and sodium cromoglycate in asthma. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: in press
- 7 J.V. Galletta, O. Zegarra-Moran S. Lantero, O. Sacco, G.A. Rossi. Nedocromil sodium inhibits taurine efflux through volume-sensitive Cl<sup>-</sup> channels in human tracheal cells. *AM J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 855 A

Tabella 1 Caratteristiche dei ricettori delle vie aeree

Recettore	Posizione delle terminazioni	Stimoli	Riflessi
<b>A) Fibre mielinizzate vagali</b>			
- Recettori ad adattamento lento	Tra le fibre muscolari lisce delle vie aeree	Espansione polmonare	Riflesso all'espansione di Hering-Breuer  Accorciamento del tempo inspiratorio  Broncodilatazione  Tachicardia
- Recettori ad adattamento rapido	Tra le cellule epiteliali delle vie aeree	1. Iperepansione polmonare 2. Agenti esogeni ed endogeni Istamina Prostaglandine	Iperpnea Tosse Broncocostrizione Secrezione mucosa
<b>B) Fibre amieliniche vagali</b>			
Terminazioni delle fibre C	Spazio interstiziale polmonare; In prossimità del circolo polmonare In prossimità del circolo bronchiale	1. Espansione di grado notevole 2. Agenti esogeni ed endogeni Capsoletina Istamina Bradichinina Serotonina Prostaglandine	Apnea seguita da rapido respiro superficiale Tosse Broncocostrittore Secrezione mucosa Bradicardia Ipertensione

**Tabella 2a. Cause di tosse cronica nel bambino di età <6 mesi**

---

Reflusso gastro-esofageo o altre disfunzioni esofagee  
Emia diaframmatica  
Fibrosi cistica  
Corpo estraneo  
Fistola tracheo-esofagea o altre malformazioni esofagee  
Emosiderosi polmonare idiopatica

---

**Tabella 2b. Cause di tosse cronica nel bambino di età >6 mesi**

---

Asma  
Sinusite o Adonoidite  
Reflusso gastro-esofageo  
Sindrome pertussoide  
Fibrosi cistica  
Corpo estraneo  
Fistola tracheo-esofagea o altre malformazioni  
Emosiderosi polmonare idiopatica  
Bronchiectasie  
Compressione estrinseca su trachea e grossi bronchi  
Cause psicogene  
Infezioni ricorrenti respiratorie

---

## \*L'ASMA E LA TOSSE CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA Il razionale della terapia e dell'educazione sanitaria della famiglia

ROBERTO RONCHETTI, \* MARIA PIA VILLA\*\*

\* *Professore Ordinario, Titolare IV cattedra di Clinica Pediatrica, Università di Roma "La Sapienza"*

\*\* *Ricercatore IV cattedra di Clinica Pediatrica, Università di Roma "La Sapienza"*

### Introduzione

L'asma è una malattia diffusa, e sebbene i pochi studi epidemiologici consentano raffronti affidabili fra l'incidenza di tale malattia in epoche diverse è probabile che essa sia in aumento. Di recente Fleming e Crowbie, in uno studio condotto in Gran Bretagna, riportano che gli uomini che richiedono visita per asma sono aumentati dall'11.6 per 1000 individui nel 1971 al 20.5 nel 1982, e che un fenomeno analogo si verifica nei soggetti di sesso femminile. Nonostante le conoscenze sull'asma vengano costantemente arricchite sul piano eziopatogenetico non sembrerebbe di pari passo ridursi la mortalità per tale malattia. In Inghilterra, negli USA e in Nuova Zelanda, al contrario, la mortalità è aumentata (Burney P.G.Y., 1986; Sly R.M., 1984; Jackson R.T. et al., 1982): in tali paesi le morti per asma sono pressoché raddoppiate nel gruppo di età tra 15 e 34 anni nel periodo che va dal 1974 al 1980.

E' ipotizzabile che il trattamento di questa malattia sia spesso inadeguato. L'asma infatti dovrebbe essere considerata una malattia cronica (anche se nell'età pediatrica ciò non sempre vuol dire per tutta la vita), poiché è una malattia che può provocare sintomi importanti anche quando non è nella fase dell'attacco acuto. La situazione dell'asmatico, specie se grave, dovrebbe essere considerata simile a quella del diabetico; a tutt'oggi tuttavia, solo a quest'ultima affezione noi in piena coscienza assegnamo il crisma della cronicità e della necessità di assumere farmaci per lunghi periodi di tempo. Il paziente asmatico e la sua famiglia spesso sono ancora legati al concetto che i farmaci anti-asma vadano assunti solo durante le riacutizzazioni, mentre nessun farmaco è necessario in assenza di sintomi dell'attacco acuto. Dovrebbe invece essere chiaro che l'asma non è soltanto una malattia parossistica, e che viceversa, specie nell'età infantile, l'attacco rappresenta solo un momento particolarmente importante a volte drammatico ma che i sintomi che precedono e seguono l'attacco (e che a volte compaiono indipendentemente dagli attacchi) sono la parte spesso maggiore della malattia e quella più importante dal punto di vista preventivo.

---

\* Largamente tratto dal cap. 27 del volume "R. Burgio - A. Ugazio "Immunologia ed allergologia pediatrica". Ed. Utet Torino 1996

### **Un concetto unico per la sindrome "asma-bronchite asmatica-tosse nell'età infantile"**

Un ristretto gruppo di lavoro riunito nel gennaio 1971 per la definizione dell'asma (Ciba foundation study group n. 38, 1971) concluse che questo termine non poteva compiutamente essere definito. Secondo quegli esperti per definire l'asma occorre informazioni desunte non solo dalle anamnesi e dall'esame obiettivo ma anche relative allo stato funzionale delle vie respiratorie, allo stato immunologico, alla risposta alla terapia e addirittura derivate dall'esame anatomico-patologico del polmone.

Nel caso citato il rigore era dettato dalla difficoltà di distinguere nei soggetti anziani l'asma dalla bronchite cronica o dall'emfisema. Ma anche nell'età pediatrica molte difficoltà esistono nel definire l'asma. La corrente definizione di "episodi di broncoostruzione reversibile" tende a identificare l'asma con una situazione funzionale che è dimostrabile in modo obiettivo soltanto se si ha la possibilità di misurare i flussi espiratori in un soggetto cooperante. Poiché nel bambino spesso tale collaborazione non è ottenibile e anche in un bambino collaborante non è facile richiedere o ottenere l'esecuzione di tali esami al momento opportuno, spessissimo è necessario (e ci sembra ragionevole), definire la malattia sul piano clinico. Così nella pratica pediatrica la diagnosi di asma viene primariamente posta in presenza di sintomi tipici quali gli attacchi di dispnea, affanno esibili, cosa che è giusta ma estremamente limitativa.

Di fatto, è accaduto che, sulla base delle precedenti considerazioni, intere generazioni di medici hanno finito con il ritenere che tutti i sintomi dell'asma consistessero nell'attacco e che la risoluzione di esso, quando si verifica, fosse lo scopo di una efficace terapia. Questa è una conclusione semplicistica e per vari aspetti non corretta. Si può cominciare con l'osservare che l'asma non consiste solamente in una bronco-ostruzione che aumenta le resistenze delle vie aeree. È stato più volte osservato che se si aumenta la resistenza respiratoria di un soggetto normale facendolo respirare attraverso un tubo sottile posto davanti alla bocca, come conseguenza in questo soggetto diminuiranno tutti i flussi espiratori forzati ma non si avrà alcuna variazione né del volume di aria mobilizzato nel corso della manovra espiratoria forzata (Capacità Vitale) né della quantità di aria che rimane nel polmone alla fine di una profonda espirazione (Volume Residuo). Viceversa nell'asma oltre che una riduzione dei flussi si osserva che questi due volumi (CV e VR) sono fortemente alterati, dimostrandosi così che in questa malattia c'è un intrappolamento di aria all'intero del polmone che può essere spiegato solo con la chiusura funzionale dei bronchi periferici prima della fine della espirazione (aumento del "Closing Volume"). Questa situazione è provocata più che dal broncospasmo da un edema e da una essudazione che bloccano fisicamente le vie aeree periferiche. Conseguentemente il polmone rimane sempre iperdisteso creando una situazione altamente nociva sul piano fisiopatologico poiché la iperdistensione polmonare impone al soggetto di respirare ad

alti volumi polmonari ed aumenta il lavoro respiratorio, specie quello inspiratorio. Essa inoltre provoca una maldistribuzione dell'aria e del sangue a livello alveolare cosicché sono necessari volumi maggiori di ventilazione o di perfusione polmonare per effettuare un certo scambio respiratorio. Come conseguenza di questa diminuita efficienza degli scambi respiratori si può instaurare una ipossia più o meno marcata. Il reperto di iperdistensione polmonare non solo è ben evidente nel periodo di crisi asmatica ma spesso anche nei periodi intercritici. Cooper e coll. hanno dimostrato tali reperti in oltre il 40% di 178 bambini asmatici asintomatici e con flussi espiratori normali (Raphael G.D. e Metcalfe D.D., 1986). Altri autori in un gruppo di 26 bambini asmatici perfettamente asintomatici da almeno 15 giorni hanno trovato uno o più parametri di funzionalità respiratoria alterati nel 50% dei casi: per lo più si trattava di un aumento della capacità funzionale residua e cioè di una iperdistensione polmonare (Vander Hardt H. e Hellweg H., 1979).

Il reperto di una diminuzione della capacità vitale e di un aumento del volume residuo sono quindi parte integrante delle alterazioni funzionali che possono essere dimostrate nei soggetti asmatici subito dopo una crisi o anche a molta distanza da essa. Questo dimostra che la crisi di affanno è solo l'evento più eclatante della malattia, ma che importanti alterazioni funzionali possono persistere a lungo in assenza di attacchi. E' ovvio che scopo della terapia non è solo quello di curare la crisi di asma ma anche di risolvere queste lesioni residue.

Poiché la definizione di asma è quella di "ripetuti episodi di broncostruzione" il pediatra spesso si trova a dover decidere se applicare questa diagnosi a soggetti che hanno avuto solo pochi episodi di questo tipo o addirittura uno solo. Il primo o i primi episodi di broncostruzione acuta con sibili e affanno possono certo porre dei problemi diagnostici o di terminologia specie se essi si verificano in corso di eventi febbrili o di flogosi virale. Tuttavia più che alla terminologia (si tratta di bronchiolite, di bronchite asmatica o di asma?) il medico dovrebbe porre attenzione al fatto che il reagire con sibili ed affanno a uno stimolo che di solito è esogeno (infezioni virali, stimolazioni antigeniche, ecc.) dimostra in quel soggetto una incapacità di mantenere la omeostasi dell'apparato respiratorio come può essere dedotto dal fatto che a tali stimoli la stragrande maggioranza degli individui risponde con sintomi assai minori o non reagisce affatto. L'attacco simil-asmatico dimostra una eccessiva capacità di risposta presente in quel determinato momento che può essere legata a un fortuito e non abituale convergere sull'apparato respiratorio di numerosi stimoli irritativi e quindi non verificarsi mai più in futuro. La risposta alla domanda se si tratta di un bambino asmatico potrà essere data solo in prospettiva osservando con quale frequenza e in quali circostanze altri attacchi acuti o sintomi di tosse, catarro, dispnea si verificheranno in futuro, e in quale modo questi sintomi risponderanno alle terapie antiastmatiche. Tuttavia al momento attuale l'apparato respiratorio si comporta "come se" il bambino fosse asmatico e in tal modo va trattato e seguito. In pratica certe situazioni cliniche,



assai frequenti in pediatria possono essere sul piano operativo considerate come derivanti da un aumento abnorme della sensibilità bronchiale e/o da stimoli irritativi molto intensi senza che questo comporti una diagnosi definitiva di "malattia asmatica" o di "soggetto asmatico". In queste situazioni esiste la opportunità e la necessità di instaurare quelle misure ambientali e terapeutiche che si adotterebbero se la diagnosi di asma fosse posta. Senza avere la pretesa di introdurre nuove terminologie il concetto diagnostico da applicare transitoriamente a queste situazioni ci sembra quello di "malattia da alterata omeostasi delle vie aeree" includendo in questo concetto sia l'ipotesi della esistenza di un eccesso di stimoli irritativi come pure di un eccesso di reazione bronchiale, situazioni che rispondono, di solito in modo eccellente alla terapia antiasmatica.

Se esistono soggetti che in certi momenti hanno una o più crisi di affanno o dispnea come espressione di una aumentata suscettibilità dell'apparato respiratorio di fronte agli stimoli ambientali ci si può chiedere se anche altri sintomi (bronchite e tosse in particolare) possono avere la stessa natura. Di fatto è da tempo noto che la tosse può essere la unica espressione di asma ed è anche stato riportato che mediamente un bambino asmatico prima di ricevere la diagnosi di asma ha consultato per 16 volte i propri medici per problemi respiratori evidentemente non abbastanza tipici da essere riconosciuto e classificati come malattia asmatica. D'altronde i dati epidemiologici disponibili sottolineano come tosse e bronchiti siano il prodromo costante della comparsa della malattia asmatica quando questa si verifica. Così si deve ammettere che manifestazioni meno tipiche di asma sono il recidivare e il persistere di episodi caratterizzati principalmente da tosse. Alcuni dei soggetti con queste manifestazioni possono in età successive presentare crisi di affanno e sibili tipiche per una chiara diagnosi di asma ma altri possono guarire e smettere di avere la tosse abituale senza che la diagnosi vera di asma mai emerga in tutta chiarezza.

Naturalmente la durata di questi episodi di tosse insistente o ricorrente può essere molto varia ma può protrarsi attraverso molti anni. Che questi episodi abbiano una natura "asmatica" può essere suggerito da certe caratteristiche (tosse che si accentua con lo sforzo, che compare nelle prime ore di sonno, con caratteristiche iniziali di tosse secca insistente e che solo successivamente si trasforma in tosse catarrale, ecc.); inoltre un attento esame a volte permette di cogliere nel reperto toracico qualche sibilo o fischio o un completo esame di funzionalità respiratoria può far rilevare una ostruzione bronchiale o una iperinflazione polmonare ma questi reperti possono essere incostanti, sfumati o del tutto assenti.

Nei casi in cui un test adeguato può essere seguito in laboratorio, con la necessaria cooperazione del bambino, è frequente il reperto di iperreattività bronchiale. Tuttavia la natura "asmatica" di questi sintomi di tosse protratta o recidivante è al meglio dimostrata dal criterio "ex luvantibus" perché essi rispondono in maniera egregia alla somministrazione di farmaci broncodilatatori, in particolare beta-2

stimolanti per inalazione. I Centri specializzati di pneumologia infantile si trovano spesso ad esaminare bambini inviati per tosse cronica o persistente. Se si vuole esplorare tutta la gamma delle possibili diagnosi gli esami diagnostici da porre in opera in questi casi sono articolati e complessi: esami spirometrici, volumetrici, di provocazione, radiologici, di diffusione, scintigrafici, broncoscopici dell'apparato respiratorio; studio microbiologico, dell'immunità generale, della emogasometria, del test del sudore, ecc. Tuttavia è sempre opportuno preliminarmente accertarsi che sia stato eseguito (e in caso negativo eseguire) un ciclo di terapia antiasmatica seria e intensa per valutare, con criterio *ex/uvantibus*, la eventuale presenza di una "malattia da alterata omeostasi delle vie aeree". La esperienza dimostra che questa ipotesi è quella che, di gran lunga, più frequentemente viene dimostrata vera e che viceversa, anche su casistiche selezionate quali sono quelle che affluiscono ai Centri specializzati, solo in percentuali assai piccole gli esami più complessi dimostrano l'esistenza di altre anomalie. In conclusione le difficoltà insite nella definizione di asma e quindi della opportunità anche psicologica di porre tale diagnosi non dovrebbe precludere al clinico pediatra un approccio pragmatico alla terapia dei sintomi respiratori nei piccoli pazienti. Praticare una terapia broncodilatatrice non significa porre una diagnosi di asma con la implicazione di etichettare un soggetto in modo definitivo. Viceversa questo tipo di terapia spesso si rivela la scelta più efficace anche in situazioni in cui i sintomi sono aspecifici e insufficienti per emettere una diagnosi di certezza.

### **Strategia della terapia della sindrome asma-bronchite asmatica-tosse cronica in età pediatrica**

#### ***Linee generali***

Da quanto detto emerge che la terapia dell'asma non deve essere soltanto la terapia dell'attacco acuto: non deve essere nemmeno una semplice terapia farmacologica. L'utilizzazione dei farmaci deve essere preceduta da una accurata e non facile opera di informazione della famiglia e del bambino stesso, ovviamente dopo una certa età e in maniera adeguata alla sua capacità di comprensione. Si inizierà somministrando farmaci che aggressivamente riducano i sintomi presenti, ma informando la famiglia della strategia generale che in seguito si vorrà mettere in opera. Questa consisterà nella somministrazione di una terapia farmacologica in grado di dominare i sintomi residui e mantenere per lunghi periodi asintomatico il bambino. Periodi di sospensione della terapia verranno attuati solo dopo che anche le prove di funzionalità respiratoria ed anche i test di provocazione bronchiale siano ritornati nei limiti della norma (o risultino di poco alterati, ma stabili in un soggetto asintomatico). Si instaurerà allora un regime di consultazioni regolari ma più distanziate se il bambino sta bene, in cui i vari aspetti psicologici e i fastidi causati dalla terapia o dalla malattia verranno discussi in modo che la famiglia abbia un continuo supporto e incoraggiamento. I farmaci a nostra disposizione sono attivi nella broncoostruzione (broncodilatatori), sulla componente

infiammatoria (cortisonici) sulla stabilizzazione delle cellule produttrici di mediatori della flogosi e della broncostruzione (DSCG, Ketotifene) e sulla componente neurovegetativa (anticolinergici). Come usarli e che scelta compiere, certamente dipende dal quadro clinico e funzionale che ci si presenta.

Nella maniera più schematica la situazione clinica di un bambino asmatico può essere riportata a tre quadri:

1) soggetto con attacco acuto o in cui, in breve tempo, si è verificato un chiaro peggioramento dei sintomi

2) soggetto in fase di non completa remissione. Si tratta di quei bambini asmatici nella cui anamnesi prossima si rilevano sibili più o meno frequenti, facile affanno (da sforzo, da riso, di notte, ecc.), che presentano tosse (catarrale o secca) evidente e frequente o che hanno di recente avuto attacchi acuti

3) soggetto completamente asintomatico dal punto di vista respiratorio da almeno un mese.

Scopo della terapia è in ogni caso quello di riportare, il più rapidamente possibile, e il più a lungo possibile mantenere, il bambino asmatico nella terza situazione.

### Terapia dell'attacco acuto

Classicamente a scopo didattico e di codificazione dei comportamenti, risulta indispensabile avere ben presente un punteggio di gravità dell'attacco asmatico sulla presenza e intensità di alcuni segni clinici. Occorre tuttavia dire che la rapida variabilità del quadro da un momento all'altro anche in seguito all'iniziale intervento terapeutico, fa sì che l'uso di punteggi per decidere la qualità dell'intervento farmacologico rimane alquanto teorico e non certo rigida guida di comportamento clinico. I punteggi in discussione includono tra i criteri di gravità i *sibili intensi*, l'*affanno* (>40 respiri al min. nel bambino oltre i due anni), l'*interferenza col sonno* o con l'*attività fisica*, ma certo è anche importante l'anamnesi precedente e la rapidità di peggioramento della situazione. In generale noi riteniamo che anche se non grave un attacco acuto non può mai essere ignorato in quanto è impossibile prevedere dove il processo si arresterà. Non è sempre facile per altro giudicare l'entità della variazione dei sintomi che nel breve tempo si è verificato in quanto non raramente si osservano quadri che giudicheremmo abbastanza gravi, ma che tuttavia il paziente o i familiari hanno giudicato poco importanti: spesso ciò avviene perché il deterioramento ha avuto luogo in modo subdolo nel corso di un tempo abbastanza lungo per esempio di alcuni giorni. Un primo concetto da applicare è che qualunque sia l'entità dell'attacco acuto, l'intervento terapeutico deve iniziare con una somministrazione di una dose consistente di un beta-2 adrenergico per via aerosolica, più spesso mediante nebulizzazione con un compressore elettrico, che elimina la necessità di una buona coordinazione tra momento dell'erogazione e l'atto di inalazione, più che mai difficile da ottenere in queste

situazioni: l'aerosol con erogatore elettrico inoltre permette una somministrazione protratta nel tempo in modo da ottenere il progressivo reclutamento di broncodilatazione in periferia. Questa somministrazione non solo provoca di solito un netto miglioramento dei sintomi, ma anche un valore diagnostico in quanto consente di vedere la reale entità dell'attacco: la sintomatologia che residua dopo adeguata somministrazione di beta-2 è quella che in definitiva farà decidere il successivo intervento terapeutico e la eventuale ospedalizzazione. Una seconda direttiva è quella che la terapia, includendo in essa la somministrazione di beta-2, deve essere estremamente aggressiva così che se su un piano concettuale è accettabile che qualora la somministrazione di beta-2 risulti capace di abolire completamente i sintomi l'unica terapia possa rimanere la ripetizione anche frequente (ogni 1 o 2 ore) di tale farmaco, in generale è assai raro che si possa completamente risolvere la situazione senza aggiungere altri farmaci che nel caso dell'attacco acuto sono la teofillina e i corticosteroidi.

La sintomatologia residua dopo gli aerosol di beta-2 e anche la rapidità di comparsa e l'intensità dei sintomi di presentazione suggeriranno se questi farmaci debbano essere usati entrambi o se si sceglierà la via orale o quella endovenosa. E' ovvio che all'atto della prescrizione si dovrà usare la cautela di tener conto della terapia già in atto al momento dell'intervento terapeutico, soprattutto per quanto riguarda la teofillina. In linea generale riteniamo che si debba scegliere il modo di terapia più intensa tra quelli che l'esperienza e il giudizio clinico potrebbero suggerire: un pronto rilievo dei sintomi è lo scopo che ci si deve proporre non solo per motivi medici, ma anche psicologici per il bambino e la famiglia.

### **Terapia del bambino asmatico con incompleta remissione dei sintomi**

Così come non esiste un netto confine fra la crisi acuta e i sintomi cronici perché facile è il passaggio fra le due situazioni così la terapia dell'attacco acuto non è che la parte iniziale di uno schema che deve poi continuarsi per un lungo periodo di tempo: per semplicità potremmo dire fino a che non è trascorso un mese in completa assenza di sintomi. Questo schema di terapia può ovviamente dover essere iniziato in un soggetto che non ci viene presentato in fase di attacco, ma con sintomi meno acuti o meno specificamente riferibili all'asma. Lo schema mentale da cui muoversi in queste circostanze è molto semplicemente suggerito da una sintesi delle teorie al momento attuale ritenute valide:

a) il soggetto con *sintomi*, siano essi sibili o affanno o tosse è un soggetto che presenta infiammazione a livello delle vie respiratorie e iperreattività bronchiale;

b) l'*infiammazione* genera potenti mediatori in grado di provocare iperreattività bronchiale e sintomi;

c) il soggetto con *iperreattività bronchiale* è colui che risponde con liberazione di mediatori e quindi con infiammazione e sul piano clinico con sintomi a stimoli irritativi, innocui per la maggior parte dei soggetti.

Secondo la logica suggerita da questo schema l'abolizione dei sintomi per mezzo della terapia è il modo più concreto che il terapeuta ha per risolvere non solo il quadro clinico, ma anche i meccanismi patogenetici di cui quei sintomi sono espressione e che si potranno sopporre non più attivi solo quando i sintomi clinici saranno stati da lungo tempo assenti. Anche in questo caso ci sembra che l'unica regola per l'attuazione di una terapia razionale sia quella che la terapia debba essere intensa ed aggressiva, volta ad ottenere il più precocemente possibile la scomparsa dei sintomi clinici e in particolare della tosse che di solito è l'ultima a scomparire. Prima che sull'impiego intenso e cumulativo di farmaci questa opera si basa su due presupposti senza i quali l'intera costruzione teorica della terapia può essere vanificata. Il primo presupposto è quello di ottenere la piena e cosciente cooperazione all'opera terapeutica della famiglia e del paziente attraverso un processo di "educazione sanitaria" che verrà in dettaglio illustrato più oltre.

La seconda indispensabile premessa al programma di cura è la progettazione di un adeguato sistema di monitoraggio clinico al quale la famiglia è chiamata a dare il suo primo attivo contributo. Gli strumenti per ottenere tale controllo sono quattro: il primo, basilare, è il diario clinico in cui la famiglia e il bambino si sforzano di riportare le notizie giornaliere dell'asma. La seconda di tali metodiche, usabile, purtroppo, solo nei bambini collaboranti, consiste nell'impiego del "personal peak-flow meter". Tale test non è dotato di grandissima sensibilità per cui esso diviene utile se si analizzano le variazioni del valore letto nello stesso individuo e con un dato apparecchio. Si deve dare importanza innanzitutto all'ampiezza delle variazioni nel corso della giornata perché nella fase di convalescenza da sintomi acuti è presente una variabilità marcata del reperto rilevato varie volte nel corso delle 24 ore. Inoltre è fondamentale che a fronte di qualunque riduzione del valore di flusso massimo si esamini la reversibilità della ostruzione con la somministrazione di un beta-2 inalato: questo test permette di giudicare la correttezza del rilievo e la eventuale insorta resistenza all'azione broncodilatatrice di tali farmaci. Utile è poi il test per documentare l'entità di broncocostrizione che il soggetto avverte soggettivamente per esempio l'asma indotta da esercizio fisico. In generale la misura del picco di flusso consente un pronto e precoce intervento con farmaci quando se ne riconosce la necessità in modo da rendere più improbabile l'evenienza che si verifichi un attacco di asma attuando così una vera e propria opera di prevenzione. La terza misura consiste nel rilievo delle prove spirometriche complete: questi rilievi funzionali hanno il compito di documentare l'avvenuta completa normalizzazione dei volumi e dei flussi polmonari anche se va tenuto conto che si tratta di rilievi puntiformi inadatti a descrivere un andamento continuo nel tempo. E' tuttavia evidente che quanto abbiamo precedentemente detto che tali test, quando praticabili, sono di ausilio prezioso per stabilire se in un soggetto apparentemente asintomatico (sulla base della anamnesi, del diario, dell'esame clinico) si può ritenere giunto il momento di ridurre progressivamente la terapia.



Questo processo verrà avviato più facilmente se i volumi e i flussi polmonari sono rientrati nei limiti della norma. Ancora meglio se anche la reattività bronchiale aspecifica (test alla metacolina) mostrerà valori normali o di poco alterati. Anche se gli asmatici hanno mediamente reattività più alta dei normali è certo che tale reattività diminuisce man mano che ci si allontana dall'episodio acuto o dai sintomi e che una persistente alta reattività deve indurre assai maggiore prudenza nella sospensione della cura farmacologica. Il quarto punto fondamentale del sistema di controllo sono le visite mediche che con variabile frequenza verranno decise soprattutto allo scopo di discutere il diario, le difficoltà nell'attuazione della terapia, le perplessità dei genitori e l'adeguamento del piano terapeutico in cui si terranno in buon conto i suggerimenti della famiglia, le sue preferenze e le sue difficoltà. Dire a questo punto quali sono i farmaci che si consiglieranno nell'iniziare questa opera terapeutica diviene quasi irrilevante. Noi riteniamo che meglio è sfruttare l'azione contemporanea di molti farmaci con meccanismi di azione diversi, piuttosto che impiegare uno o pochi però a dosi piene quindi con possibili effetti collaterali. Un'ottima rispondenza clinica si ha con l'uso di Ketotifene che associa all'efficacia clinica come antistaminico e antiasmatico la scarsità degli effetti collaterali che vanno prevenuti con un dosaggio adeguato all'età e individualizzato dopo qualche giorno di prova. Un analogo tipo di comportamento si deve tenere nella prescrizione della teofillina che a nostro avviso in fase iniziale non dovrebbe essere prescritta a dosi superiori a 12-13 mg/kg/die, dose da raggiungere in ogni modo progressivamente. A tali dosi gli effetti collaterali sono di regola assenti mentre la letteratura più qualificata permette di affermare che a tali dosi l'azione terapeutica c'è ed è evidente. Questa azione terapeutica può essere supportata dagli altri farmaci somministrabili per via inalatori (beta-2, DSCG, beclometasone), anche questi a dosi che possono variare, ma che spesso possono essere dati in 3 somministrazioni giornaliere senza aggravare la famiglia di somministrazioni a ore improprie che tra l'altro raramente verrebbero proseguite molto a lungo. Tuttavia, nel caso i sintomi di tosse o sibili tendessero a comparire nella seconda metà della notte è bene suggerire una ulteriore somministrazione di farmaci da inalare dopo la mezzanotte. I farmaci per via inalatoria debbono essere inalati in modo efficace e semplice. La nebulizzazione con compressore elettrico è efficace ed è l'unico modo di somministrazione nel bambino piccolo fino a 1-2 anni di età: può essere efficacemente usata anche nel bambino più grande, ma tale tecnica è estremamente indagginosa, richiede tempi lunghi per ogni somministrazione e può essere praticamente fatta solo in casa. Per aumentare la "accettabilità" della terapia si debbono usare quindi le confezioni spray che necessitano di una buona coordinazione per un'assunzione efficace ottenibile solo nel bambino grandino (oltre gli otto anni di solito) che sia in buone condizioni respiratorie (l'assunzione può divenire inefficace in corso di attacco asmatico con affanno) e che sia stato pazientemente addestrato e frequentemente rivalutato dal medico nella sua modalità di assunzione. Già da tempo in letteratura si

è suggerito che l'uso di distanziatori o "spacers" e cioè di tubi o contenitori di circa 200-600 ml che vengono posti tra la bomboletta erogatrice e la bocca del paziente rende molto più facile ed efficiente l'assunzione dei farmaci spray (Cropp G.A., 1985; Cloutier M.M., e Loughlin G.M., 1981). Ciò avviene perché le particelle erogate dalla bomboletta vengono rallentate e perché si elimina la necessità di coordinare l'atto inspiratorio con l'attivazione dello spray. Tali "spacers" sono anche in commercio in Italia e sono utilissimi nella pratica pediatrica. L'effetto di tali misure è spesso, anzi quasi sempre, sufficiente a provocare la remissione clinica. Dosi più appropriate di teofillina e somministrazioni più frequenti dei prodotti per via aerosolica con l'aggiunta dell'ipatropium bromuro saranno praticati in casi di iniziale insuccesso. Questo avviene a nostra esperienza abbastanza raramente. Sono poi pochissimi i casi in cui a fronte di una terapia ben condotta a dosi piene di farmaci e con l'eventuale aggiunta di cicli di corticosteroidi per via sistemica non si ottiene una remissione dei sintomi e sono questi i casi in cui la diagnosi stessa di asma va posta in discussione attraverso l'esecuzione di approfonditi esami specialistici. Nella maggior parte dei casi di asma comunque questo complesso di misure terapeutiche e di monitoraggio non deve essere proseguito pedissequamente per tempi indefiniti. In larga misura il diario e il monitoraggio del peak-flow vengono appresi dalla famiglia che, se ben addestrata, imparerà a compiere tali rilievi solo in presenza di sintomi o in situazioni anomale, riducendosi così il carico di impegno necessario per il buon andamento della malattia. Anche certe piccole variazioni di terapia (l'intensificazione degli aerosol in caso di sintomi, la sospensione programmata di certi farmaci, ecc.) possono essere attuate automaticamente o con la consulenza, eventualmente telefonica, del medico. Questi dovrà rivedere la strategia complessiva del trattamento, rinforzando ogni volta lo spirito di collaborazione con la famiglia, vagliando le reali necessità di esami e di controlli ambulatoriali, confidando su un'opera fattiva della famiglia che sarà tanto maggiore quanto più semplice il trattamento e quanto più brillanti i risultati clinici.

### **Misure ambientali e terapia fisica**

Se per un adulto non avere sintomi e poter condurre una vita normale è importante, si potrebbe dire che per il bambino ciò è indispensabile sia per ottenere un normale sviluppo fisico e impedire l'instaurarsi di danni permanenti, ma anche per consentire un buon sviluppo psichico ed emotivo. Il bambino che viene limitato nella sua attività fisica a causa dell'asma riduce il suo sviluppo motorio, peggiora la sua dinamica respiratoria e cardiocircolatoria e contrae un senso di frustrazione e di isolamento che possono avere gravi conseguenze. Anche le assenze da scuola a causa dell'asma influiscono negativamente, come si può ben capire, sulla formazione del bambino e dell'adolescente.

E' possibile viceversa, mediante l'uso di farmaci e una educazione sanitaria, consentire alla maggior parte dei bambini con asma una vita del tutto simile al loro



coetanei. In particolare deve essere eliminato il concetto che il bambino con asma non può fare sports e comunque deve praticare solo alcuni tipi di sport cosiddetti non asmogeni (nuoto, canoa, sci di fondo). Questi individui dovrebbero poter fare l'attività fisica a loro congeniale di qualsiasi tipo essa sia, poiché l'asma da sforzo può essere prevenuta mediante una medicazione con beta-2 stimolanti e DSCG prima dell'inizio dell'attività fisica. Queste medicazioni preventive assieme all'azione dell'allenamento di per sé sono in grado di elevare la soglia di broncostimolabilità e di indurre un miglioramento clinico della malattia, probabilmente migliorando l'efficienza dei muscoli respiratori. Quando un bambino con asma pratica un'attività fisica egli può venire limitato nelle sue prestazioni dall'insorgenza dell'asma da sforzo che si concretizza nell'incapacità dei suoi muscoli respiratori a vincere le elevate pressioni in - ed espiratorie che è necessario produrre per respirare velocemente in presenza di un broncospasmo. Questo semplice concetto fisiopatologico rende evidente come, sia riducendo la broncostruzione da sforzo (mediante premedicazioni) ma anche allenando i muscoli respiratori con attività fisica (libera o organizzata secondo programmi standardizzati), si permette ai bambini con asma di scegliere lo sport preferito e di trarne i massimi vantaggi anche sul piano psicologico. L'attività fisica libera che si può considerare il massimo traguardo di una ben condotta terapia dell'asma può a volte, nei casi più gravi, dover essere integrata con una terapia fisica come esercizi di respirazione controllata, esercizi di rilassamento muscolare e manovre di drenaggio posturale. I bambini con asma più grave o meno controllata dai farmaci specie se con uno stato di ipersecrezione catarrale dovrebbero avere a disposizione un servizio di fisioterapia che li avvii a queste tecniche che potranno in seguito essere usate da loro stessi o dalla famiglia in modo autonomo. In genere è estremamente utile che in caso di un attacco d'asma il bambino sia capace di compiere esercizi di rilassamento muscolare e sia in grado di controllare il suo respiro opponendosi all'ansia che aggrava la difficoltà respiratoria. Il drenaggio posturale sarà utile nelle fasi postcritiche e tutte le volte che si presenta uno stato ipersecretivo per aiutare l'albero respiratorio a liberarsi dal muco spesso tenace allo scopo di prevenire il formarsi di atelettasie, evenienza questa non infrequente nel bambino con asma. Le misure ambientali in senso stretto sono anch'esse di grande utilità. Noi riteniamo che forse la più importante di queste misure è eliminare il fumo di sigaretta dagli ambienti dove vive il bambino. Ci sono infatti numerose prove che questa contaminazione ambientale aumenta la prevalenza di asma, di sintomi respiratori, di broncostruzione e di reattività bronchiale (Martinez F.D. et al., 1988; O'Connor G.P. et al., 1987). Pertanto questa misura è importante e non sostituibile di fronte a bambini asmatici nelle cui case si fuma.

Prove di pari importanza non sono state fornite per l'efficacia delle misure antipolvere cosicché se è buona norma che si esegua una certa politica di bonifica degli ambienti per renderli meno adatti al proliferare dei dermatofagoides, modificazioni estreme e molto costose non dovrebbero essere richieste alle famiglie se non di fronte

a situazioni particolarmente sfavorevoli e/o quando i sintomi del bambino sembrano, almeno in ipotesi, fortemente correlati con l'esposizione antigenica al parassita o ai suoi prodotti.

### **Educazione sanitaria nell'asma infantile**

Alla base di una buona riuscita di ogni programma terapeutico a lungo termine deve essere posta la compliance del paziente e della sua famiglia. L'adesione a programmi terapeutici lunghi e articolati poggia sulla conoscenza della malattia e dei farmaci. La famiglia in primo luogo ed anche i piccoli pazienti devono imparare a riconoscere i segni premonitori della malattia e a intervenire precocemente, usando i farmaci appropriati e riconoscendo gli effetti collaterali di essi. Appare evidente che ancora oggi i medici poco insegnino di tutto questo, oppure che l'insegnamento, quando messo in atto ha poca efficacia. E' necessario dunque proporre degli schemi di insegnamento che si avvalgono di tecniche efficaci allo scopo. Seguendo questa linea di pensiero da alcuni anni si vanno compiendo tentativi per valutare l'efficacia di corsi di educazione sanitaria nel migliorare l'andamento clinico dell'asma infantile. Partendo ognuno da premesse alquanto diverse, parecchi ricercatori hanno allestito programmi educativi diretti ai bambini con asma e alle loro famiglie. Tali programmi hanno lo scopo di indurre una partecipazione attiva nella valutazione dell'andamento clinico della malattia, nel rilievo tempestivo dei sintomi di aggravamento, nell'attuazione di tempestive misure terapeutiche, di emergenza o di più lunga durata, nel risolvere i problemi sociali causati dalla malattia all'interno della famiglia, nella scuola, nello sport.

Secondo tali programmi piccoli gruppi di famiglie di bambini asmatici vengono riuniti periodicamente per un numero di lezioni variabile fra 4 e 8 con intento di fornire prima le basi conoscitive sulla natura dell'asma, i farmaci a disposizione per la sua cura e successivamente per la discussione della strategia terapeutica, le difficoltà che si incontrano nella sua attuazione, le possibili soluzioni ai vari problemi che la malattia e il suo trattamento pongono alla famiglia. I corsi sopracitati se confrontati con l'opera educativa che il medico deve comunque compiere nei confronti della singola famiglia, hanno il notevolissimo vantaggio che in essi lo scambio di opinioni fra persone che hanno diretta esperienza della malattia aggiunge notevoli contenuti educativi e psicologici a quanto un colloquio tra medico e genitore possa ottenere. Inoltre l'educazione del bambino in corsi esclusivamente dedicati ai piccoli pazienti e in cui le tecniche pedagogiche sono appropriate non può essere paragonata con quanto ottenibile in uno studio medico.

Il concetto del "self management" è al meglio tradotto nel concetto di "educazione sanitaria" volta a rendere il soggetto e la sua famiglia consapevole delle finalità del trattamento (e pertanto delle motivazioni delle scelte tra alternative di cure possibili) e corresponsabile della sua attuazione. Si tratta di un concetto che è

applicabile alla cura di molte malattie croniche sia nell'età pediatrica che nell'adulto. Nell'asma l'efficacia dell'intervento terapeutico precoce nell'annullare o fortemente ridurre i sintomi dell'attacco rendono la collaborazione attiva e responsabile del paziente quanto mai valida. D'altra parte il conoscere quali segni sono realmente preoccupanti e quali circostanze richiedono l'intervento medico concorrono a una razionalizzazione dei ruoli e a un migliore uso delle risorse disponibili.

In Italia del tutto recentemente sono stati condotti ampi studi per documentare le difficoltà e i risultati connessi con l'attuazione di corsi di educazione sanitaria nell'asma infantile. Un primo studio ha affrontato il problema della accettabilità da parte di una popolazione semirurale dei corsi proposti in maniera gratuita da parte di personale universitario e del Servizio Sanitario Nazionale. I risultati hanno dimostrato che notevoli difficoltà si frappongono a una attuazione generalizzata di questo tipo di iniziativa. Nonostante appropriate campagne di propaganda solo il 20% circa dei candidati ha partecipato attivamente alle quattro riunioni programmate.

In un secondo progetto policentrico attuato in 14 sedi universitarie del territorio nazionale nel quale sono state coinvolte 400 famiglie di bambini con asma, si è potuto dimostrare che un corso di 4 o di 8 lezioni è in grado di migliorare in modo significativo le conoscenze dei genitori e dei bambini in tema di asma infantile: a distanza di un anno queste nozioni vengono ancora ritenute intatte come dopo il corso. Nell'anno successivo i bambini che hanno partecipato al corso, al confronto con i casi di controllo, hanno presentato meno crisi di asma, meno assenze scolastiche, causate dalla malattia, hanno richiesto meno visite di urgenza ed hanno fatto un uso dei farmaci più correlato con la gravità della situazione clinica. Il concetto di "self management" o meglio di educazione sanitaria apre pertanto nuove prospettive per aumentare l'efficacia della terapia: è un procedimento che può esso stesso essere considerato un farmaco in quanto capace di migliorare i sintomi clinici oggettivamente misurabili. Ma di certo le famiglie informate e che mantengono un buon rapporto con il proprio medico curante hanno anche vantaggi nell'affrontare con maggiore tranquillità gli eventi morbosi della malattia e le sue conseguenze. Quando non è possibile usufruire di una organizzazione in grado di affrontare i corsi collettivi per le famiglie di bambini asmatici l'educazione sanitaria deve essere praticata dal medico in occasione delle visite ambulatoriali. Inoltre anche quando ci sia già stata un'opera precedente di educazione è sempre necessario in maniera periodica rinforzare i punti che si ritengono importanti per la gestione della malattia nel singolo caso che si sta esaminando. Così l'educazione sanitaria dovrebbe divenire una attitudine che i migliori professionisti già spesso praticano abitualmente nella loro pratica, ma che è bene definire nei contenuti che essa auspicabilmente dovrebbe avere.

E' nostra convinzione che si debba iniziare spiegando in modo adeguato al bambino ed ai suoi genitori le basi scientifiche e razionali del trattamento medico e gli scopi che si vogliono raggiungere. Una tale opera dovrebbe iniziare con lo spiegare

cosa si intende per reattività bronchiale aumentata, del perché tanti stimoli esogeni innocui per gli altri finiscono per essere "triggers" di sintomi anche importanti per il bambino asmatico e di come sia possibile teorizzare che un adeguato controllo dei sintomi finirà per ridurre il livello di reattività bronchiale così da consentire, in ipotesi, una progressiva riduzione del carico farmacologico fino a raggiungere, spesso, un equilibrio clinico che consenta lunghi periodi senza sintomi clinici e con scarsi o nulli interventi farmacologici.

Le molte preoccupazioni dei genitori derivanti dall'uso prolungato di farmaci debbono essere analizzate e razionalizzate anche con l'uso di stampati da consegnare alla famiglia per un più sereno approfondimento. Particolare rilievo deve avere l'attenzione dedicata ai modi per ottenere la "compliance" del bambino all'assunzione regolare dei farmaci, facilitando con semplici regole il ricordo del momento giusto dell'assunzione, cercando la collaborazione attiva del piccolo paziente con piccoli incentivi materiali e soprattutto psicologici. Il colloquio diretto al bambino grandemente facilita la sua responsabilizzazione. Da discutere sono i problemi sociali, scolastici e nello sport che il bambino può incontrare a causa dell'asma e della sua terapia, favorendo la rimozione di limitazioni psicologiche o imposte dalla famiglia con una razionalizzazione dei problemi. Si cercherà in generale di inculcare l'idea che la terapia è a vantaggio del bambino, che è suo interesse attuarla e compito della famiglia, non del medico, decidere quali scelte operare, a qui alternative dare la preferenza. Una cattiva condotta terapeutica, lungi dall'essere una contrapposizione al medico curante, è una precisa scelta di non affrontare nella maniera possibile la via in grado di risolvere la malattia e questa responsabilità la famiglia deve comprenderla appieno. Si deve d'altronde offrire tutta l'assistenza psicologica possibile risolvendo dubbi e difficoltà perché la famiglia possa al meglio far fronte a un impegno notevole. L'asma diviene qui un modello di come dovrebbero essere (e spessissimo sono) i rapporti tra pediatra e famiglia, con la funzione del primo di proporre le possibili soluzioni logiche ai problemi di salute del bambino e con la famiglia che fiduciosamente pone in campo le proprie difficoltà e le proprie ansie per il futuro del proprio bambino. Migliorare con intelligenza questo rapporto è in fondo scopo di continuo perseguito dalle discipline pediatriche.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Burney P.G.J., Asthma mortality in England and Wales: evidence for further increase 1974-1984, *Lancet*, 1:323, 1986
2. Ciba foundation study group n. 38, Identification of asthma, Ed. by R. Porter and J. Brich, Churchill Livingstone, Edimburg, 1971
3. Cloutier M.M., Loughlin G.M., Chronic cough in children: a manifestation of airways hyperreactivity, *Pediatrics*, 67:6, 1981
4. Cropp G.A., Special features of asthma in children, *Chest* 87:55, 1985

5. Fleming D.M., Crowbie D.L., Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales, *Br. Med. J.*, 294:297, 1987
6. Jackson R.T., Breagholer R., Rea M.M., et al., Mortality from asthma: a new epidemic in New England, *Br. Med. J.*, 285:771, 1982
7. Martinez F.D., Antognoni G., Macri F., Bonci E., Midulla F., De Castro G., Ronchetti R., Parental smoking enhances bronchial Responsiveness in nine-year-old children, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 138:518, 1988
8. O'Connor G.P., Weiss S.T., Tagher J.B., Spinzer F.E., The effect of passive smoking on pulmonary function and non specific bronchial responsiveness in a population based sample of children and young adults, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 135:800, 1987
9. Raphael G.D., Metcalfe D.D, Mediators of airway inflammation, *Eur. J. Respir. Dis.*, 69, suppl. 147:44, 1986
10. Sly R.M., Increases in death from asthma, *Ann. Allergy*, 53:20, 1984
11. Van der Hardt H., Hellweg H., Pediatric aspects of small airways, in Sadoul P. et al., *Small airways in health and disease*, Excerpta Medica, Amsterdam, 246, 1979.

## Tavola Rotonda

Round Table

Organizzazione pediatrica del sistema  
pronto soccorso - urgenza - emergenza  
in ambito territoriale ed ospedaliero

Presidenti:           Guzzanti E.  
                          Rondini G.

Coordinatore:       Mastrilli F.





## L'ORGANIZZAZIONE DELL'EMERGENZA ED URGENZA SANITARIA

DR. PIETRO LAVEZZO

*Dirigente del Dipartimento per i Servizi Sanitari della Regione Veneto*

### **Premesse**

L'Assessorato alla Sanità della Regione Veneto il 19 aprile 1993 con delibera n° 1779, ha avviato l'attuazione del DPR 27.3.92 "Atto di indirizzo e coordinamento delle Regioni per la determinazione dei livelli di assistenza sanitaria di emergenza".

Con tale atto si sono proposte le norme per tale attuazione secondo le indicazioni delle commissioni tecniche incaricate.

Le norme in questione sono articolate in tre capitoli:

- 1) Sistema di allarme e intervento territoriale
- 2) Dipartimento di emergenza
- 3) Pronto soccorso

### **Sistema di allarme ed intervento territoriale**

#### **Definizione**

Nella regione Veneto il servizio di Urgenza ed Emergenza Medica (S.U.E.M.) risponde alle richieste di urgenza e/o emergenza sanitaria avvalendosi del numero telefonico unico "118" che afferisce alla Centrale Operativa (C.O.). L'attivazione del numero unico "118" comporta il superamento degli altri numeri di urgenza ed emergenza sanitaria di Enti, Associazioni e Servizi delle Unità locali socio-sanitarie nell'ambito territoriale di riferimento, anche mediante convogliamento automatico delle chiamate.

#### **Competenze**

La C.O. raccoglie, attraverso il numero unico "118", tutte le richieste di intervento per urgenza e/o emergenza sanitaria provenienti dai cittadini e, attraverso la predisposizione di appositi sistemi radio-telefonici, quelle provenienti dalle strutture sanitarie. Ogni centrale operativa mantiene i collegamenti con le altre centrali.

#### **Responsabilità medico-organizzativa e funzionale**

La C.O. attiva 24 ore su 24, si avvale di:

1 - un responsabile medico ospedaliero con qualifica non inferiore ad aiuto, in possesso di documentata esperienza ed operante nella medesima area dell'emergenza, anche a rotazione;

2 - personale infermieristico addestrato, con documentata e concreta esperienza nel settore dell'urgenza e dell'emergenza sanitaria;

3 - medici di centrale individuati nominativamente.

Compiti del responsabile medico della centrale sono:

- l'organizzazione generale del servizio su tutto il territorio di competenza;

- la definizione dei protocolli operativi;

- la gestione del personale.

### **Modalità di funzionamento**

La C.O., valutata la gravità dell'evento segnalato, dispone l'intervento di soccorso adeguato attraverso 6 tipologie di risposte.

1 - non necessità di intervento

2 - coinvolgimento della Guardia Medica

3 - coinvolgimento del medico pediatra ospedaliero, del medico convenzionato di base e del medico pediatra convenzionato di base

4 - invio di taxi ambulanza

5 - soccorso e trasporto assistito (autoambulanza con personale infermieristico ed eventuale medico a bordo)

6 - soccorso e trasporto avanzato (auto attrezzata per rianimazione e autoambulanza con a bordo anestesista rianimatore o, comunque, medico esperto nell'emergenza)

### **Protocollo operativo**

Nel rispetto di quanto previsto dall'atto deliberativo, deve essere definito un protocollo operativo a livello provinciale per il collegamento organizzativo e funzionale delle C.O. In tale protocollo si inserisce il modello di organizzazione pediatrica del sistema, che tiene conto della peculiarità dell'ambito in cui si trova ad operare e delle esperienze già esistenti. Per tale motivo non esistono delle linee guida regionali pediatriche; la soluzione deve essere individuata per singola provincia o Usl.

## **Il dipartimento di emergenza**

### **Definizione**

Il Dipartimento di emergenza (D.E.) è il modello organizzativo multidisciplinare che comporta l'integrazione funzionale delle divisioni e servizi sanitari necessari ad affrontare il problema diagnostico e terapeutico posto dal malato in stato di urgenza e/o emergenza sanitaria.

Il D.E. è costituito dalle seguenti Divisioni o Servizi:

- Direzione Sanitaria;

- Centrale Operativa Provinciale;
- Pronto Soccorso;
- Medicina Generale;
- Chirurgia Generale;
- Ortopedia;
- Cardiologia con Utic;
- Anestesia e Rianimazione con posti letto e terapia intensiva;
- Radiologia Diagnostica mediante immagini;
- Laboratorio analisi chimico-cliniche e microbiologia;
- Immunoematologia e Trasfusione;
- Ostetricia e Ginecologia;
- Pediatria con Patologia e Rianimazione neonatale.

Inoltre, ove previste, da quanto segue:

- Divisione di Cardiochirurgia
- Divisione o Attività di Chirurgia vascolare
- Divisione o Attività di Chirurgia toracica;
- Divisione di Neurochirurgia;
- Divisione di Chirurgia Pediatrica.

#### **Requisiti minimi**

I requisiti minimi di un ospedale sede di O.E. sono i seguenti:

##### **presenti nelle 24 ore:**

- Servizio di pronto soccorso con diretta utilizzabilità delle guardie attive esistenti di medicina, chirurgia, ortopedia, cardiologia, pediatria, ostetricia e ginecologia, anestesia e rianimazione;
- attività di accettazione;
- attività di osservazione temporanea con durata massima di 24/48 ore;
- servizio di anestesia e rianimazione con posti letto di terapia intensiva e subintensiva;
- servizio di radiologia diagnostica mediante immagini assicurato da personale medico in pronta disponibilità nelle ore notturne e festive e tecnico sanitario di radiologia medica in servizio nelle 24 ore;
- servizio di laboratorio di analisi chimico-cliniche e microbiologia assicurato da personale medico in pronta disponibilità nelle ore notturne e festive e tecnico sanitario di laboratorio in servizio nelle 24 ore;
- servizio di immunoematologia e trasfusionale assicurato da personale medico in pronta disponibilità nelle ore notturne e festive e tecnico sanitario in servizio nelle 24 ore;

- divisione di cardiologia con Uci, terapia subintensiva e laboratorio di emodinamica;
- divisione di ortopedia;
- divisione di pediatria con patologia e rianimazione neonatali;
- divisione di ostetricia e ginecologia;
- divisione di medicina generale;
- divisione di chirurgia generale;
- divisione di cardiocirurgia e/o neurochirurgia e/o divisione o attività di chirurgia vascolare e/o chirurgia toracica;

presenti nelle 12 ore con almeno pronta disponibilità notturna e festiva:

- direzione o sovrintendenza sanitaria;
- divisione di oculistica;
- divisione di otorinolaringoiatria;
- divisione di urologia;
- divisione di psichiatria;
- divisione di neurologia.

## **Il servizio di pronto soccorso**

### **Definizione**

Per servizio di Pronto Soccorso (P.S.) deve intendersi l'attività diagnostica e terapeutica di urgenza ed emergenza sanitaria funzionante in ospedale 24 ore su 24 ore ed, eventualmente, sul territorio di competenza in base alle indicazioni preventivamente concordate con la Centrale Operativa.

### **Requisiti minimi**

- I requisiti minimi di un ospedale per essere sede di P.S. sono i seguenti:
- presenza di guardia attiva, anche interdivisionale, in medicina;
  - presenza di guardia attiva, anche interdivisionale, in chirurgia;
  - presenza di guardia attiva in anestesia e rianimazione, anche con l'apporto di personale proveniente da altri servizi della medesima disciplina dell'Unità locale socio-sanitaria
  - presenza di guardia attiva o pronta disponibilità in cardiologia
  - presenza di laboratorio analisi chimico-cliniche e microbiologia, radiologia ed emoteca
  - presenza di un servizio psichiatrico.

Per quanto riguarda il nuovo piano socio-sanitario 95-97, la Legge Regionale 29.1.96, prevede l'elaborazione di progetti obiettivi e azioni programmate entro centottanta giorni dall'entrata in vigore del piano.

I due progetti individuati per l'area pediatrica sono:

- la continuità assistenziale

- l'emergenza - urgenza

come integrazione tra ospedale e territorio, accreditamento delle strutture ospedaliere, rete di trasporto.

A tale scopo è stata istituita una commissione composta da

- pediatri di famiglia

- pediatri di comunità

- epidemiologi

- pediatri universitari

- neuropsichiatri infantili

che dovrebbe elaborare un piano obiettivo che possa fare da cornice ai provvedimenti specifici delle singole Usl.

## PRONTO SOCCORSO, URGENZA-EMERGENZA IN AMBITO PEDIATRICO: IL PUNTO DI VISTA DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA

Dr. GIAMPIETRO CHIAMENTI

*Pediatra di base Segreteria Regionale (S. Martino B. Alb.)*

Le condizioni di salute dei bambini veneti sono negli ultimi anni e per tanti motivi molto migliorate. L'assistenza pediatrica sia territoriale nei suoi aspetti preventivi e curativi che ospedaliera ha raggiunto nel frattempo livelli competitivi con le altre realtà del mondo occidentale. A partire dagli anni '70 si è, però, assistito a un lievitare parossistico del numero di richieste, da parte dei genitori, di prestazioni in regime d'urgenza. Questo fenomeno è presente in tutti i paesi occidentali e ha portato molte nazioni come ad esempio gli USA, in cui l'assistenza sanitaria è in gran parte privatizzata, alla adozione di drastiche misure disincentivanti.

Analizzando i dati di accesso a strutture ospedaliere del Veneto si constata che il fenomeno degli accessi al P.S. ha avuto negli ultimi 10 anni una crescita anche del 300% e che questo aumento si è verificato nel giro di soli quattro anni nelle realtà dove è stato attivato un servizio di Pronto soccorso pediatrico, reso noto alla popolazione tramite massmedia.

Dai dati in letteratura e da una analisi attenta dell'afflusso ad alcuni servizi di Pronto Soccorso si può constatare come il fenomeno dell'emergenza o urgenza vera e propria sia in realtà molto raro. Secondo Barkin (1) solo il 5% dei bambini che negli USA si recano in P.S. hanno necessità di ricovero; invece in Italia viene considerata fisiologica una percentuale di ricoveri intorno al 10% e dai dati del P.S. Pediatrico di Padova risulta che i casi critici sono lo 0,6% del totale. Si può dire quindi che circa il 90% degli accessi diretti al P.S. è improprio. Recenti lavori (2) confermano come l'accesso al P.S. sia spesso dovuto a problemi banali e come l'uso non appropriato della struttura comporti un aumento dei costi di assistenza e un aggravio dei tempi di attesa. L'accesso è particolarmente accentuato nei giorni festivi e nelle ore notturne, un certo afflusso si verifica anche nelle ore di attività del servizio di pediatria di famiglia, in particolare nel tardo pomeriggio. L'età più interessata è quella dei primi 3 anni di vita (3-4-5). Attribuire questo fenomeno "alla mancanza di un adeguato rapporto di fiducia tra genitori e Pediatra di famiglia" e "all'impossibilità di reperire il pediatra curante" (4-7) è molto comodo, ma grossolano e poco veritiero.

Il rapporto Medico-Paziente è in crisi in tutta la Medicina postmoderna. In questa crisi generale forse i PdF sono meno in difficoltà di molte altre categorie di medici. Essi riescono a controllare sul territorio pur tra mille difficoltà e con pochissime risorse a disposizione (costo 2.748 per cittadino/anno) la maggior parte delle richieste. Secondo una

recente indagine svolta in Veneto dall'APREF di Padova e dalla FIMP il ricorso al P.S. si verifica nel 4,2% in orario di servizio del Pediatra di famiglia e nel 17,7% al di fuori dall'orario di servizio. Sempre dalla stessa indagine emerge un giudizio molto positivo per gli aspetti riguardanti la relazione Pediatra-Bambino-Famiglia e il 90% dei genitori riferisce uno stretto rapporto di fiducia con il Pediatra curante.

E' senza alcun dubbio più realistico attribuire questa crescita esponenziale del fenomeno delle pseudourgenze in parte a cause insite nella famiglia e in parte ad aspetti propri del sistema sanitario. Vedremo più avanti che le cause attribuibili al S.S.N. derivano da problemi di reperibilità, copertura territoriale, disponibilità all'accettazione, scarsa educazione sanitaria, mancanza di regole, di interventi di disincentivazione e di protocolli comuni. Tra le cause familiari la principale è la reazione emotiva esasperata dei genitori di fronte ai più banali sintomi dei bambini quali la febbre, i traumi lievi, le infezioni delle prime vie aeree, la diarrea e la sintomatologia dolorosa di varia localizzazione. Questa anomala reazione è frutto in parte della frammentazione dei nuclei familiari che ha causato la perdita della memoria storica della gestione dei problemi di salute più comuni del bambino e del conseguente venir meno del bagaglio culturale, trasmesso di madre in figlia, su come "si alleva" il bambino. Essendo divenuti i bambini sempre meno numerosi si sono accresciute le aspettative di salute riposte su di essi dai genitori. Le nascite attuali programmate sin nei più piccoli particolari (stanzetta, giochi, vacanze ecc.) trovano in realtà dei genitori impreparati sulle più banali norme di puericultura. Il bambino arriva in casa come un piccolo ciclone che sconvolge ritmi di vita definiti e consolidati. Non ha regole fisse, piange, mangia e scarica quando vuole, ha le coliche gassose e si ammala. Il sia pur minimo discostarsi del bambino, anche solo per motivi minori di salute, dall'immagine ideale che hanno i parenti, comporta tensione nel singolo genitore e tra i genitori. Se a questo si aggiunge la difficoltà nel gestire anche i più banali problemi quotidiani del bambino e il fatto che gli impegni di lavoro di entrambi i coniugi mal si conciliano con i problemi organizzativi causati dalle sue malattie ne nasce un cocktail di ansie esplosivo. E' già noto da tempo che i problemi dell'attività lavorativa, i mutamenti dello stato sociale, i lutti e tutti gli eventi familiari stressanti concorrono in generale ad incrementare l'utilizzo dei servizi sanitari da parte della famiglia. Se in essa vi è un bambino è su di lui che maggiormente vengono concentrate le ansie e le preoccupazioni per la salute, la richiesta di visite pediatriche può aumentare sino a dieci volte nei periodi in cui i genitori sono sottoposti a stress di particolare entità (8).

L'accesso improprio non è motivato tanto dalla necessità clinica di cure del bambino quanto dal bisogno di rassicurazione da parte dei genitori (4).

Questo spiega il perché vi sia stata una crescita notevole delle consultazioni telefoniche, ambulatoriali e domiciliari del pediatra di famiglia, in media 4-5000 visite/anno e circa 7000 consulenze telefoniche per 800 pazienti. Si è notevolmente ridotto il tempo di tolleranza per i problemi acuti con un azzeramento dei tempi di attesa per la consulenza (10). Il pediatra "deve" secondo i desideri del genitore essere reperibile nel più



breve arco di tempo possibile e non è facile aspettare quando il medico è assente e risponde una segreteria telefonica. Spesso non si cerca nemmeno di rintracciare il curante ma ci si orienta per una struttura d'urgenza che è sempre disponibile. All'ansia e al conseguente azzeramento del tempo di attesa si aggiungono nell'incentivare le richieste di prestazioni cause intrinseche al servizio sanitario stesso. Le principali sono la gratuità dell'offerta, la comodità di accesso al servizio, la possibilità di un accesso a tutte le ore, le qualità del servizio che garantiscono al genitore una consulenza di buon livello, e infine la possibilità di poter con facilità sentire "un altro parere". Grazie a tutto ciò accade quindi che lo stesso bambino per un problema spesso banale possa essere visto a domicilio dal Pediatra di famiglia al mattino, dal medico del P.S. al pomeriggio mentre il proprio Pediatra è in ambulatorio, e magari alla sera viene consultato il servizio di Guardia medica per un ulteriore consiglio.... Quanto detto comporta una richiesta abnorme di prestazioni, limitata poco dal filtro territoriale, perché spesso non ne viene richiesto l'intervento, con una offerta di servizi ospedalieri ridondanti e che si vorrebbe ulteriormente potenziare con la creazione di nuovi P.S. e punti d'ascolto pediatrici.

Se è vero che una buona Pediatria, con il concorso di tutte le sue componenti, ha il compito di garantire una migliore qualità di vita a tutti i bambini italiani bisogna trovare una soluzione a questo problema. Non possono avere infatti una buona qualità di vita il bambino sano e i suoi genitori che affrontano con notevole disagio i banali problemi di salute.

Compito di tutti i pediatri è di dare ai genitori strumenti e conoscenze che li mettano in grado di affrontare il più serenamente possibile le piccole avversità quotidiane, numerose soprattutto nei bambini che frequentano comunità, conciliando i problemi che ne derivano con gli altri motivi d'ansia e con le difficoltà del lavoro. Il rimedio per questo problema può essere trovato solo con un lavoro comune tra pediatria territoriale ed ospedaliera. La limitazione delle pseudourgenze può trovare una sua soluzione solo all'interno della triade Pediatra di famiglia - Genitori+Bambino - Pediatra ospedaliero. Sono questi tre protagonisti che devono trovare un punto di comunicazione e di sintonia per far sì che le famiglie sappiano affrontare meglio i disturbi falsamente urgenti, il pediatra ospedaliero e i servizi di P.S. gestiscano le vere urgenze e diano al bambino che ne necessita delle buone prestazioni di secondo livello; e il pediatra di famiglia riesca a conciliare i suoi interventi in questo campo con tutti gli altri compiti del lavoro quotidiano. E' necessario pertanto che le due figure sanitarie si incontrino ed elaborino delle strategie comuni ciascuna secondo le proprie competenze e responsabilità in rapporto anche alle esigenze locali. Al Pediatra di famiglia, per la peculiare attività che svolge, è impossibile garantire nell'arco delle 12 ore di servizio giornaliero una costante presenza e una continua risposta alle numerose richieste dei genitori. La sua attività non può svolgersi solo nello studio medico ma il pediatra deve assentarsi per garantire l'assistenza domiciliare, il consulto con lo specialista di branca, l'accesso agli ambienti di ricovero, le riunioni distrettuali, gli aspetti organizzativi dello studio ecc. : si pensi alla enorme estensione

territoriale dei distretti e alle conseguente dispersione geografica delle visite domiciliari, tutte cose che mal si conciliano sia con la necessaria pronta risposta che deve essere data alle vere urgenze sia con l'incapacità di attendere dei genitori. Garantire 66 ore settimanali di reperibilità assicurando contemporaneamente una pronta risposta alle chiamate e una buona gestione dello studio e degli altri aspetti della professione comporta un carico di lavoro pesantissimo e che probabilmente neanche con un forte incentivo economico si potrebbe sopportare. Il Pediatra di famiglia può fare comunque molto per limitare le pseudo-urgenze sia con una buona organizzazione del proprio lavoro, da solo o in gruppo, che con adeguati interventi educativi e su questa direzione si sta muovendo già da parecchi anni(11).

La nuova convenzione dei Pediatri di famiglia propone per la prima volta nuove possibilità organizzative e normative che potranno dare un grosso aiuto alla soluzione di questo problema. E' importante che il Pediatra affronti il problema con i genitori sin dalle prime occasioni di contatto cercando di trasmettere loro conoscenze sufficienti per la gestione dei problemi di salute più comuni del bambino per ridurre in questo modo le occasioni di ansia. E' necessario anche far conoscere ai genitori le modalità organizzative del servizio, gli orari dell'ambulatorio, le fasce orarie per le comunicazioni telefoniche, l'orario di reperibilità, garantendo loro, per le urgenze, una corsia preferenziale che superi anche il regime di prenotazione. E' importante inoltre educare ad uso corretto del telefono, della segreteria telefonica in modo che l'utente non la percepisca come una barriera che il pediatra erige tra sé e le chiamate ma come uno strumento utile alla comunicazione quando il medico è fuori studio per svolgere gli altri compiti che gli competono. D'altro canto bisogna anche che il pediatra garantisca una risposta puntuale e non troppo dilazionata alle chiamate in segreteria. In questo senso anche le numerose chiamate non urgenti possono rappresentare l'occasione per un garbato richiamo al concetto di urgenza e alla necessità di non oberare il medico con chiamate fuori orario per problemi banali. Sull'informazione all'utente ci si attendono dei risultati anche dalle carte dei servizi che vengono a colmare il vuoto informativo lasciato per anni dalle ULS.

E' necessario predisporre e distribuire ai pazienti linee guida anticipatorie sui problemi che più di frequente causano accesso al P.S. necessariamente elaborate e condivise dai medici del P.S. di riferimento.

Questa azione educativa che il Pediatra di famiglia conduce da anni, può ulteriormente essere potenziata, ma potrebbe non portare ad alcun risultato se i medici delle strutture non mettono in atto a loro volta dei meccanismi disincentivanti l'accesso. Potrebbe essere elaborata una semplice linea guida da distribuire a chi accede al P.S. per motivi inopportuni da esporre anche negli studi pediatrici. In essa si possono delineare la funzione principale del pronto soccorso, i problemi che ne giustificano il ricorso, i motivi per cui è importante non intasare questo servizio, richiamando l'attenzione sul fatto che prima di accedere al P.S. si deve cercare, con convinzione, di contattare il curante e attendere il suo intervento. E' necessario limitare il numero di ricoveri impropri, vi sono

infatti centri in cui la percentuale di ricoveri è fisiologica altri in cui si arriva al 20-25%. Questi ricoveri impropri vanificano il lavoro educativo, infatti se il bambino arriva in P.S. con una lieve gastroenterite senza disidratazione e viene ricoverato si creerà nella famiglia la convinzione di aver ben agito rivolgendosi alla struttura ospedaliera e ciò rinforzerà l'abitudine al ricorso alla prestazione in regime d'urgenza. Un risultato diseducativo ottengono senz'altro una parte dei 36.700 ricoveri/anno per diarrea acuta di cui solo l'1% ha disidratazione grave, il 6% moderata e il 93% lieve e tale quindi da poter rinviare il bambino a casa(12). A questo proposito il Pediatra Ospedaliero non dovrebbe continuare ad appellarsi ai rischi medico legali visto che tali problemi sono impliciti in qualsiasi attività medica. Non rischia forse di più il Pediatra di Famiglia quando cura innumerevoli stati febbrili di lattanti, broncopneumoniti ecc. ecc. a domicilio?

In qualsiasi momento in situazioni di dubbio il Medico Ospedaliero dispone di esami di laboratorio poco costosi e facilmente realizzabili che limitano il rischio di trascurare una patologia importante. Quello dei ricoveri impropri è un fenomeno tipico delle piccole strutture ospedaliere che competono con il Pediatra di famiglia per le cure primarie al bambino.

In conclusione alla base del problema delle pseudo-urgenze vi sono sostanzialmente motivazioni di tipo psicosociale e pertanto la risposta può essere trovata solo da una analisi precisa del fenomeno e da uno studio collaborativo che promuova eventuali adeguate correzioni.

Un intervento importante, semplice da attuare ed economico è una azione educativa che modifichi il vissuto dei genitori nei confronti dell'urgenza. Occorrono nuove regole quale quella di avere un PdF più autorevole nel controllo della spesa indotta da altri e un cittadino non autorizzato a girare a vuoto su tutto il "Mercato della Sanità". Se ogni regione dispone solo di 1.350.000 per cittadino è indispensabile un ottimale utilizzo delle risorse esistenti che razionalizzi i centri di spesa e valuti attentamente la necessità di ulteriori interventi pertanto non si possono e non si devono erogare gratuitamente prestazioni sanitarie inutili anche perché questo comporta una limitazione dei fondi a disposizione per i problemi sanitari più rilevanti (3-7). Occorre che i P.S. e le divisioni Pediatriche siano più vincolati alla responsabilità di spesa: nessuno risponde attualmente dei ricoveri impropri.

Non è un intervento corretto la creazione di ulteriori strutture per l'urgenza, che non risolvono la situazione, ma causano solo un pauroso incremento del fenomeno a discapito della qualità ed efficienza dei servizi con sprechi di risorse senza una vera soluzione del problema.

G. Chiamenti, G. Meneghelli, V. Murgia

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Emergenze in Pediatria R.M. Barkin, P. Rosen 1993 Mediserve
- 2) La terapia intensiva pediatrica. Un modello organizzativo per l'assistenza al bambino con compromissione delle funzioni vitali. Chiandetti e al. RIP V. 20 N. S-2 p. 115 Agosto 1994
- 3) Pediatria del territorio e Servizio di accettazione-Pronto Soccorso Ospedaliero: Le due facce della verità. M. Calvani PED. OGGI Vol. XIII N. 10 pp. 361-365 Novembre 1993
- 4) Riflessioni sull'attività di Pronto Soccorso Pediatrico A. Astulfony e AL MEDICO e BAMBINO N. 1 1993 pp. 36-39
- 5) I problemi di salute e del ricovero dei bambini da 0 a 3 mesi. F. Ciotti G. Biasini MEDICO e BAMBINO N. 5 1993 pp 11-14
- 6) Gli Intricati rapporti tra medico e paziente MEDICO e BAMBINO N.6 1998 pp.6-8
- 7) Verifica e Revisione della qualità e accreditamento del Pronto Soccorso Pediatrico. A. Marchi G. Gaeta PED. OGGI V. XIV N. 10 pp 115-158 Ottobre 1994
- 8) La Soddisfazione dell'utente per il Servizio di Pediatria di Famiglia nel Veneto S. Drago e al. APREF-FIMP Regione Veneto-EMME e ERRE Padova
- 9) Il Pediatra e il Sintomo Offerito P. Auconi CRESCITA Novembre-Dicembre 1986 Numero 23 pp. 30-35
- 10) Che cosa è cambiato in 10 anni: i problemi dei bambini. G. Biasini MEDICO e BAMBINO Suppl. al N. 1 Gennaio 1993 pp. 12-15
- 11) Rapporto tra Pediatria di base e servizio di Guardia Medica R. Buzzetti, L. Venturelli e al. MEDICO e BAMBINO N.7 p. 14 1990
- 12) "Processo alla diarrea acuta" Tavola Rotonda al Convegno Nazionale di Antibioticoterapia in Et  Pediatrica Milano 17-11-95

## RUOLO DEL PRONTO SOCCORSO PEDIATRICO NELLE URGENZE DEL BAMBINO E DELL'ADOLESCENTE

ALBERTO G. MARCHI

*Servizio di Pronto Soccorso e 1° Accoglimento,  
IRCCS Burlo Garofolo - Trieste*

Il Pronto Soccorso (P.S.) è l'interfaccia tra territorio ed ospedale e ha un ruolo fondamentale di raccordo per le urgenze e le emergenze del bambino. Esso svolge compiti diversi in rapporto alle sue due funzioni assistenziali fondamentali: il pronto soccorso e l'accettazione sanitaria.

Il pronto soccorso comprende:

- l'effettuazione di visite mediche e interventi di piccola chirurgia e ortopedia, nonché accertamenti diagnostici e consulenze specialistiche, che siano indifferibili;
- la stabilizzazione dei pazienti critici, con funzioni vitali compromesse e a rischio di vita, in collaborazione con gli altri specialisti dell'ospedale;
- il trasporto protetto dei pazienti stabilizzati ai reparti di competenza, del proprio o di altro ospedale;
- il filtro della domanda esterna con il rinvio del bambino che non abbia bisogno di ricovero alle cure del suo medico o a controlli successivi presso il Day Hospital o gli ambulatori specialistici dell'ospedale.

L'accettazione sanitaria riguarda l'accertamento della necessità di ricovero, per accertamenti e cure non effettuabili ambulatoriamente: questa decisione, insieme alla scelta del reparto di competenza, spetta al medico di P.S., eventualmente dopo un periodo di osservazione temporanea nei letti annessi al Servizio.

Questi compiti sono diventati più complessi negli ultimi anni, in rapporto alle variazioni delle attese e dei bisogni di salute della popolazione: gli accessi al P.S. sono in continuo aumento, in gran parte dei casi diretti, senza filtro del medico curante: il 5% di quelli al P.S. generale è rappresentato da grandi urgenze, il 25% da urgenze medie, il 70% da visite ambulatoriali, con o senza necessità di prestazioni. Anche nel bambino le emergenze sono relativamente rare rispetto alle urgenze e prevalgono le "pseudourgenze".

Per far fronte alle urgenze sia vere sia sentite come tali dalla popolazione è indispensabile che il P.S. organizzi adeguatamente la sua attività, valuti sistematicamente la qualità delle cure e sia accreditato.

Per l'assistenza al bambino è indispensabile che il medico di P.S. abbia conoscenze e competenze specifiche non solo dell'approccio alle urgenze ma anche del bambino nelle sue diverse età, che solo il pediatra possiede. Invece, con la sola eccezione degli ospedali specializzati, per legge sono i medici di P.S. generale a gestire



il bambino Questa situazione è stata in parte modificata dal "buon senso" della pratica di ogni giorno: in molti ospedali accordi interni hanno portato al c.d. P.S. pediatrico funzionale, cioè tutti i bambini sono visti dal pediatra.

La Società Italiana di Pediatria ha richiesto per la tutela dell'area pediatrica che tutti i bambini e adolescenti che accedono al P.S. siano visitati dal pediatra e ricoverati in pediatria. Questo non significa istituire in tutti gli ospedali un servizio specifico, ma piuttosto mettere in condizione tutte le Divisioni di Pediatria, ospedaliere o universitarie, di effettuare la guardia 24 ore su 24 e pertanto il pronto soccorso e l'accettazione. Le difficoltà determinate dalle carenze degli organici possono essere superate mediante accorpamenti tra ospedali di piccole dimensioni nell'ambito della riorganizzazione della rete ospedaliera che è in atto in molte regioni. Tra i risultati attesi di questo provvedimento va considerata anche la riduzione dei ricoveri di bambini in reparti dell'adulto, in quanto al medico di guardia spetta per legge la decisione del ricovero e della destinazione del paziente.

Il P.S. pediatrico non si pone in antitesi con la Divisione di Pediatria, in quanto la Pediatria d'Urgenza è una attività della pediatria generale: questa posizione è sostenuta con forza dal nostro Gruppo di Studio. Il P.S. pediatrico, formalizzato o funzionale, rappresenta infatti la risposta ottimale alle esigenze del bambino e della sua famiglia, anche ai fini di limitare l'ospedalizzazione e la sua durata, mediante il ricovero breve o l'osservazione temporanea. Quest'ultima rappresenta un aspetto particolarmente interessante dell'attività di P.S., ampiamente sperimentata nell'adulto, ma solo negli ultimi anni nel bambino.

La possibilità di diagnosi rapida in P.S. mediante accertamenti di laboratorio o strumentali e consulenze specialistiche apre in molti casi la strada al follow up ambulatoriale, evitando il ricovero; questa attività, non istituzionale per legge, è ormai consolidata nella pratica di molti P.S. pediatrici.

La consulenza telefonica è un altro importante aspetto da considerare in relazione alla istituzione delle Centrali Operative (C.O.) 118, che non dispongono di personale di cultura e formazione pediatrica né di protocolli specifici per l'età. Finora dove è attivata la C.O. 118 la maggior parte delle richieste relative al bambino sono rivolte direttamente ai pediatri del P.S. E' tuttavia da ritenere che nel tempo molte richieste di consulenza per il bambino saranno indirizzate a queste strutture. La commutazione delle telefonate alle pediatrie, proposta dal Gruppo di Studio di Pediatria d'Urgenza, è stata adottata solo da singole C.O. 118. La guardia pediatrica 24 ore su 24 in tutti gli ospedali sedi di divisioni pediatriche permetterebbe la gestione anche delle richieste di consulenza telefonica oltre che delle visite di P.S.

I rapporti con la pediatria di base devono infine essere rafforzati nello spirito di collaborazione, ad esempio elaborando linee comuni non solo per la gestione delle urgenze ma anche per la prevenzione degli incidenti e per il primo soccorso da parte dei familiari (c.d. consigli anticipatori), per ridurre l'accesso diretto all'ospedale da parte delle famiglie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Autori vari. Il Pronto Soccorso pediatrico. *Pediatria d'Urgenza* 1995; 2: n. 5 (monografico)
2. Marchi AG. Il Pronto Soccorso pediatrico. Aspetti organizzativi e valutazione della qualità delle cure. *Pronto Soccorso Nuovo* 1990; 1 : 17-19
3. Marchi AG, Gaeta G. Verifica e revisione della qualità e accreditamento del Pronto Soccorso pediatrico. *Ped Oggi* 1994; 14 : 1-4
4. Marchi AG. Assistenza ospedaliera alle urgenze del bambino: stato dell'arte al giugno 1994 nel nostro paese. *Riv Ital Pediatr*, 1995; 21 (suppl n. 3) : 35-38
5. Pizzul MG, Canciani G, Messi G, Renier S, Rudoi I, Marchi AG. Valutazione del ricorso al Pronto Soccorso pediatrico: 10 anni dopo. *Minerva Pediatr* 1992; 44 : 469-475



## L'ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA PRONTO-SOCCORSO URGENZA - EMERGENZA IN AMBITO TERRITORIALE ED OSPEDALIERO

GIANFRANCO TEMPORIN

*Primario Divisione Pediatrica di Rovigo*

*Professore a contratto presso la Clinica Pediatrica Università di Padova*

In questi ultimi anni è notevolmente aumentato il ricorso al Pronto Soccorso Pediatrico della struttura ospedaliera. Nell'analisi della frequenza e delle motivazioni che portano i genitori ad utilizzare talora in modo improprio tale percorso per avere una risposta al bisogno, si vede che questi sono determinati in percentuale molto bassa da reali urgenze di interventi (secondo uno studio fatto presso il P.S. della Clinica Pediatrica di Padova, solo lo 0.6% dei casi si è dimostrato essere critico).

Già si conoscono gli orari di maggior afflusso (notturni, prefestivi e festivi), ma anche in una percentuale non indifferente nelle ore di attività del pediatra di base.

Le motivazioni, talora dedotte dalle giustificazioni date dai genitori, sono:

- mancanza di guardia o reperibilità pediatrica al di fuori delle ore di attività del pediatra di famiglia;
- consapevolezza di avere disponibilità di accertamenti diagnostici, strumentali e laboratoristici;
- disponibilità senza alcuna barriera (in caso di urgenza non vi è neppure il pagamento del ticket previsto);
- incapacità dei genitori di valutare la reale urgenza (spesso si tratta di bambini al di sotto dei tre-quattro anni);
- impossibilità di reperire il medico curante durante l'orario dichiarato di attività.

Una percentuale variabile delle visite di P.S. esita in ricovero: talora tale decisione risente di motivazioni che vanno al di là del reale bisogno di assistenza in regime di ricovero:

- scarsa integrazione con i medici del territorio, per cui manca la "sicurezza" della dimissione;
- insicurezza dei genitori che non accettano la dimissione senza "garanzia";
- attualmente un qualche peso ha sicuramente anche l'introduzione di D.R.G. come sistema di finanziamento.

Dall'altra parte la presenza di una assistenza pediatrica territoriale capillare seleziona sempre di più la casistica, richiedendo risposte pronte e qualificate (sub-specialistiche) e richiedendo che sempre più il pediatra ospedaliero abbia quale medico di P.S. conoscenze di protocolli terapeutici e diagnostici e disponibilità di utilizzare in tempo reale di servizi di diagnostica laboratoristica e strumentale.

Pertanto il pediatra ospedaliero spesso con risorse umane limitate, si trova a

dover affrontare un carico di lavoro non indifferente in regime di pseudo emergenza e dall'altra nella necessità di dedicarsi alla qualificazione specialistica.

Una soluzione va ricercata affrontando il problema alla radice con una riorganizzazione delle strutture ospedaliere e territoriali che tenga conto della integrazione delle varie componenti: pediatra ospedaliero - pediatra di comunità - pediatra di famiglia.

Gli obiettivi individuati per la soluzione sono:

- la continuità assistenziale;
- la riorganizzazione della rete ospedaliera che tenga conto della possibilità di soddisfare le urgenze-emergenze;
- l'integrazione dei servizi.

### **La continuità assistenziale**

Una delle conseguenze dell'introduzione del sistema DRG per il finanziamento è la contrazione delle giornate di ricovero, in quanto diventa costoso e non "remunerativo" prolungare la degenza per patologie che possono essere assistite a domicilio.

Questo comporta la necessità della presa in carico immediata da parte del pediatra del territorio per non interrompere la continuità terapeutica e per non mettere a rischio il bambino.

Le situazioni che richiedono una continuità assistenziale sono:

- la dimissione precoce del neonato "sano"
- la dimissione del neonato con piccole patologie
- la dimissione del bambino con patologie croniche
- la dimissione del bambino ricoverato per patologie acute.

Le ipotesi di soluzione sono in via di studio da parte della commissione pediatrica per gli obiettivi prioritari del Piano Socio Sanitario 95-98 istituita dal Dipartimento della Sanità del Veneto.

Per la dimissione del neonato "sano" o con piccole patologie (es. neonato trattato con fototerapia per ittero) si può prevedere la visita domiciliare di una assistente sanitaria o di una ostetrica o di una puericultrice, che oltre ad informarsi sulle condizioni del bambino (alimentazione, peso, colore della cute, ecc.) può osservare eventuali comportamenti scorretti o situazioni problematiche emergenti in famiglia.

Qualora vi fosse necessità farebbe riferimento per accertamenti all'ospedale che ha provveduto alla dimissione.

Si informerebbe altresì sulla avvenuta esecuzione degli screening previsti.

E' altresì opportuno un controllo da parte della struttura che ha avuto responsabilità di dimissione precoce del bambino per una valutazione ulteriore prima di dare in carico il bambino al pediatra del territorio (7-15 giorni dopo). Per la dimissione del bambino che ha presentato problemi più importanti o con problemi cronici è opportuno che la dimissione con le indicazioni dei controlli sia discussa col pediatra di famiglia

per organizzare insieme la responsabilità delle cure (chi fa cosa). Anche per le patologie acute è opportuna una consegna in carico diretta e non mediata da scritti che potrebbero interrompere la continuità della terapia e stabilire insieme quali controlli sono necessari e chi li farà. In tal modo diminuirebbe il carico dell'attività ambulatoriale della pediatria ospedaliera di visite improprie di controllo.

Questo processo necessita di una consuetudine di dialogo che non è sufficiente a garantire l'esito positivo, per cui è necessario un coordinamento istituzionalizzato (commissione a livello di distretto oppure Dipartimento funzionale per obiettivi) per la stesura di protocolli operativi per le verifiche dei risultati.

### **Riorganizzazione della rete ospedaliera per l'emergenza urgenza**

La riorganizzazione della rete ospedaliera deve tener conto dei livelli operativi e delle capacità di risposta che la struttura riesce a dare ad eventi che richiedono provvedimenti immediati e multidisciplinari. Pertanto una struttura pediatrica di riferimento per le emergenze e urgenze dovrebbe soddisfare a dei requisiti minimali:

- presenza di guardia pediatrica 24 ore su 24;
- Accettazione e Pronto soccorso pediatrico (situati nell'area della divisione pediatrica);
- possibilità di eseguire accertamenti diagnostici di laboratorio e strumentali (ecografia, radiologia, neuroradiologia, EEG, ECG) 24 ore su 24;
- possibilità di consulenze specialistiche di organo anche su aree dell'adulto, purché con competenze specifiche per l'età pediatrica;
- presenza di attrezzature di monitoraggio e di intervento per l'emergenza.

Si dovrà tener conto altresì della distribuzione territoriale di tali strutture che dovrebbero drenare un numero sufficiente di popolazione (almeno 200.000 abitanti). È indispensabile che le urgenze arrivino alla struttura pediatrica di riferimento, che sia però in grado di soddisfare al bisogno per evitare inutili perdite di tempo o ricoveri impropri.

Tale esigenza può essere soddisfatta con l'istituzione di un punto telefonico pediatrico. Il punto telefonico pediatrico assolverebbe anche alla funzione di continuità di assistenza territoriale nelle ore notturne, prefestive o festive. Nel Veneto si sta cercando di delineare una rete per l'emergenza pediatrica collegata al SUEM (118) che comprenda anche il trasporto del neonato critico con personale ad esso dedicato.

Il modello prevede che le chiamate al 118 che non necessitino di intervento immediato (es. incidente stradale) per l'età 0-17 anni vengano commutate al 118 pediatrico o altro punto telefonico pediatrico esclusivamente dedicato alle urgenze ed emergenze. Tale punto telefonico è previsto nella Unità Pediatrica del presidio ospedaliero sede di Dipartimento di Emergenza, che nel Veneto è a distribuzione provinciale.

La risposta prevede di massima quattro possibili soluzioni:

1) consiglio telefonico di comportamento e rinvio della valutazione al medico curante;

2) invio a domicilio del medico di guardia

3) consiglio telefonico per provvedimento e portare al P.S. pediatrico più vicino;

4) invio di un mezzo attrezzato con medico.

Questo servizio potrebbe di fatto diminuire, qualora pubblicizzato, il numero di arrivi spontanei al P.S. diminuendo notevolmente il carico di lavoro improprio (pseudo urgenze). E' probabile che vi sia necessità, per questo ultimo scopo, di disincentivare l'arrivo spontaneo attraverso sistemi che prevedano il pagamento di un ticket.

### Integrazione dei servizi

Una riorganizzazione dei servizi pediatrici sia ospedalieri (ove esistono più unità pediatriche nell'ambito della stessa ASL) sia territoriali deve tener conto dell'integrazione tra servizi ospedalieri diversi, tra ospedale e distretto, tra ospedale, distretto e territorio. Tale integrazione può avvenire solo se vi è uno strumento che permette di individuare gli obiettivi e stabilire quali servizi debbono farsi carico della soluzione dei problemi.

Solo in tale modo sarà possibile una utilizzazione ottimale delle risorse evitando sovrapposizioni delle attività.

Il modello dipartimentale previsto dalla legge regionale n. 3 del 29.1.96 del Veneto può soddisfare tali esigenze.

Essa prevede:

- il Dipartimento Strutturale

- il Dipartimento Funzionale

Il Dipartimento Strutturale permette una forte integrazione dei servizi che hanno attività simili e prevede un Direttore a cui compete:

- decisioni in merito alla mobilità interna del personale;

- la gestione entro il budget prefissato del lavoro straordinario, incentivazione di produttività; pronta disponibilità e la formazione del personale;

- l'individuazione dei moduli organizzativi;

- la decisione sulle questioni operative.

Nel Veneto esistono già modelli di tale tipo di organizzazione. Il Dipartimento Funzionale ha invece una struttura non verticistica che prevede l'integrazione tra servizi che concorrono ad obiettivi comuni. Questo tipo di dipartimento è quello che più si presta alla integrazione tra servizi ospedalieri diversi (ostetricia e pediatria) e tra strutture ospedaliere e territorio (presidio ospedaliero - distretto - territorio). Difficile l'istituzione di questo ultimo tipo di dipartimento che prevede il coinvolgimento di troppe figure operative (ostetriche dell'ospedale e del consultorio, pediatri dell'ospedale, territorio e di comunità, psicologi, igienisti, neuropsichiatri, ecc.). Più snella potrebbe essere invece la costituzione nel distretto di una commissione costituita per sub-

obiettivi che coinvolga rappresentanze delle professioni che si devono fare carico della soluzione dei problemi. Nell'ambito della commissione distrettuale o interdistrettuale potrebbe trovare soluzione anche la continuità assistenziale e terapeutica attraverso l'elaborazione di protocolli d'intesa tra pediatri ospedalieri e del territorio.

## **ORGANIZZAZIONE PEDIATRICA DEL SISTEMA PRONTO SOCCORSO - URGENZA - EMERGENZA IN AMBITO TERRITORIALE ED OSPEDALIERO**

**DR. MARIO COSTA**

*Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini - Roma*

L'organizzazione Pediatrica del Sistema di Pronto Soccorso-Urgenza ed Emergenza rappresenta uno dei Sottosistemi del complesso Sistema generale delle Urgenze la cui problematica è stata affrontata a Livello Regionale nel Lazio ed è terminata con l'emanazione di una Delibera (n. 1004/94) che ha definito le linee organizzative del Sistema di Emergenza Sanitaria, denominato "Lazio Soccorso 118", costituendo un sistema integrato Territorio-Ospedale che si articola in due fasi, costituite da :

1) **Fase di Allarme Sanitario** (che vede attivate le Centrali Operative e le Postazioni con mezzi di Soccorso).

2) **Fase di Risposta Sanitaria** (costituita da : Punti di Primo Soccorso, DEA di I e II Livello).

Le Linee Guida sull' 'emergenza pubblicate dal Ministero della Sanità nel Maggio 1996 hanno affrontato in modo esplicito il problema delle Emergenza Pediatrica stabilendo, dal punto di vista organizzativo, l'integrazione di due ambiti di competenza :

### **A) Ambito Territoriale**

L'attività di primo intervento, in emergenza pediatrica, viene assicurata in orario diurno dal Pediatra di libera scelta e nelle zone carenti dal Medico di Medicina Generale.

In orario notturno, nei giorni prefestivi e festivi dovranno essere individuati i Punti di Pronto Soccorso o di Guardia Medica Intra e/o Extra Ospedalieri.

Il Dipartimento Materno Infantile con il coinvolgimento dei Pediatri di base potrà attivare differenti modalità organizzative.

### **B) Ambito Ospedaliero**

Le attività di Emergenza Pediatrica debbono essere garantite presso Istituzioni Pediatriche, a livello Regionale od Interregionale per bacini d'utenza minimi, nell'ordine di 8 - 10 milioni di abitanti

(D.M. 29 Gennaio 1992).

Gli Ospedali sedi di Dipartimenti di Emergenza ed Accettazione (DEA) di I e II livello e, ove possibile gli Ospedali, sedi di Pronto Soccorso, debbono assicurare il primo intervento per pazienti in età evolutiva, salvo i casi che necessitino di rianimazione immediata, con modalità operative che prevedano l'intervento di competenti professionalità in situazioni logisticamente idonee ed adeguatamente attrezzate.

Per particolari patologie e per i casi più gravi deve essere prevista la possibilità di invio del bambino a Centri Specializzati in grado di fornire cure specialistiche per le urgenze maggiori in possesso di letti di rianimazione pediatrica e con personale medico ed infermieristico specificatamente preparato per l'emergenza pediatrica.

Data l'importanza del tema, il Ministero della Sanità prevede la stesura di appositi allegati che daranno indicazioni più precise comprendenti anche l'organizzazione dell'emergenza neonatale.

La Regione Lazio ha affrontato la problematica relativa all'Emergenza Pediatrica affrontando in modo esplicito, da anni il problema dell'emergenza neonatale, stabilendo, da un punto di vista organizzativo, l'integrazione delle due distinte strutture operative che vi partecipano:

- a) Strutture di Ricovero
- b) Mezzi di Soccorso e Trasporto

Le Strutture di Ricovero (Febbraio 1996- Direttiva Regionale) sono costituite da:

*Unità Operativa di I livello con compiti di:*

- a) Assistenza al neonato fisiologico
- b) Assistenza di urgenza a neonati patologici in attesa di trasferimento
- c) Assistenza alle patologie di minore entità

*Sedi:* situate nei Presidi ove siano effettuati almeno 300 parti/anno e siano garantite le prestazioni di base.

*Unità Operativa di II Livello con compiti di:*

**Assistenza alla Patologia Neonatale**

*Sedi:* situate in Presidi dove sono effettuati almeno 600 parti /anno, ove vengono garantite le prestazioni relative all'assistenza del neonato patologico.

*Unità Operative di III Livello con compiti di:*

- 1) Terapia Intensiva
- 2) Terapia Subintensiva

*Sedi:* situate in Presidi dove sono effettuati almeno 1500 parti /anno, da collocarsi nell'ambito dei DEA di II Livello, in grado di assistere:

- a) assistenza a gravidanze a rischio
- b) assistenza a parti a rischio

I Mezzi di Soccorso Neonatale sono suddivisi in:

- *Mezzi di Soccorso Avanzato (Unità Mobile di Terapia Intensiva Neonatale)*

- *Mezzi di Soccorso Semplice, dotati di Culla termostatica*

Il Servizio di Trasporto di Emergenza Neonatale, organizzato a livello della Città di Roma, è un sistema dinamico che prevede l'interazione continua, in H24 di varie unità operative, la cui organizzazione precede l'attivazione del Sistema 118,



Sistema che coordina tutte le emergenze sanitarie e che , nella Regione Lazio, è stato attivato, in contemporanea , su tutto il territorio il 5 Febbraio 1995.

La organizzazione del Sistema 118, prevede una **Centrale di Coordinamento Regionale**, da attivarsi in caso di Maxiemergenza, collocata presso la struttura della Centrale Provinciale di Roma e cinque **Centrali Provinciali** situate nei **Capoluoghi di Provincia** : Frosinone , Latina, Rieti , Roma e Viterbo .

La **Centrale Operativa di Roma** rappresenta l'anello di congiunzione tra il Sistema di Emergenza Neonatale ed il territorio Regionale, essendo collegata, tramite linee dedicate "telefoni punto a punto, fax multicanale ed , a breve, tramite rete informatica con le varie unità operative appartenenti all'emergenza sanitaria.

Unità Operativa base per il sistema delle Emergenze Pediatriche è costituita dal **Servizio Trasporto Emergenze Neonatali (STEN)**, come da delibera Regionale n 3215/92.

Il Servizio Trasporto Emergenze Neonatali è costituito da tre **Unità Operative**, dotate di personale e mezzi dedicati, posizionate:

• - **Policlinico Umberto I - Università "La Sapienza" - Clinica Pediatrica II, 2 unità**

• - **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Divisione di Terapia Intensiva Neonatale, 1 unità.**

Presso la struttura della Clinica Pediatrica II è individuato un **Centro di Coordinamento** con le funzioni di:

- Costituire raccordo primario con il Sistema 118
- Fornire consulenza telefonica
- Pianificare gli interventi
- Definire le priorità
- Coordinare i percorsi delle U. O. mobili
- Programmare e Verificare Protocolli Operativi comuni con il sistema 118
- Costituire una Banca dati comune tra STEN ; Sistema 118 ed Osservatorio Epidemiologico Regionale
- Analizzare i dati per una VRQ comune

Le Unità Operative sono organizzate con Mezzi di Soccorso del Sistema 118 acquistati con apposito finanziamento del Ministero della Sanità e dedicati alla Emergenza Pediatrica, con equipaggi diversificati.

-La prima unità Operativa, posizionata presso la Clinica Pediatrica è costituita da 5 Unità Mediche del Sistema 118, assegnate allo STEN e da personale Infermieristico del Sistema (Attiva dal 1985).

-La seconda unità è organizzata con personale della Clinica Pediatrica (Attiva dal 1994).

E' presente un Posto Letto dedicato all'emergenza neonatale, utilizzato per brevi periodi, in caso di mancanza di posti letto nelle unità di Terapia Intensiva

## Neonatale.

-L'unità Operativa posizionata presso l'Ospedale Bambino Gesù' opera con 2 Mezzi, acquisiti con il finanziamento del Ministero della Sanità, il personale è proprio dell'Ospedale (Attivata nel 1996).

Le comunicazioni avvengono a mezzo radio tra Centrale e mezzi di soccorso .

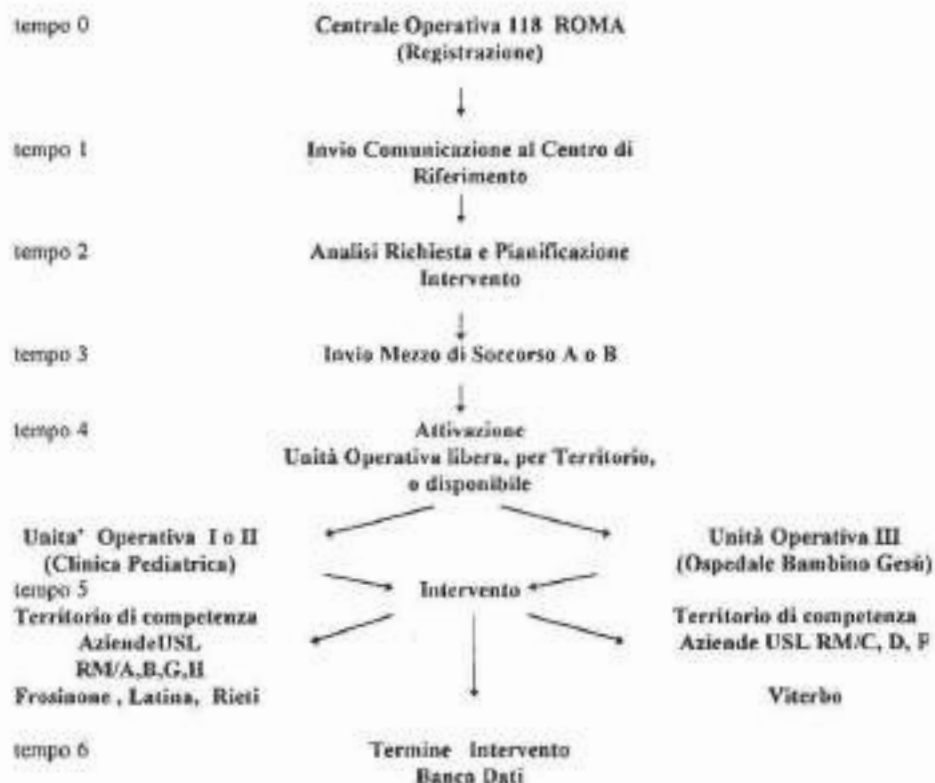
Gli Ospedali Provinciali di Viterbo , Latina e Frosinone dovranno essere dotati di mezzi di soccorso avanzato per le esigenze operative del bacino di utenza del rispettivo territorio Provinciale.

Le emergenze Neonatali della Provincia di Rieti (in considerazione del basso indice di natalità ivi presente, faranno riferimento all'Ospedale provinciale di Viterbo.

## Flusso Operativo

Il Flusso Organizzativo ed operativo sono così predisposti:

### Richiesta di intervento da parte di una struttura



### Richiesta di intervento da parte di una struttura

L'attività dello STEN è articolata in :

#### Trasferimenti :

Interventi per Neonati con patologie che non potevano essere trattate nel presidio di nascita.

L'intervento è costituito nella stabilizzazione in loco, trasporto protetto, ricovero in Centri in grado di fornire adeguata assistenza .

#### Trasporti Andata/Ritorno :

Interventi di trasporto protetto per neonati che necessitavano della effettuazione di consulenze e/o indagini strumentali eseguibili solo in presidi diversi da quello di ricovero.

Per quanto attiene gli interventi eseguiti dalla struttura, dati riferiti all'anno 1994:

	1013	Trasporti A/R	158
<b>Provenienza</b>			
Roma		79.7%	
Altre province		21.3%	
<b>Orario</b>			
Diurno		71.8%	
Notturmo		28.2%	
<b>Stato di servizio</b>			
Disponibile		93.7	
Impegnativo/Inattivo		6.3	

L'emergenza collegata ai Pronto Soccorso Pediatrici ed ai Servizi di Rianimazione e' caratterizzata da una distribuzione difforme, essenzialmente presente nell'area Romane, così distribuita.

**Pronto Soccorso Pediatrici** presenti presso i seguenti Presidi :

- Policlinico Umberto I
- Ospedale San Camillo
- Policlinico Gemelli
- Ospedale Villa San Pietro
- Ospedale Bambino Gesù

**Servizi di Rianimazione Pediatrici** presenti presso :

- Policlinico Umberto I
- Ospedale San Camillo
- Policlinico Gemelli
- Ospedale Bambino Gesù

Un Servizio di Pronta Consulenza e/o Letti di degenza e' presente i Presidi di:

Ospedale Addolorata	Consulenza Pediatrica in H24
Ospedale Figlie di San Camillo	Consulenza Pediatrica in H24 + Reparto
Ospedale G.B. Grassi	Consulenza Pediatrica in H24
Ospedale N.R. Margherita	Consulenza Pediatrica in H24 + Neonatologia
Ospedale S. Pertini	Consulenza Pediatrica in H24

Policlinico Casilino	Consulenza Pediatrica in H24
Ospedale San Giacomo	Consulenza Pediatrica in H24
Ospedale Eugenio	Consulenza Pediatrica in H24 + Neonatologia
Ospedale San Camillo	Consulenza Pediatrica in H24 + Reparto
Ospedale San Carlo di Nancy	Consulenza Pediatrica in H24 + reparto

Nelle altre Provincie sono presenti situazioni differenziate :

#### **Frosinone**

Ospedale di Frosinone	Consulenza Pediatrica in H24
Ospedale di Cassino	Consulenza Pediatrica in H24
Ospedale di Pontecorvo	Consulenza Pediatrica fino alle ore 14.00, reperibilità
Ospedale di Sora	Consulenza pediatrica fino alle ore 14.00, reperibilità
Ospedale di Alatri	Reperibilità

#### **Latina**

Ospedale di Latina	Consulenza Pediatrica in H24
Ospedale di Formia	Consulenza Pediatrica in H24
Ospedale di Fondi	Consulenza Pediatrica fino alle ore 14.00, reperibilità
Ospedale di Sezze	Consulenza Pediatrica fino alle ore 14.00, reperibilità
Ospedale di Cori	Consulenza Pediatrica fino alle ore 14.00, reperibilità
Ospedale di Terracina	Consulenza Pediatrica fino alle ore 14.00, reperibilità

#### **Rieti**

Ospedale di Rieti	Consulenza Pediatrica in H24
Ospedale di Amatrice	Consulenza Pediatrica fino alle ore 14.00, reperibilità
Ospedale di Magliano	Consulenza Pediatrica fino alle ore 14.00, reperibilità

#### **Viterbo**

Ospedale di Belcolle	Consulenza Pediatrica in H24
----------------------	------------------------------

La situazione organizzativa dell'Emergenza Pediatrica, come illustrato, presenta lati positivi ed esperienze prolungate nel tempo, purtuttavia, essendo un sistema dinamico, è necessario che vengano attivati una serie di presidi, sulla scorta dei dati di attività analizzati congiuntamente tra i vari Sottosistemi operativi e l'Osservatorio Epidemiologico Regionale, necessari per dare inizio ad una verifica costante dell'attività espletata, in relazione alle risorse assegnate, al fine di migliorare l'attività, in un costante processo di VRQ.



## Tavola Rotonda

Round Table

Le bronchioliti: approccio in urgenza

Presidenti: **Angeloni S.**  
**Fracassini F.**

Coordinatore: **Di Pietro P.**





## EPIDEMIOLOGIA DELLE BRONCHIOLITI

GRECO F., LICASTRO G., FUCA' F., AJOVALASIT P.

*Servizio di Pronto Soccorso*

*Ospedale dei Bambini "G. di Cristina" (Palermo)*

### Introduzione

La Bronchiolite è un'affezione a carico dei piccoli bronchi ad etiologia virale che colpisce bambini di età inferiore ai 2 anni.

La flogosi virale interessa inizialmente le alte vie respiratorie quindi si ha un'estensione a tutto l'albero bronchiale con particolare interessamento dei bronchioli. Quivi l'edema, l'essudato e lo sfaldamento dell'epitelio e in certi bambini anche una componente di contrazione muscolare determinano il restringimento del lume; ciò determina l'instaurarsi di un meccanismo a valvola per cui l'aria passa in fase inspiratoria favorita dalla pressione negativa intrapleurica ma rimane intrappolata negli alveoli in fase espiratoria per l'ulteriore restringimento del lume favorito questa volta dalla pressione intrapleurica positiva. Come conseguenza si ha iperdistensione alveolare con aree enfisematose e se l'occlusione è completa e l'aria intraalveolare viene assorbita compaiono aree di atelettasia focale. Tutto ciò porta ad un'alterazione degli scambi gassosi, alterato rapporto ventilazione perfusione e conseguente ipossia e successiva ipercapnia.

Il quadro clinico è caratterizzato inizialmente da rinite, febbre modesta, tosse secca, seguono tachipnea, dispnea, retrazioni toraciche (aree sottocostali, intercostali, sovrasternali), ipertimpanismo, sibili e rantoli crepitanti all'ascoltazione e segni di disidratazione. La gravità del quadro clinico dipende dalla maggiore o minore estensione della flogosi nell'albero bronchiale favorita questa da fattori relativi all'ospite ed ambientali. Un peggioramento si può avere nell'arco di 3-4 gg con evoluzione verso un quadro di grave distress respiratorio con insufficienza respiratoria, e possibile exitus. La diagnosi differenziale si pone soprattutto con l'asma, la presenza di episodi precedenti, l'esordio improvviso e la migliore risposta alla terapia con broncodilatatori indirizzano verso quest'ultima forma.

L'etiologia è virale, occasionalmente sono stati descritti casi di bronchiolite associati al *Mycoplasma Pneumoniae*. Tra i virus l'agente principale è il virus respiratorio sinciziale responsabile di circa il 50% dei casi con punte sino al 75% (in pazienti ricoverati in Israele su 120 bambini testati il 70% risultò positivo a VRS, nello studio condotto a Chapel-Hill il VRS fu riscontrato nel 44,3% dei bambini affetti sotto i 2 anni -1,2-) seguono i virus Parainfluenzali (in uno studio sulle infezioni da questi virus il 10% erano bronchioliti -3-), i virus influenzali, i rinovirus e gli adenovirus.

La bronchiolite è più frequente nell'emisfero nord durante l'inverno e l'inizio della primavera periodo in cui si ha la massima diffusione del VRS, nel Giappone del nord l'epidemia inizia ad ottobre raggiunge un massimo a dicembre per esaurirsi all'inizio dell'estate (4), nell'emisfero sud prevale nei mesi estivi (in un indagine condotta ad Hong Kong su 1220 bambini il picco di incidenza si ebbe nel mese di Luglio -5-); epidemie minori sono state descritte in autunno e primavera in relazione alla diffusione dei virus parainfluenzali 1 e 3 rispettivamente. Glezen et al.(6) in uno studio condotto dal '63 al '71 nella cittadina di Chapell-Hill hanno osservato che l'epidemia da VRS era annuale ma un anno il picco si aveva a metà inverno e l'anno successivo all'inizio della primavera; l'epidemia da virus parainfluenzali aveva invece ricorrenza biennale con picchi autunnali, quella da Adenovirus era endemica e quella da rinovirus annuale con picchi autunnali e primaverili inoltre nel corso di epidemia la prevalenza di un tipo di virus escludeva gli altri virus. Oltre l'80% dei casi interessa bambini di età inferiore ad 1 anno con picco tra i 2 e i 10 mesi, sembrerebbe meno frequente al di sotto di un mese; tra i bambini ricoverati l'incidenza è maggiore sotto i 6 mesi. Nello studio di Glezen quasi tutti i bambini ricoverati con bronchiolite erano sotto i 2 anni e la maggioranza era sotto i 6 mesi, Henderson (2) trovò un'incidenza di 11 casi per 100 bambini ricoverati sotto l'anno di vita e 6 casi x 100 nel secondo anno di vita. Prevale il sesso maschile con rapporto maschio-femmina di 1,5 a 1. Il rischio di sviluppare una bronchiolite sembrerebbe maggiore per i bambini che vivono in un ambiente sociale modesto e sovraffollato, nei bambini che hanno molti fratelli, in quelli che non sono stati allattati al seno, nei nati pretermine soprattutto se si tratta di parto plurimo. Anche l'esposizione al fumo passivo, e ad inquinanti ambientali sembrerebbero fattori di rischio. In uno studio epidemiologico di tipo prospettico condotto a Tucson (7) su 1179 bambini il rischio di avere un'infezione da VRS era più alto nei maschi e nei bambini che non dormivano da soli, mentre l'allattamento al seno risultava protettivo per i figli di madre appartenenti ad un ceto modesto inoltre i bambini che presentavano un basso livello di anti-RSV a livello del cordone e che avevano ricevuto poco latte materno erano a maggior rischio di infezione nei primi tre mesi di vita; in un altro studio epidemiologico condotto in Argentina (8) è stato visto che i bambini con infezioni delle basse vie aeree erano più frequentemente malnutriti, di basso ceto sociale e presentavano una storia familiare di bronchite cronica, sovraffollamento e fumo parentale; Colley (9) evidenziò una maggiore incidenza di bronchite in bambini < a 1 anno con uno o entrambi genitori fumatori. In uno studio condotto di recente a Napoli gli autori hanno osservato una maggiore incidenza di bronchiolite nei soggetti che vivevano in zone della città in cui l'esposizione ad inquinanti ambientali era più alta. Pisacane ed al. (10). in uno studio retrospettivo hanno osservato che i bambini con bronchiolite erano stati allattati al seno in numero minore rispetto ai controlli e che tale % era più bassa nei bambini che avevano presentato un quadro clinico più grave. Tra i fattori relativi all'ospite molto studiato

è stato il ruolo dell'atopia anche se il suo ruolo nel determinismo della malattia rimane ancora a limiti sfumati. Laing e coll. (11) nel corso di uno studio caso-controllo condotto ad Edimburgo evidenziarono una maggiore predisposizione atopica (familiarità, positività dei test cutanei, eosinofilia periferica) nei soggetti con bronchiolite rispetto ai controlli. Welliver e coll. (12) in uno studio prospettico hanno dosato la risposta IgE-VRS specifica nel nasofaringe in corso di bronchiolite e hanno seguito i bambini fino a 7-8 anni valutando gli episodi di wheezing, questi si correlavano bene alla risposta iniziale IgE-specifica.

La bronchiolite rappresenta senza dubbio una delle cause più frequenti di distress respiratorio in bambini al di sotto di 1 anno, il possibile rapido peggioramento con evoluzione verso un quadro di insufficienza respiratoria e il potenziale rischio di exitus fanno rientrare la bronchiolite tra le patologie mediche urgenti che i Servizi di PS pediatrico devono affrontare quotidianamente e soprattutto in periodo epidemico.

### Metodo

Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare l'incidenza di bronchiolite e la sua rilevanza nell'attività di un PS pediatrico. Riferiremo sui dati raccolti in modo retrospettivo nell'anno 1994 presso il Servizio di PS dell'Ospedale dei Bambini di Palermo e sui dati raccolti in maniera prospettiva presso vari PS italiani in un periodo di massima incidenza di bronchiolite e precisamente dal dicembre95 ad aprile96. In entrambe le indagini la diagnosi è stata posta su criteri clinici.

### Risultati

Dal 1/1/94 al 31/12/94 sono stati osservati presso il servizio di Pronto Soccorso dell'Ospedale dei Bambini di Palermo 359 bambini affetti da bronchiolite pari allo 0,48% del totale degli accessi in PS (75529). Per ogni caso sono stati valutati la data e l'ora di accesso, il sesso, l'età e l'esito dell'intervento. L'incidenza (fig.1-2) è stata maggiore nel periodo gennaio-aprile (254 casi pari al 70,7%, 10,1x1000 accessi), minore nel periodo maggio-agosto 46 (46 casi pari al 12,8%, 1,7x1000 accessi) e poco più alta nel periodo settembre-dicembre (60 casi pari al 16,7%, 2,6x mille accessi). Il più alto numero di casi si è avuto nel mese di febbraio (84 pari al 23,4%) (fig.3)

Per quanto riguarda l'ora di accesso in PS (fig.4) i casi si sono distribuiti in maniera piuttosto equa nell'arco delle 24 ore con una leggera prevalenza dei casi nelle ore pomeridiane (139-38,7%). Il 90,2% dei bambini (fig.5) era sotto l'anno di vita di questi il 66% era sotto i 6 mesi con una prevalenza di età compresa tra i 3 e i 6 mesi (45,5%). Il sesso più colpito (fig.6) è stato quello maschile (62,9%) con un rapporto maschio-femmina di 1,7. La ricerca del VRS (fig.7) dall'escreato nasofaringeo è stata eseguita in 92 bambini ricoverati con una positività del 58,7%. Dopo la visita in PS la maggior parte dei bambini (78,7%) è stata ricoverata, (tab.8) nel 19,2% dei casi i

genitori hanno rifiutato il ricovero proposto e solo il 2,5% è stato avviato a domicilio. I bambini i cui genitori avevano rifiutato il ricovero sono stati sottoposti prima della dimissione a terapia con B2-agonisti per aerosol con O2 e a cortisone parenterale (71 casi).

I dati di Palermo confermano quelli della letteratura: maggiore incidenza nei mesi di metà inverno ed inizio primavera e quasi assenza della patologia in estate, prevalenza del sesso maschile, maggiore frequenza sotto l'anno di vita ed in particolare sotto i 6 mesi; l'alta percentuale di proposte di ricovero (97%) da parte del medico di PS conferma la coscienza che quest'ultimo ha della potenziale pericolosità di questa patologia.

Dal dicembre 95 all'aprile 96 è stata avviata da parte del gruppo di studio in Medicina d'Urgenza in Pediatria della SIP un'indagine multicentrica al fine di valutare l'incidenza di bronchioliti nell'attività di un Pronto Soccorso Pediatrico nel periodo epidemico di questa malattia e valutare eventuali differenze tra un centro e l'altro. I dati sono stati raccolti mediante scheda e in modo prospettivo per un periodo variabile da 7 a 14 gg per ogni mese; per ogni caso sono stati valutati il sesso, l'età e l'esito della visita iniziale. L'indagine è stata condotta nei centri di Palermo, Roma, Firenze, Genova, Torino, Padova e Trieste. Nel periodo considerato, pari a 322 giorni di osservazione, sono stati rilevati 260 casi di bronchiolite su un totale di 18703 accessi medici in PS pari al  $13,9 \times 1000$ . L'incidenza più alta si è avuta a Trieste ( $21,6 \times 1000$ ) seguita da Palermo ( $18 \times 1000$ ), la più bassa a Padova ( $6,27 \times 1000$ ). Riguardo ai mesi la più alta incidenza si è avuta nei mesi di marzo-aprile, a Palermo nel mese di Aprile sono stati osservati il 50% circa dei casi. Circa il 70% dei casi era di età inferiore ai 6 mesi ed oltre il 94% di età inferiore ad 1 anno. Al Bambin Gesù di Roma quasi tutti i pazienti (97,1%) erano di età inferiore a 6 mesi, alte percentuali per questa fascia di età anche a Torino (85,7%) ed a Firenze (80%).

Anche in questa indagine vi è stata una prevalenza del sesso maschile con rapporto M/F di 1,48; nei vari centri tale rapporto si discostava di  $\pm 0,1$  tranne a Torino dove vi è stata una maggiore prevalenza dei maschi (M/F=1,8). Dopo la visita iniziale 67,3% dei bambini sono stati ricoverati, il 5% circa è stato posto in osservazione temporanea, il 18% è stato rinviato a domicilio e circa il 10% ha rifiutato il ricovero proposto; tra i vari centri da segnalare un 20% di rifiuto ricovero a Palermo, un 55,5% di rinvio a domicilio a Padova che, la più alta percentuale di osserv. temp. (17,4%) si è avuta a Trieste. Le più alte percentuali di ricovero si sono avute a Roma, Torino, e Firenze (84,2%, 89,3% e 90% rispettivamente).

Anche questi dati confermano quelli già riportati a Palermo nel '94; da segnalare la maggiore tendenza nei centri di Roma, Torino e Firenze a considerare la bronchiolite una malattia tipica del lattante di età inferiore ai 6 mesi, questo dato spiega la più alta incidenza di proposta di ricovero dopo la visita iniziale che si è avuta in tali centri.

## Conclusioni

Nella realtà italiana i dati da noi riportati evidenziano che circa 14 bambini ogni mille che giungono alla osservazione di un PS pediatrico durante il periodo epidemico saranno affetti da bronchiolite, tale valore sarà proporzionalmente più alto se messo in rapporto con tutti i bambini di età inferiore ad 1 anno periodo di vita in cui si ha la massima incidenza della malattia.

L'evoluzione progressiva della sintomatologia che caratterizza la malattia obbliga il medico di PS ad un'attenta visita di ogni lattante che si presenta in periodo epidemico con sintomi respiratori al fine di cogliere i sintomi e i segni tipici che orientano verso la diagnosi di bronchiolite e prendere quindi le scelte più opportune.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dagan R., Landau D., Haikin H., Tal A. Hospitalization of Jewish and Bedouin infants in south Israel for bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993, 12: 381-6 (1)
2. Henderson M.D., Wallace A.C., Collier A.M. et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J. Pediatr.* 1979, 95: 183 (2)
3. Henrickson K.J., Kuhn S.M., Savatski L.L. Epidemiology and cost of infection with human parainfluenzae virus types 1 and 2 in young children. *Clin. Infect. Dis.* 1994, 18:770-9 (3)
4. Saijo M., Takahashi S., Kokubo M. et al. The role of respiratory syncytial virus in acute bronchiolitis in small children in northern Japan. *Acta-Paediatr. Japan.* 1994, 36:371-4 (4)
5. Ung R.Y., Chan R.C., Tam J.S. et al. Epidemiology and etiology of acute bronchiolitis in Hong-Kong infants. *Epidemiol. Infect.* 1992, 108: 147-54 (5)
6. Glezen W.D., Denny F.W. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N. Engl. J. Med.* 1973, 288: 498 (6)
7. Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D. et al. Risk-factors for respiratory syncytial virus associated lower respiratory illness in the first year of life. *Am. J. Epidemiol.* 1991, 133: 1135-51 (7)
8. Murthag P., Cerqueiro C., Halac A. et al. Acute lower respiratory infection in Argentinian children; a 40 months clinical and epidemiology study. *Pediatr. Pneumol.* 1993, 16: 1-8 (8)
9. Colley J.R.T., Holland W.W., Corkhill R.T. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet*, 1974, 2:1031 (9)
10. Pisacane A., Liberatore G., Zona G. et al. Breast feeding and acute lower

- respiratory infection. *Acta Paediatr.* 1994, 83: 714-18 (10)
11. Laing I., Riedel F., Yap P.L., Simpson H. Atopy predisposing to acute bronchiolitis during an epidemic of respiratory syncytial virus. *Br. Med. J.* 1982, 284: 1070 (11)
  12. Welliver R.C., Duffy L. The relationship of Rsv-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr. Pulmonol.* 1993, 15: 19-27 (12)

#### ESITO DOPO VISITA

	RIC.		O.T.		DOM		R.R.	
PALERMO	75	64,30%	4	3,50%	14	12,20%	22	20,00%
ROMA S.C.	4	66,60%		0	2	33,30%		0
ROMA B.G.	32	84,20%		0	6	15,80%		0
FIRENZE	9	90,00%	1	10,00%		0		0
GENOVA	19	61,29%	3	9,67%	9	29,00%		0
TORINO	25	89,28%		0	1	3,57%	2	7,14%
PADOVA	4	44,40%		0	5	55,60%		0
TRIESTE	10	43,47%	4	17,39%	10	43,47%		0
TOTALE	178	68,750%	12	4,78%	46	17,70%	24	9,56%

Tab. 1: STUDIO POLICENTRICO: EPIDEMIOLOGIA DELLE BRONCHIOLITI 95/96

	GG.OSS.	NC/ACC.	INC.X1000
PALERMO	35	115/6388	18
ROMA S.C.	35	6/552	10,88
ROMA B.G.	35	38/3284	11,57
FIRENZE	35	10/1208	8,27
GENOVA	70	31/2089	14,1
TORINO	35	28/2682	10,43
PADOVA	35	9/1435	6,27
TRIESTE	42	23/1065	21,6
TOTALE	322	260/18703	13,9



### ETA' E SESSO

		<6	6-12M	12-24M	MAS.	FEM.	M/F
PALERMO	79	68,70%	30 26,08%	6 5,21%	67	48	1,4
ROMA S.C.	4	66,60%	1 16,60%	1 16,60%	4	2	1,55
ROMA B.G.	34	89,50%	3 8,57%	1 2,85%	22	16	1,37
FIRENZE	8	80,00%	2 20,00%	0	6	4	1,5
GENOVA	19	61,29%	8 8,57%	4 12,90%	19	12	1,58
TORINO	24	85,71%	3 10,71%	1 3,57%	18	10	1,8
PADOVA	6	66,60%	2 22,20%	1 11,10%	6	3	1,5
TRIESTE	14	60,86%	6 26,08%	3 13,08%	14	9	1,55
TOTALE	188	72,30%	55 21,10%	17 6,53%	156	104	1,5



## LE BRONCHIOLITI: APPROCCIO IN URGENZA. APPROCCIO DIAGNOSTICO

BERNI CANANI M. - VUILLEUMIER P. - MORMILE R.  
*Ospedale Santo Bono (Napoli)*

La bronchiolite è una affezione respiratoria acuta che colpisce bambini, soprattutto nel 10 anno di vita, predisposti per fattori anatomici, funzionali ed immunitari. La ridotta dimensione dei bronchioli respiratori e l'assenza dei porocanalicoli di Kohn favoriscono l'ostruzione dei bronchioli, dovuta all'edema infiammatorio della parete, all'ipersecrezione mucosa ed al danno epiteliale. La flogosi bronchiolare si esprime clinicamente in modo più grave nel lattante, anche per la immaturità dei meccanismi di difesa specifici (immunitari) o aspecifici (clearance mucociliare, IgA secretorio-ecc) 1-2-3.

E' stato da più parti osservato che la preesistenza di una iperreattività bronchiale, o di una ridotta funzionalità respiratoria, siano importanti fattori predisponenti 4-5.

Il quadro clinico della bronchiolite è caratterizzato nelle fasi iniziali da rinite con rinorrea anche copiosa, tosse, stato di irritabilità, perdita dell'appetito. Successivamente compaiono dispnea con tachipnea e tosse stizzosa, alitamento delle pinne nasali e rientramenti intercostali. Il reperto ascoltorio toracico è caratterizzato dalla presenza di rantoli fini localizzati soprattutto alle basi polmonari. Un'espiazione prolungata pur rappresentare il solo reperto clinico della broncoostruzione che spesso si manifesta con sibili espiratori che possono simulare l'asma bronchiale 6. Questo complesso di sintomi pur insorgere acutamente nell'arco di pochi giorni, ed è spesso descritto accuratamente ed esaurientemente dai genitori o da chi accudisce il lattante. I dati clinici ed anamnestici orientano facilmente la diagnosi che viene, infatti, proposta dal pediatra già a domicilio del piccolo paziente. Sin dalla prima visita, quindi, alcuni parametri clinici possono dare indicazioni attendibili sulla necessità del ricovero, o quanto meno di una osservazione al pronto soccorso pediatrico, sia per un più accurato approccio diagnostico che per un monitoraggio clinico e strumentale 7. (Tabella 1).

La frequenza respiratoria (F.R.) rappresenta un buon indice della gravità del distress respiratorio. Numerosi studi indicano che una F.R. compresa tra 60 ed 80 atti respiratori al minuto, richieda una più approfondita valutazione in regime di ricovero o in osservazione intensiva 8-9. Riportiamo in tabella 2 i valori di riferimento della frequenza respiratoria media, nei primi 3 anni di vita, ricavata su 618 bambini raggruppati per classe di età 10. Un reperto ascoltorio povero, con ridotta penetrazione di aria alveolare, murmure vescicolare assente ed ipofonesi sono segni di grave alterazione della ventilazione polmonare con ridotta ossigenazione e quadro clinico più severo 11.

**Tabella 1 : Valutazione clinica**

---

STATO GENERALE  
FREQUENZA RESPIRATORIA  
FREQUENZA CARDIACA  
VELOCITA' DI RIEMPIMENTO CAPILLARE  
POLSI PERIFERICI  
IDRATAZIONE  
ALITAMENTO PINNE NASALI E RIENTRAMENTI INTERCOSTALI  
CIANOSI - PALLORE - MAREZZATURA CUTANEA  
PRESENZA DI WHEEZING

---

**Tabella 2 : Media e DS della F.R. (da Rusconi et al. 10 )**

---

mesi	media	ds
<2	48,0	9,1
da 2 a 6	44,1	9,9
da 6 a <12	39,1	8,5
da 12 a <18	34,5	5,8
da 18 a <24	32,0	4,8
da 24 a <30	30,0	6,2
da 30 a 36	27,1	4,1

---

Un giudizio prognostico sulla gravità della bronchiolite e conseguentemente sulla necessità del ricovero e sulla impostazione terapeutica, va effettuato anche sulla scorta di alcuni indispensabili dati anamnestici da raccogliere al momento della osservazione al pronto soccorso. Tutti i lattanti con uno o più dei fattori di rischio elencati in tabella 3 vanno sottoposti ad osservazione intensiva.

---

**Tabella 3: Fattori di rischio**

---

PREMATURITA' (età gestazionale inferiore alle 32 settimane)  
ETA' INFERIORE ALLE 6 SETTIMANE  
CARDIOPATIA CONGENITA  
DISPLASIA POLMONARE  
IMMUNODEFICIENZA  
BASSO LIVELLO SOCIO-ECONOMICO  
FUMO PASSIVO - SMOG

---

La valutazione clinica in pronto soccorso pediatrico prevede il monitoraggio dei

parametri vitali quali: Frequenza Respiratoria (F.R.) e Cardiaca (F.C.); valutazione del grado di idratazione e di perfusione cutanea come indice indiretto della portata cardiaca e della ossigenazione periferica; saturazione periferica dell'emoglobina con metodica transcutanea, (Sat. % O<sub>2</sub>); emocromo. La radiografia standard del torace pur essere effettuata dopo che il paziente abbia raggiunto un soddisfacente equilibrio metabolico e clinico. Infatti è stato suggerito da più autori che la radiografia del torace non vada eseguita routinariamente in un lattante con bronchiolite. Essa va invece effettuata con urgenza in caso di presenza di fattori di rischio come malattie cardiache, displasia polmonare, ecc 12.

Nei casi ad esordio non complicato il radiogramma standard del torace mostra iperinsufflazione toracica con campi polmonari iperdiafani, abbassamento degli emidiaframmi che appaiono svasati, angolo costo frenico più ampio, ombre vascolari ilari allargate con immagini di opacità ilari mono o bilaterali. Il rilievo radiologico di aree di opacità polmonare da addensamento o da atelettasia associato ad una maggiore gravità della bronchiolite e ad una prolungata degenza Ospedaliera.

L'esame obiettivo del lattante con bronchiolite evidenzia, oltre alla tachipnea ed altri segni di distress respiratorio, un pallore o una marezza cutanea dovuta alla vasocostrizione del circolo arteriolare e capillare periferico, e chiusura degli sfinteri precapillari. Esso è espressione di un compenso emodinamico con ridotta perfusione dei settori cutaneo, muscolare e splancnico a favore di apparati più "nobili" (snc-apparato urinario-cuore) o sottoposti a maggiore dispendio energetico e metabolico (muscoli respiratori).

In uno studio condotto su 139 bambini di età inferiore a 13 mesi sono state identificate 6 variabili indipendenti, cliniche e laboratoristiche, correlate più frequentemente alla gravità della bronchiolite. Esse sono: 1) condizioni generali gravemente compromesse; 2) saturazione periferica di O<sub>2</sub>, determinata con ossimetria pulsatile transcutanea, inferiore al 95%; 3) età gestazionale, alla nascita, inferiore alle 34 settimane; 4) frequenza respiratoria uguale o superiore a 70 atti al minuto; 5) presenza di aree atelettasiche alla radiografia standard del torace; 6) età inferiore ai 3 mesi. In questo studio gli Autori sottolineano come la Sat. % O<sub>2</sub> periferica sia il miglior indicatore oggettivo della gravità della malattia, rispecchiando il grado di ossigenazione tessutale 13.

La percentuale di emoglobina che viene saturata dall'ossigeno è in funzione della PO<sub>2</sub>, che indica la pressione parziale di ossigeno disciolta nel sangue arterioso, come rappresentato nella curva di dissociazione dell'emoglobina.

Il contenuto normale di ossigeno nel sangue (temp. 37°C, Ph 7.4), quindi, è dato dalla quota di ossigeno disciolto nel plasma (PO<sub>2</sub>) e da quella legata all'emoglobina secondo l'equazione:

$$O_2 \text{ plasmatico} = 1,34 + (\text{Hb}) \times \text{Saturazione} + (0,0031 \times \text{PO})$$

Cioè ogni grammo di emoglobina pur legare 1,34 ml di O<sub>2</sub> quando completamen-

te saturata, mentre la quota di ossigeno disciolta (PO<sub>2</sub>) è pari a 0,0031 ml di O<sub>2</sub> per dl di sangue per mmHg di PO<sub>2</sub>. Ad una pressione di 100 mmHg la quota di O<sub>2</sub> disciolta nel sangue è irrisoria rispetto alla quota legata all'emoglobina (0,3 ml rispetto a 17 ml di O<sub>2</sub> per dl di sangue con 13 gr di Hb). Da tutto ciò si deriva che la PO<sub>2</sub> non è un indicatore attendibile della ossigenazione tissutale<sup>14</sup>. I fattori che influiscono su quest'ultima sono rappresentati, oltre che dalla concentrazione ematica di emoglobina e dalla sua saturazione in ossigeno, dalla velocità della circolazione ematica a livello tissutale, espressione della portata cardiaca, e dalla richiesta di ossigeno, che pur essere notevolmente aumentata in corso di stress, infezioni acute ed aumento dell'attività muscolare, come si ha in corso di bronchiolite.

La cessione tissutale di ossigeno è normalmente da quattro a cinque volte maggiore del consumo. In condizioni fisiologiche quindi solo il 20-25 % dell'ossigeno trasportato dall'emoglobina viene ceduto ai tessuti permettendo un'adeguata "riserva funzionale" in caso di ipossia.

Tutte le condizioni cliniche preesistenti, che comportano una significativa riduzione della cessione di ossigeno ai tessuti, anche in presenza di una PO<sub>2</sub> normale, rappresentano dei fattori di rischio che possono aggravare il decorso della bronchiolite. E' il caso della anemia, tipica dell'età del lattante e della prematurità; della ipovolemia, tipica della disidratazione in corso di diarrea o di iperventilazione; di ridotta portata cardiaca che si ha nelle cardiopatie congenite, nelle miocardiopatie, nella insufficienza cardiaca congestizia e nello shock; di riduzione del flusso ematico tissutale per vasocostrizione riflessa; di presenza di emoglobine anomale con aumentata affinità per l'ossigeno.

In caso di grave insufficienza respiratoria, (diminuita ventilazione per esaurimento muscolare, alterazione rapporto ventilazione perfusione) in cui la tachipnea non è più in grado di compensare l'acidosi metabolica e l'eccesso di anidride carbonica, l'emogasanalisi (EGA) è indispensabile per monitorare l'ipercapnia ed il deficit di bicarbonati da correggere, non essendo più la sola Sat%O<sub>2</sub> periferica un indice attendibile del compenso respiratorio. Infatti la PCO<sub>2</sub> pur salire fino ad 80 mmHg prima che la saturazione dell'ossigeno cada al di sotto dell'80%. L'emogasanalisi mostrerà, nelle fasi iniziali, una acidosi metabolica compensata dalla iperventilazione con conseguente riduzione della PCO<sub>2</sub> e dei bicarbonati standard, e successivamente, una acidosi respiratoria scompensata (Tabella 4 e 5).

Gli esami ematologici, gli indici di flogosi e gli elettroliti sierici sono nei limiti della normalità nell'80% dei casi. L'emocromo pur dare utili indicazioni sulla presenza di una condizione di anemia che, come visto, pur certamente influenzare negativamente il grado di ossigenazione dei tessuti, già compromesso in corso di bronchiolite.

**Tabella 4 : Valutazione strumentale e di laboratorio**

---

SATURAZIONE PERIFERICA DELL'OSSIGENO ( SAT% O2)  
RADIOGRAMMA DEL TORACE  
EMOGASANALISI  
IDENTIFICAZIONE PATOGENO

---

**Tabella 5 : Indice di gravità'**

---

SATURAZIONE PERIFERICA DI O2 < 95%  
ACIDOSI METABOLICA SCOMPENSATA  
IPERCAPNIA CON PaCO2 > 45 mmHg  
EMATOCRITO INFERIORE A 35%  
(-CONCENTRAZIONE EMOGLOBINICA < 13 G/100ML)

---

#### INDAGINI EZIOLOGICHE:

L'identificazione del Virus Respiratorio Sinciziale, che si ritrova in oltre il 50% delle virosi respiratorie nelle secrezioni naso faringee, si è rivelata utile più a fini epidemiologici che terapeutici.

Infatti, di recente, il comitato sulle malattie infettive dell'Accademia Americana di Pediatria (AAP), anche alla luce dei dati della letteratura, ha rivalutato e ridimensionato le indicazioni alla terapia con Ribavirina in corso di bronchiolite da VRS per la mancanza di una dimostrata efficacia clinica della stessa nel trattamento dei bambini con infezione da VRS 16.

In particolare l'AAP conferma che nei lattanti gravemente ammalati, con o senza ventilazione meccanica, la determinazione dei gas ematici e la risposta del lattante ad altre terapie siano parametri indispensabili per esprimere giudizi clinici sulla opportunità del trattamento con Ribavirina.

L'identificazione del VRS nelle secrezioni pur essere ottenuta con l'isolamento colturale o con determinazione dell'antigene VRS nelle secrezioni nasofaringee effettuata con metodica di immunofluorescenza diretta. Di recente è stato sviluppato un test immunochimico rapido effettuabile sulle secrezioni del tratto respiratorio in 20-30 minuti senza la necessità di sofisticate attrezzature di laboratorio. Tale metodica pur rappresentare un importante strumento per una diagnosi virale rapida e precisa che consenta la prevenzione della trasmissione Ospedaliera dell'infezione da VRS , soprattutto nei presidi Ospedalieri privi di laboratorio adeguatamente attrezzato ed organizzato per la diagnostica virologica.(Tabella 6 e 7)

**Tabella 6 :Eziologia della broncolite**

---

VRS	50%
PARAINFLUENZA 1 E 3	25%
ADENOVIRUS	5%
RHINOVIRUS	5%
INFLUENZA	5%
MYCOPLASMA	5%
CLAMIDIA	2%

---

**Tabella 7 : Diagnosi eziologica**

---

ISOLAMENTO DEL VRS DAL NASOFARINGE  
ISOLAMENTO COLTURALE  
DIAGNOSI SIEROLÒGICA  
TEST RAPIDO.

---

La diagnosi differenziale va posta nei confronti delle patologie che più frequentemente sono causa di dispnea con insufficienza respiratoria nei primi 2 anni di vita (tabella 8). La inalazione di un corpo estraneo richiederà, nel solo sospetto clinico ed anamnestico, la esecuzione di una broncoscopia eseguita in urgenza che sarà diagnostica e terapeutica, permettendo l'asportazione del corpo estraneo. La presenza di un reflusso gastro-esofageo, spesso misconosciuto, è sempre più frequentemente descritto quale causa di dispnea con o senza wheezing e di apnea nel lattante. Una ph metria esofagea prolungata o una cofagogastroscofia saranno in tal caso indicate per la diagnosi differenziale e per instaurare una adeguata terapia patogenetica.

**Tabella 8 : Diagnosi differenziale**

---

INALAZIONE CORPO ESTRANEO  
ASMA BRONCHIALE  
FIBROSI CISTICA  
REFLUSSO GASTRO ESOFAGEO  
POLMONITE DA ASPIRAZIONE  
POLMONITE DA MYCOPLASMA  
DISPLASIA POLMONARE  
GRAVE ACIDOSI METABOLICA

---

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:

1. Smith JJ., Lemen RJ., Taussig LM.- Mechanism of viral-induced lower airway obstruction. *Ped. Infect. Dis. J.* 1987; 6:837-842
2. Toms GL., Scott R. - Respiratory syncytial virus and the infant immune response. *Arch. Dis. Child.* 1987; 62:544-546.
3. Scidenberg J., Masters IB., Hudson I. et al. - Disturbance in respiratory mechanism in infant with bronchiolitis. *Thorax* 1989; 44:660-667
4. Stark JM., Busse WW. - Respiratory virus infection and airway hyperactivity in children. *Ped. Allergy Immunol.* 1991; 2:95-110
5. Young S., O'Keefe P.T., Amott Jea- Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch. Dis. Child.* 1995; 72: 16-21
6. Mulholland E.K., Olinsky A., Shann F.A. - Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990; 335: 1259-61.
7. Harari M., Shann F., Spooner V., Meisner S., Carney M., De Campo J.- Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet* 1991; 338:929-930.
8. Mc Millan J.A., Tristram D.A., Weiner L.B., Higgins A.P., Sandstorm C., Brandon R.,-Prediction of the duration of hospitalization in patient with RSV infection; use of clinical parameters. *Pediatrics* 1988; 81:22-26.
9. Kellner G., Popow-Kraupp J., Kundi M., et al.-Clinical manifestations of respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus and rhinoviruses in hospitalized children. *Acta Ped Scand* 1989 78:390-394
10. Rusconi F., Castagneto M., Gagliardi L., Leo G., Pellegatta A., Porta N., Razon S., Braga M. - Valori di riferimento della frequenza respiratoria nei primi 3 anni di vita. *Pediatrics (ed.it.)* 1994 ; 6:450-455
11. Rakshi K., Couriel J.M.- Management of acute bronchiolitis- *Arch. Dis. Child.* 1994; 71: 463-469
12. Wildin SR., Chonmaitree T., Swiscuck LE., -Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infection. *AJDC* 1988; 142: 43-46.
13. Shaw K. N., Bell L.M., Sherman N.H. - Outpatient Assessment of Infant With Bronchiolitis.- *AJDC* 1991; 45 : 151-155
14. Dudell G., Comish JD., Bartlett RH.-What constitutes adequate Oxygenation? *Pediatrics* 1990; 85:39-41
15. Committee on Infectious Disease AAP- Reassessment of the indication for Ribavirin therapy in Respiratory Syncytial Virus infection. *Pediatrics* 1996; 97:137-140
16. Krilov LR., Lipson SM., Baronne SR., Kaplan MH., Ciamician Z., Harkness S.H.- Evaluation of a rapid diagnostic test for respiratory syncytial virus (RSV); potential for bedside diagnosis. *Pediatrics* 1994; 93:903-906



## LA TERAPIA DELLA BRONCHIOLITE

M. CANCIANI, E.GUGLIA

*IRCCS Istituto per l' Infanzia "Burlo Garofolo"*  
*Servizio di Pronto Soccorso e Primo Accoglimento*

### Introduzione

La bronchiolite è un' infiammazione acuta delle vie aeree inferiori, di solito nei primi due anni di vita, caratterizzata da tosse, dispnea, difficoltà alimentare, in genere con febbre modesta (1).

La malattia è causta da alcuni virus pneumotropi, e in particolare dal virus respiratorio-sinciziale (VRS). Gli agenti infettivi causano un danno epiteliale con necrosi delle cellule di rivestimento, deciliazione, edema e iperemia della sottomucosa. Con il danno epiteliale, si ha anche lesione delle "tight junctions", le giunzioni strette fra le cellule epiteliali, che portano a superficializzazione dei recettori irritativi di natura vagale, i quali possono portare a una broncostrizione vago-mediata (2). La presenza di detriti cellulari, edema e fibrina comporta ostruzione bronchiale, con alterazione della meccanica ventilatoria e del rapporto ventilazione/diffusione. Inoltre si produce aumentata resistenza al flusso e riduzione della compliance dinamica, con aumento del lavoro dei muscoli respiratori (3).

L' alterazione di ventilazione e diffusione porta a ipossigenazione, con tachipnea e aumentato lavoro dei muscoli respiratori, sia maggiori (diaframma e intercostali), sia minori (scaleni, sterno-cleido-mastoidei, addominali) (4).

### Il razionale della terapia

La terapia deve essere orientata a tre obiettivi:

- correzione dell' ipossicmia;
- riduzione dell' iperinflazione;
- miglioramento della forza contrattile dei muscoli respiratori.

L' ipossicmia si può correggere con la somministrazione di ossigeno, mentre gli altri due parametri sono più difficilmente modificati dalla terapia farmacologica.

I punti essenziali del programma terapeutico sono:

-ricovero delle forme moderate e gravi, con controllo di FR, FC, saturazione trancutanea di CO<sub>2</sub> e di O<sub>2</sub>, per poter stabilire la gravità del quadro clinico e seguire nel tempo il paziente. L' idratazione va eseguita per via parenterale o per gavage, mediante sondino naso-gastrico.

-postura: semiprona o semiseduta, per favorire l' escursione del diaframma; frequenti mobilizzazioni per evitare il ristagno di secrezioni bronchiali, responsabili

di iperinflazione, dell'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione e dell'ipossiemia. Le secrezioni vanno mantenute più fluide mediante nebulizzatori ultrasonici di forte potenza, che nebulizzano grandi quantità d'acqua

(da preferire la soluzione semifisiologica, meno broncoreattiva);

-ossigeno va somministrato con tenda o cappa o cannule nasali, la  $FiO_2$  va mantenuta al 30-40%, con l'avvertenza di iniziare sempre con valori bassi e poi eventualmente aumentare, per non deprimere il centro respiratorio. La concentrazione va regolata in base ai valori di  $PO_2$  e  $PCO_2$  (5);

-**terapia farmacologica:** molto dibattuta e controversa. Sono stati proposti via via betastimolanti, teofillina, cortisonici, antibiotici, adrenalina.

.betastimolanti: vengono spesso prescritti, anche se la loro efficacia è dubbia (6), essendo la broncostruzione dovuta più all'edema della mucosa che alla costrizione della muscolatura bronchiale. Troverebbero indicazione nei casi lievi, con wheezing prevalente e familiarità atopica. Il più usato è il salbutamolo, per via aerosolica: 0.15 mg/Kg in 3 ml di soluzione fisiologica mediante nebulizzatore o 2 puff di aerosol pressurizzato con camera distanziatrice, ogni 6-8 ore;

.corticosteroidi: non trovano indicazione (7). Una motivazione al loro uso potrebbe essere la prevenzione dell'ipercattività bronchiale conseguente alla bronchiolite (8);

.teofillina: pur non essendo in genere indicata, continua ad essere prescritta nei casi con broncospasmo prevalente (9);

.adrenalina: è l'ultima entrata nell'armamentario terapeutico ma sembra essere l'unico farmaco veramente efficace. Agirebbe con azione alfa-agonista, vasocostrittore sulle arteriole precapillari, con riduzione dell'edema (10). È stata confrontata con il salbutamolo e con il placebo, risultando più efficace sia sul piano clinico, sia su quello strumentale (11, 12). Entrambe queste esperienze straniere hanno usato l'adrenalina racemica, che è una miscela delle forme levo- e destrogira, delle quali solo la prima è attiva (i dosaggi corrispondenti di L-adrenalina sono stati 0.25 e 1 mg/Kg). La nostra esperienza, anche con dosaggi inferiori a quelli degli studi precedenti, è positiva: 0.1-0.2 mg/Kg in 3 ml di soluzione fisiologica, con nebulizzatore di buona potenza, in grado di far penetrare l'aerosol nelle vie aeree distali;

.antibiotico: va riservato ai casi sostenuti da Clamidia (eosinofilia, reperto del patogeno nelle secrezioni respiratorie), dando la preferenza al macrolide;

.ribavirina: è un antivirale, attivo nei confronti del VRS. L'Accademia Americana di Pediatria ne consiglia l'uso nei pazienti con infezione da VRS ad alto rischio, cioè affetti da cardiopatie, pneumopatie croniche, fibrosi cistica, immunodeficit (13). La somministrazione deve essere continua: un flacone da 6 g per via aerosolica, per 12-18 ore al giorno, per 3-5 giorni. Il costo medio per terapia è di 1.500.000 lire;

.IgG con alti titoli anti VRS sono state somministrate con successo nei neonati sottopeso (prematuro e piccoli per la data) e in pazienti con patologie croniche

polmonari e cardiache e hanno diminuito il numero di infezioni e i giorni di ospedalizzazione e di terapia intensiva ( 14 ).

### Un possibile protocollo

Il nostro comportamento tiene conto della diversa patogenesi della bronchiolite ( fig.1):

- nei casi con epidemiologia suggestiva di infezione (VRS o altri virus pneumotropi), di solito più impegnativi, con difficoltà alimentari e marcato impegno respiratorio, il presidio essenziale è la correzione dell' ipossiemia con O<sub>2</sub> -somministrato mediante cannule nasali nel bambino più grandicello o con tenda o cappa nel più piccolo- dall' idratazione ev. o nasogastrica e dall' adrenalina per via aerosolica al dosaggio di 0.1-0.2 mg/Kg. Se il paziente migliora si continua come sopra, eventualmente ripetendo l' adrenalina a distanza di qualche ora, e proponendo piccoli pasti nelle ore successive. Se il paziente non migliora, si ripete l' adrenalina dopo 20 minuti; in caso di mancata risposta (apnee ricorrenti, coscienza alterata, saturazione di O<sub>2</sub> < 90%, pH<7.2), si passa alla ventilazione assistita e, qualora vi sia forte sospetto di VRS -isolamento, criterio epidemiologico-, si somministra la ribavirina, secondo le dosi già riportate;

-qualora prevalga il wheezing, di solito con quadro clinico lieve, si somministra il salbutamolo (0.15 mg/Kg in 3 ml di soluzione fisiologica mediante nebulizzatore oppure 2 puff con camera distanziatrice, ogni 6-8 ore) e il corticosteroide per os (betametazone, 0.1-0.2 mg/Kg). Se vi è risposta clinica, si proseguirà con il solo salbutamolo, altrimenti si passerà alla terapia delle forme più gravi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Wohl MEB. Bronchiolitis. In: Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, WB Saunders, 1990. 360-70
2. Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. Eur J Ped, 1992, 151, 638-651
3. Lugo RA, Nahata MC. Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. Clin Pharm, 1993, 12,2, 95-116.
4. Carlsen KH, Larsen S, Bjerve O, Leegard J. Acute bronchiolitis: predisposing factors and characterisation of infants at risk. Ped Pulmonol 1987, 3, 153-160
5. Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. Am J Dis Child 1979, 133, 798-802
6. Goodman BT, Chambers TL. Bronchodilators for bronchiolitis? Lancet 1993, May 29. 341 (8857).1380
7. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K et al. Corticosteroids do not affect the

clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Ped Pulmon* 1990, 9, 181-185

8. Gurwitz D, Mindorff C, Levison H. Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1981, 98, 551-555
9. Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G et al. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993, 69, 650-654
10. Chung KF, Rogers DF, Barnes PJ, Evans TW. The role of airway microvascular permeability and plasma exudation in asthma. *Eur Resp J* 1990, 3, 329-337
11. Sanchez I, De Koster J, Powell RE et al. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993, 122, 145-151
12. Nahada MC, Schad PA. Pattern of drug usage in bronchiolitis. *J Clin Pharm Ther* 1994, 19 (2), 117-8
13. Committee on Infectious Diseases. Ribavirin therapy of respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 1987, 79, 475-8
14. Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993, 329, 1524-30.

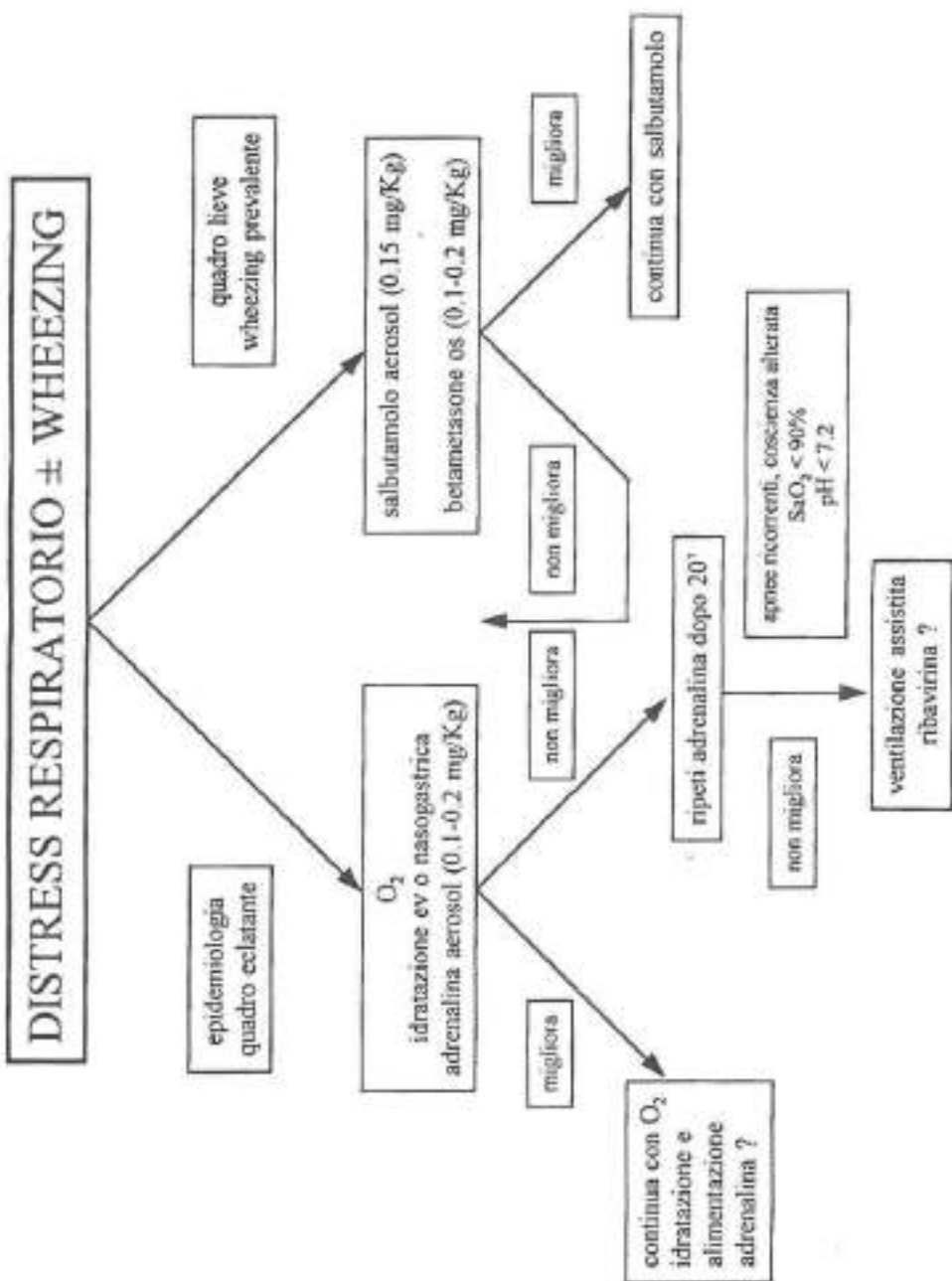


Fig. 1. Algoritmo comportamentale nella bronchiolite

## SIMPOSIO SATELLITE

Presidenti: *Tinti G.*  
*Gaucci A.*  
Moderatore: *Spennati G.*

**Antibiotico terapia ieri ed oggi**

### VECCHI E NUOVI ANTIBIOTICI

G. CARAMIA, E. RUFFINI  
Divisione Pediatria-Neonatalogia  
Azienda Ospedaliera "G. Salesi" Ancona

Lo sviluppo della moderna chemioterapia antimicrobica, dalla scoperta dei sulfamidici e della penicillina negli anni '30 ad oggi, è stato caratterizzato da una progressiva riduzione, nel mondo industrializzato, della mortalità per infezioni: da circa 150 decessi per centomila abitanti prima dell'avvento dei sulfamidici ai circa 4 attuali, metà dei quali dovuti all'infezione tubercolare. Indubbiamente dalla fine degli anni '40 con l'introduzione delle penicilline prima e delle tetracicline e dei macrolidi poi fino agli aminoglicosidi, alle cefalosporine e, più recentemente, dei fluorochinoloni e dei nuovi macrolidi semisintetici l'andamento della lotta dell'uomo alle malattie infettive è stata sempre più favorevole.

L'uso degli antibiotici se ha contribuito da una parte ad un allungamento della vita media, permettendo un controllo pressochè totale delle infezioni, ha comportato tuttavia una modificazione "drammatica" dell'ecosistema batterico ambientale. Dall'epoca in cui prevaleva la patologia dovuta a germi gram positivi si è passati a quella in cui sono prevalse le infezioni da gram negativi con comparsa anche di nuove specie patogene per l'uomo ed alterazioni della chemiosensibilità di numerose specie sia gram positive che negative. Il fenomeno delle resistenze batteriche, nato praticamente con l'antibioticoterapia, inizialmente confinato in ambito ospedaliero ma che negli ultimi anni si è esteso anche a germi che più frequentemente si osservano nella comunità, è stato il principale impulso per la ricerca farmacologica che negli anni ha prodotto molte molecole allo scopo di fronteggiare e cercare di vincere questo fenomeno.

La ricerca farmacologica si è rivolta alla sintesi di antibiotici, come abbiamo visto, sempre più resistenti agli enzimi batterici inattivanti ma anche con una migliore farmacocinetica riguardante in particolare la biodisponibilità, anche per os, l'emivita e la riduzione degli effetti avversi.

Partendo da questi due aspetti importantissimi dello sviluppo della terapia antibiotica nelle pagine seguenti cercheremo di individuare quelle molecole preparate negli ultimi anni sottolineando tutti quelli aspetti che le differenziano dai farmaci già presenti in commercio da vari anni.

Siccome oltre la metà degli antibiotici oggi disponibili è costituita da beta-lattamine per un terzo penicilline e due terzi cefalosporine sembra doveroso iniziare con questa famiglia.

La penicillina introdotta in Italia alla fine degli anni '40 è il capostipite della classe di farmaci a più elevato indice terapeutico nei confronti della maggior parte delle malattie infettive ad eziologia batterica ed è quindi logico che la ricerca si sia impegnata, in particolare dagli anni '60, nello studio di tale molecola.

Negli anni sono stati messi a punto vari analoghi della penicillina dotati di migliori prerogative antimicrobiche, si sono così ottenuti un allargamento dello spettro d'azione ( vedi ampicillina rispetto alla benzilpenicillina ) e/o la resistenza alle beta-lattamasi ( meticillina e isossazol-penicilline ) ma anche con opportune modifiche molecolari migliori attributi farmacocinetici, resistenza all'idrolisi in ambiente acido e grado di assorbimento esterno, rendendo così possibile un maggior impiego della via orale ( es. amoxicillina ). Inoltre negli ultimi anni queste molecole sono state associate agli inibitori delle beta-lattamasi, composti suicidi che inattivano questi enzimi batterici, allo scopo di ripristinare l'originario spettro antibatterico delle penicilline verso quei germi produttori di beta-lattamasi. Queste associazioni sono : amoxicillina+acido clavulanico, ampicillina+sulbactam, ticarcillina+acido clavulanico e piperacillina+tazobactam ( non ancora in commercio ).

Al miglioramento dello spettro d'azione di queste associazioni rispetto alla singola molecola ( tabella 1 ) si contrappone però, nelle formulazioni per os, una aumentata incidenza di turbe gastrointestinali. In tali casi l'acido clavulanico previene l'inattivazione dell'amoxicillina ad opera delle beta-lattamasi prodotte da ceppi di *Bacteroides* sp. e di enterobatteri presenti a livello enterico provocando così una possibile marcata riduzione in termini quantitativi della flora batterica chemiosensibile con conseguente dismicrobismo.

Le cefalosporine dal 1964, anno di commercializzazione della prima molecola, hanno conosciuto uno spettacolare e rapido sviluppo tanto da essere gli antibiotici più prescritti in Italia ( il 40% di tutti gli antibiotici ospedalieri ). I motivi di tale successo sono dovuti all'azione battericida e all'elevato rapporto tra effetto terapeutico ed azione tossica con un minor rischio di sensibilizzazione anche rispetto alla penicillina per la minore formazione di determinanti antigenici stabili.

Nei vari anni sulla molecola cefemica sono state effettuate varie modificazioni allo scopo sia di aumentare la resistenza alle beta-lattamasi batteriche ( cefalosporine di I<sup>a</sup>, II<sup>a</sup>, III<sup>a</sup> e IV<sup>a</sup> generazione ) che migliorare le caratteristiche farmacocinetiche. Inoltre dato che la somministrazione per os, almeno in età pediatrica, è sempre da



preferire rispetto a quella parenterale l'interesse è stato rivolto anche alle molecole attive per tale via di somministrazione.

La necessità, come abbiamo visto in precedenza, di sviluppare composti sempre più attivi nei confronti di specie patogene gram negative ( enterobatteri e *Pseudomonas* sp. ) produttrici di beta-lattamasi ad ampio spettro ( soprattutto di origine plasmidica ), ha portato alla creazione di potenti molecole a somministrazione parenterale come i derivati metoximinici di III<sup>a</sup> generazione ( es. cefotaxime e ceftazidime ) nonché di IV<sup>a</sup> generazione ( cefepime e cefpirome ) quest'ultime in grado di controllare, se non completamente almeno sufficientemente, anche le infezioni in pazienti in terapia intensiva od immunocompromessi, sostenute da germi "difficili". Sono state, inoltre, preparate anche molecole parenterali con lunga emivita il che consente la monosomministrazione giornaliera con maggiore vantaggio sia per quanto riguarda la compliance che il costo. Queste ultime molecole, di II<sup>a</sup> e III<sup>a</sup> generazione, presentano sia una tollerabilità che uno spettro d'azione sovrapponibile a quelle short-acting ( tabella 2 ).

La comodità terapeutica della somministrazione orale ha portato la ricerca chimica, nei vari anni, alla sintesi di varie cefalosporine attive per os; tra queste nuove molecole alcune come il cefuroxime-axetil, il cefixime e il cefibuten sono state già commercializzate mentre altre sono in via di commercializzazione ( cefprozil, cefpodoxime proxetil, il cefetamet pyvoxil ). Infine tra le nuove molecole vi è anche il loracarbef, prototipo di una nuova classe di antibiotici, i carbacefemi, caratterizzati dalla sostituzione di un atomo di S con uno di C.

Rispetto alle cefalosporine orali da anni utilizzate queste nuove molecole presentano: uno spettro d'azione più ampio che comprende anche quei germi gram negativi prima poco sensibili o resistenti ( tabella 3 ); per alcune di esse una lunga emivita che permette la monosomministrazione giornaliera ed infine una minore incidenza di effetti avversi a livello gastrointestinale. Quest'ultima proprietà è presente solo nelle molecole con elevata biodisponibilità mentre appare meno evidente per i profarmaci che avendo un assorbimento < 60% presentano una parte non trascurabile di antibiotico attivo nelle feci con possibilità di disturbi intestinali da dismicrobismo.

Delle beta-lattamine fanno parte anche i carbapenemi che devono il loro successo allo spettro d'azione, il più esteso della classe delle beta-lattamine, all'elevata resistenza all'idrolisi delle beta-lattamasi batteriche, all'azione battericida, alla penetrazione intracellulare e alla presenza dell'effetto post-antibiotico.

Il primo carbapenemico commercializzato è stato l'imipenem ma che essendo inattivato dalle deidropeptidasi renali viene associato alla cilastatina inibitore di tali enzimi. Tale farmaco può presentare come limite all'impiego la comparsa di effetti avversi come le convulsioni in particolare in quei pazienti con concomitanti affezioni neurologiche o con compromissione della funzionalità renale. Per tali motivi all'imipenem è da preferire, soprattutto nei neonati, il meropenem un nuovo

carbapenemico da poco commercializzato, che è stabile all'azione delle deidropeptidasi renali e quindi non necessita di associazione con la cilastatina.

Il meropenem rispetto all'imipenem presenta uno spettro antibatterico praticamente sovrapponibile ma con una maggiore attività nei confronti della *Ps. auriginosa* ed inoltre non presenta gli effetti collaterali convulsivanti pur passando nel liquor.

Una classe antibiotica che è stata oggetto di una vera e propria riscoperta negli ultimi anni è quella dei macrolidi non solo per la presenza di "nuovi" patogeni come le *Chlamydie*, le *Legionelle*, i *Mycoplasmi* e l'*Helicobacter*, oltre al rinnovato pericolo di patogeni gram positivi spesso multiresistenti, ma anche per la sintesi di nuove molecole.

Questi nuovi macrolidi sono rappresentati dalla roxitromicina, claritromicina, diritromicina e fluritromicina ( tutti a 14 atomi di C derivati dall'eritromicina ); dalla azitromicina, capostipite degli azalidi a 15 atomi di C; dalla rokitamicina a 16 atomi di C. Tutte queste molecole sono state potenziate sia nella migliore biodisponibilità orale e nella diffusione tissutale, in particolare nella penetrazione intracellulare soprattutto dei macrofagi e granulociti neutrofili, sia nella sicurezza d'uso, dato che, a differenza dell'eritromicina, non danno praticamente luogo ad interazioni farmacologiche, quali la teofillina, e sono pressochè prive di potenziale epatotossicità. Alcune di esse, inoltre, come la azitromicina, la roxitromicina, la diritromicina e la fluritromicina essendo molecole long-action possono essere somministrate in singolo dosaggio giornaliero ( tabella 4 ).

Per quanto riguarda lo spettro antibatterico l'azitromicina e la claritromicina in associazione al suo metabolita 17-OH claritromicina hanno una maggiore attività su gram negativi in particolare sull'*H. influenzae* rispetto all'eritromicina così come la rokitamicina è attiva anche su quei ceppi eritromicino-resistenti ( tabella 4 ).

Infine un cenno meritano i glicopeptidi che per il loro spettro antibatterico che comprende gli *Stafilococchi* meticillino-resistenti, quelli coagulasi-negativi nonché gli *Enterococchi* sono farmaci "preziosi" nella terapia antibiotica.

Gli unici glicopeptidi in commercio sono la vecchia vancomicina e la più recente teicoplanina. Ciò che differenzia la teicoplanina dalla vancomicina più che lo spettro d'azione sono le proprietà farmacocinetiche come la lunga emivita con possibilità di monosomministrazione, l'assenza di nefrotossicità e del rilascio di istamina che causa la red man syndrom nonché la possibilità di somministrazione in bolo sia e.v. che i.m..

Purtroppo negli ultimi anni sono state segnalate la presenza di resistenze plasmidomediata in alcuni ceppi di *Enterococco* sia verso la vancomicina che la teicoplanina.

Dopo questa sintetica disamina dei principali antibiotici di più recente sintesi appaiono abbastanza chiari i motivi che hanno spinto il pediatra a scegliere queste molecole nell'ambito di una classe o addirittura nuove classi di antibiotici.

Tali motivi sono legati al fatto che si è reso necessario in alcuni casi modificare le linee guida di trattamento delle infezioni pediatriche, per la comparsa di nuovi patogeni o di nuove manifestazioni di vecchie malattie per modificazione della virulenza e/o delle caratteristiche di chemiosensibilità del patogeno in causa senza dimenticare, però, che sono diventate sempre più pressanti le esigenze di un miglioramento dell'accettazione della terapia antibiotica.

Per quanto riguarda il primo punto, a titolo di esempio, possiamo ricordare che nell'ultimo decennio abbiamo assistito ad un notevole incremento di resistenze nelle specie patogene più frequentemente in causa nelle infezioni delle alte e basse vie respiratorie dell'età pediatrica e cioè la *M. catarrhalis*, l'*H. influenzae* per quanto riguarda i gram negativi e lo *S. pneumoniae* e lo *S. pyogenes* per i gram positivi.

Fino a 20 anni fa la *M. catarrhalis* non era considerata un patogeno mentre più tardi è stato visto che rappresentava uno degli agenti più comuni delle infezioni respiratorie ed inoltre tutti i ceppi producono beta-lattamsi e quindi sono resistenti all'ampicillina con percentuali che oscillano tra il 65 e l'85%.

Per quanto concerne l'*H. influenzae* possiamo constatare che la produzione di beta-lattamasi ha raggiunto una incidenza del 35% anche se in Italia tale percentuale è più bassa non superando il 20% mentre sono segnalati sempre più spesso ceppi di emofili resistenti all'eritromicina e al cotrimoxazolo. Fortunatamente le cefalosporine orali di III<sup>a</sup> generazione (ad es. cefixime, cefibuten, cefetamet-pyvoxil e cefpodoximeproxetil) e le penicilline protette (es. amoxicillina-acido clavulanico) sono pienamente attive nei confronti di tali stipiti e queste specie batteriche mantengono una elevata sensibilità per svariati antibiotici con percentuali di resistenza comprese tra 1 e 5% ad esempio per cefaclor, cefprozil, azitromicina e claritromicina (tabella 5).

L'emergenza di resistenze alla penicillina in stipiti di pneumococco di isolamento ospedaliero si sta rilevando un problema tutt'altro che semplice. Generalmente il 15-25% dei ceppi isolati in alcuni paesi industrializzati come ad esempio USA, Francia e Spagna hanno una resistenza intermedia o completa alla penicillina dovuta ad una alterazione delle PBP (penicillin binding proteins). Anche altre beta-lattamine si dimostrano meno attive su questi ceppi. Al contrario le cefalosporine di III<sup>a</sup> generazione sembrano mantenere una sufficiente attività anche se purtroppo sono stati isolati ceppi di pneumococco con ulteriori alterazioni delle PBP tali da renderli resistenti anche alle beta-lattamine a largo spettro. Le possibilità terapeutiche per questi ceppi sono estremamente limitate e in alcune infezioni come le meningiti molto spesso si ricorre ad associazioni che comprendono la vancomicina.

Per fortuna in Italia tale fenomeno sembra, per il momento, ancora assente ed infatti le percentuali di resistenza sono inferiori al 5% (0.5-2.5%).

Infine lo *S. beta* emolitico di gruppo A si sta dimostrando in un certo numero di casi tollerante alla penicillina, e non è infrequente ritrovare nelle casistiche cliniche una percentuale di fallimento del 20% a terapie non solo con penicillina orale o

parenterale, in particolare la benzilpenicillina, ma anche alla eritromicina. Ciò può essere in parte dovuto oltre che alla penicillino-tolleranza dello *S. pyogenes* anche alla contemporanea colonizzazione di patogeni penicillino-resistenti come *S. aureus*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, nonché anaerobi beta-lattamasi produttori. Quindi è intuibile che trattamenti con cefalosporine o penicilline protette possono comportare una percentuale di eradicazione del 5-20% superiore a quella della penicillina e dell'eritromicina. Infatti anche i nuovi macrolidi come l'azitromicina, claritromicina e diritromicina si dimostrano attivi nei confronti di questa specie batterica.

Infine la necessità di migliorare l'accettazione della terapia antibiotica da parte dei pazienti ha portato alla sintesi di nuove molecole con una migliore biodisponibilità orale (in modo tale che si possa sempre più spesso utilizzare tale via), con una più lunga emivita (il che permette come più volte ricordato la monosomministrazione) e con minori effetti collaterali.

In conclusione, se da un lato non possiamo certamente ignorare il progressivo incremento delle resistenze batteriche sia in specie gram negative che gram positive, dall'altro dobbiamo constatare che tale fenomeno, nella sua espressione più grave e pericolosa, è almeno per ora prevalentemente confinato alle infezioni nosocomiali e/o in speciali popolazioni di pazienti. Quindi attualmente possiamo ancora contare, non solo, su antibiotici attivi per il trattamento di numerose infezioni sia nosocomiali che extra-ospedaliere ma anche su farmaci antibatterici che hanno migliorato sensibilmente la compliance terapeutica.

Chiaramente non tutti gli antibiotici finora usati sono "obsoleti", basti ricordare la benzatil-penicillina, la netilmicina, la tobramicina, le cefalosporine di I e II<sup>a</sup> generazione. Fra queste ultime è importante rilevare la nostra positiva esperienza con cefaclor, cefalosporina orale di II<sup>a</sup> generazione, che ci porta a confermare la fiducia di cui questa molecola gode nel mondo, dove tuttora occupa la prima posizione quale cefalosporina più usata. La già favorevole alta compliance di cefaclor, legata sicuramente alle caratteristiche organolettiche che lo rendono bene accetto al piccolo paziente, è stata di recente migliorata con la possibilità della doppia somministrazione, anche in pediatria. Questa rilettura degli schemi posologici di antibiotici tradizionali, basata sulla lunga esperienza clinica e su altri fattori di valutazione, è indicativa del continuo evolversi del confronto fra vecchi e nuovi antibiotici.

Sicuramente contiamo sulla possibilità di realizzare nuove molecole innovative e tali da garantire il mantenimento di una elevata attività antimicrobica, nonostante le straordinarie capacità adattative dei batteri che fanno preconizzare a vari Autori la possibile insorgenza di era cosiddetta "post-antibiotica".

TABELLA 1. Confronto dell'attività antibatterica dell'amoxicillina e dell'associazione amoxicillina+acido clavulanico verso alcuni patogeni frequenti in età pediatrica

	Amoxicillina (MIC90)	Amoxicillina+acido clavulanico (MIC90)
<i>S. aureus</i> *	250	1.0
<i>S. pyogenes</i>	0.12	0.10
<i>S. pneumoniae</i> **	0.12	0.06
<i>H. influenzae</i> ***	64	0.5
<i>M. catarrhalis</i> ***	16	0.25
<i>E. coli</i>	512	8.0
<i>P. mirabilis</i>	512	4.0

\*meticillino-sensibile; \*\*penicillino-sensibile; \*\*\*beta-lattamasi produttore

TABELLA 2. Spettro antibatterico in vitro delle cefalosporine parenterali long-acting comparato con alcune molecole short-actin

	Cefuroxime	Cefotetan	Cefonicid	Cefpiramide	Cefotaxime	Ceftriaxone	Cefodizime
Stafilococchi*	+++	+/-	+++	+++	++	++	+/-
<i>S. pyogenes</i>	+++	+++	+++	+++	++++	++++	++++
<i>E. coli</i>	+++	++++	+++	++	++++	++++	++++
<i>K. pneumoniae</i>	+++	+++	++	++	++++	++++	++++
<i>P. mirabilis</i>	+++	+++	+++	++	++++	++++	++++
<i>H. influenzae</i>	++++	+++	+++	++++	++++	++++	++++
<i>Bacteroides</i>		++					++

\*meticillino-sensibile

TABELLA 3. Confronto dell'attività antibatterica delle vecchie e nuove cefalosporine orali

	Cefalexina	Cefaclor Loracarbef Cefprozil Cefuroxime a.	Cefixime	Cefibuten	Cefesamop.	Cefpodoxime p.
E. coli	+/-	++	+++	+++	+++	+++
K. pneumoniae	+/-	++	+++	+++	+++	+++
M. catarrhalis	++	+++	+++	+++	+++	+++
H. influenzae	+/-	+++*	+++	+++	+++	+++
S. aureus**	++	+/+++***				++
S. pneumoniae	+++	+++	+++	+++	+++	+++

\*Loracarbef,cefprozil e cefuroxime maggiore attività; \*\*meticillino-sensibile; \*\*\*cefuroxime maggiore attività

**TABELLA 4. Caratteristiche antibatteriche e farmacocinetiche dei nuovi macrolidi rispetto all'eritromicina**

	Attività antibatterica	Caratteristiche farmacocinetiche
<b>Macrolidi a 14 atomi</b>		
Roxitromicina	comparabile ( <i>M. avium</i> , <i>T. gondii</i> )	emivita 12 h picco sierico elevato
Claritromicina	>gram +, <i>Legionella</i> , Emofili (14OH- claritromicina)	livello plasmatico elevato
Diritromicina	comparabile	emivita >20 h conc. tissutali elevati
Fluritromicina	comparabile	emivita 8 h conc. tissutali elevate
<b>Macrolidi a 15 atomi</b>		
Azitromicina	> <i>H. influenzae</i> , <i>M. avium</i> <i>T. gondii</i> , <i>Borrelia burg.</i>	emivita 11-14 h conc. tissutali elevate
<b>Macrolidi a 16 atomi</b>		
Miocamicina	> <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> gram+ eritromicino-resistenti	conc. tissutali elevate
Rokitamicina	> <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> gram + eritromicino-resistenti <i>H. influenzae</i>	conc. sieriche elevate



TABELLA 5. Attività antibatterica di alcuni nuovi e vecchi antibiotici verso l'*H. influenzae* e la *M. catarrhalis* produttori di beta-lattamasi

	H. influenzae	M. catarrhalis
Amoxicillina	-	-
Amoxicillina+acido clavulanico	+++	+++
Cefaclor	+++	+++
Cefixime	+++	+++
Ceftibuten	+++	+++
Cefpodoxime p.	+++	+++
Cefetamet p.	+++	+++
Eritromicina	+/-	++
Claritromicina	++	+++
Azitromicina	+++	+++

Attività antibatterica: +++ >90%; ++ 70-89%; + 50-69%; +/- <50%; - resistente

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antibiotic era. *Science* 1992, 257: 1050-55.
2. Demain AL, Solomon NA (Eds). Antibiotics containing the betalactam structure I & II. Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, Germany 1983.
3. Doern GV. Resistance among problem respiratory pathogens in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14: 420-23.
4. Donowitz GR, Mandell GL. Cephalosporins. In "Principles and Practice of infectious diseases. 3rd Ed. Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennet JE Eds. pp. 246-57. Churchill Livingstone, New York, NY, USA 1990.
5. Esposito AL. Adverse drug reactions: a review of the problem in paediatric outpatients. *R Soc Med Ser Ltd* 1992, 83-90.
6. Goldstein SL, Kaplan SL, Feigin RD. Aggiornamento sulle penicilline. *Ped Rev* 1995, 5: 179-86.
7. Guay DRP. Macrolide antibiotics in pediatric infectious diseases. *Drug* 1996, 51: 515-36.
9. Jones R, Barry A, Thomsberry C. In-vitro studies of meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1989, 24: 9-29.
10. Klein JO. Antimicrobial therapy issues facing pediatricians. *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14: 415-19.
11. Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med* 1995, 25: 390-403.
12. Preston DA. Global surveillance of bacterial susceptibility to cefaclor: 1988-1990. *Clin Therapeutics* 1993, 15: 88-96.
13. Rolison GN. Evolution of beta-lactamase inhibitors. *Surg Gynecol Obstet* 1991, 172 (Suppl.): 11-16.
14. Rolison GN. A review of the microbiology of amoxicillin/clavulanic acid over the 15 year period 1978-1993. *J Chether* 1994, 5: 283-318.
15. Russo G, Mazzei T, Varaldo PE, et al. Aspetti microbiologici e farmacologici clinici del cefaclor e di una nuova preparazione farmaceutica: il cefaclor a rilascio modificato. *Le infezioni in Medicina* 1996, Suppl. 1.
16. Schito GC, Pesce A, Debbia EA. Stability to widespread beta-lactamases: a prerequisite for the antibacterial activity of beta-lactam drugs. *Drugs* 1993, 47: 1-9.

## FARMACOCINETICA DELLE BETALATTAMINE

A NOVELLI

*Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica,  
Università degli studi di Firenze*

Gli antibiotici betalattamici costituiscono la classe di farmaci a più elevato indice terapeutico utilizzabile nei confronti della maggior parte delle infezioni ad etiologia batterica. Si tratta di oltre un centinaio di molecole entrate nell'uso clinico a partire dagli anni '50 e caratterizzate da una comune struttura chimica fondamentale per l'attività biologica (anello azetidionico betalattamico) in grado di acilare selettivamente alcune proteine specifiche di membrana deputate alla regolazione della sintesi della parete batterica. Le betalattamine sono molecole lipofobe o pochissimo liposolubili, caratterizzate da un pKa tale che a pH fisiologico risultano in gran parte ionizzate, inoltre hanno dimensioni relativamente limitate, con un peso molecolare non superiore ai 550 dalton.

Uno degli aspetti cinetici principali di questa classe di antibiotici è costituito dalla loro biodisponibilità in funzione della via di somministrazione. La maggior parte delle betalattamine non sono dotate di assorbimento gastroenterico tale da sostenere una biodisponibilità sufficiente a garantire il successo terapeutico mediante la via di somministrazione orale. Costituiscono eccezione alcune molecole che, per le loro caratteristiche fisico-chimiche, riescono a permeare la membrana degli enterociti passando dal lume intestinale al sangue in quantità sufficiente ad esplicare un effetto sistemico. Pertanto, le modificazioni chimiche apportate in particolare negli ultimi venti anni sia ai derivati tiazolidinici che diidrotiazinici sono state dettate non soltanto dalla necessità di mantenere od addirittura ampliare lo spettro di azione antimicrobica, ma anche dalla opportunità di rimediare ai difetti negli aspetti farmacocinetici che ne limitano l'impiego per via orale. Uno dei principali obiettivi perseguiti è rappresentato dal raggiungimento di una sufficiente resistenza all'idrolisi in ambiente acido unitamente ad un elevato grado di assorbimento esterno, due prerogative presenti tra gli attributi farmacocinetici essenziali di un farmaco antimicrobico ideale, unitamente alla buona diffusione extravascolare, ad un basso legame farmaco-proteico ed a una cinetica di eliminazione lineare entro ampi limiti di dose; con una semivita di almeno 3 ore nel compartimento periferico ed una scarsa metabolizzazione (comunque inferiore al 10%).

Indubbiamente l'interesse del medico per gli antibiotici orali in genere ed in particolare per quelli impiegati in campo pediatrico, nonché l'elevato numero di molecole dotate di assorbimento esterno, testimoniano l'importanza di tale via di

somministrazione, la più fisiologica e conveniente di tutti i punti di vista e giustificano l'impegno della ricerca farmaceutica in questo settore. Fino ad oggi sono state sviluppate nel mondo 41 betalattamine penamiche e 76 cefemiche, per uso parenterale od orale.

In alcuni casi le particolari caratteristiche fisico-chimiche (forma e dimensione della molecola, solubilità nell'ambiente gastrointestinale, grado di ionizzazione e coefficiente di ripartizione nei lipidi) eventualmente anche in associazione a meccanismi di trasporto attivo permettono l'impiego della via orale ed a titolo di esempio possiamo ricordare la amoxicillina e l'acido clavulanico tra i derivati penamici tipici ed atipici e la cefalexina, il cefacloro ed il cefbuten tra le molecole cefemiche rispettivamente di prima, seconda e terza generazione.

In altri casi si è ricorsi alla costruzione di profarmaci orali che possano liberare con sufficiente rapidità il principio attivo a livello dell'enterocita od immediatamente dopo, nel sangue. I derivati più studiati sono stati gli esteri in funzione anche della distribuzione ubiquitaria e molteplicità delle esterasi nell'organismo e tra questi i derivati alchilici od arilici come ad esempio i penamici pivampicillina, bacampicillina e talampicillina e soprattutto i cefemici acetil-cefuroxima, pivoxil-cefetamet e proxetil-cefpodoxima. In tutti questi derivati la biodisponibilità orale è più o meno notevolmente aumentata tuttavia non si raggiunge quasi mai un assorbimento pressoché completo come è invece osservabile con alcuni composti dotati di biodisponibilità intrinseca e ciò può comportare due aspetti negativi e cioè da un lato una possibile ridotta efficacia dovuta alla presenza di livelli insufficienti di antibiotico nella sede di infezione e dall'altro un possibile rischio di dismicrobismo intestinale legato alla azione del composto attivo sulla flora microbica enterica.

Una delle direttive che hanno guidato la sintesi di nuove molecole betalattamiche ha avuto per obiettivo il prolungamento della semivita di eliminazione in modo da ridurre il numero delle somministrazioni quotidiane anche allo scopo di migliorare l'accettazione del trattamento da parte dei pazienti. Nell'ambito dei derivati penamici tipici od atipici tale tentativo non ha comportato in definitiva risultati concreti dato che l'unica molecola con semivita superiore alle due ore è rappresentata dalla temocillina, al contrario tra le molecole cefemiche abbiamo almeno quattro esempi di farmaci con semivita ematica superiore alle tre ore, tutti somministrabili soltanto per via parenterale (cefotetan, cefonicid, cefodizima e ceftriaxone). Tuttavia è opportuno ricordare che le betalattamine sono antibiotici caratterizzati da una efficacia tempo-dipendente, devono cioè mantenere nella sede di infezione concentrazioni superiori alla minima inibente (MIC) per il patogeno responsabile per un tempo sufficientemente lungo (generalmente non inferiore alla metà dell'intervallo tra le dosi) al fine di garantire il successo terapeutico. Pertanto la corretta posologia per questa classe di antibiotici, salvo alcune eccezioni relative alle cefalosporine a lunga semivita, dovrebbe prevedere almeno due somministrazioni nell'arco delle 24 ore.

Del resto è ormai riconosciuto che l'accettazione di una antibiotico-terapia orale da parte del paziente è generalmente elevata sia per la monosomministrazione giornaliera che per posologie refratte ogni 12 ore, riducendosi invece drasticamente per trattamenti che prevedano tre o quattro somministrazioni al dì.

Le betalattamine non vanno incontro a fenomeni di deposito tissutale e sono generalmente poco biotrasformate. Fanno eccezione la fenossimetilpenicillina o penicillina V che è metabolizzata per oltre un terzo della dose somministrata con formazione facilitata di acido penicilloico ed alcune cefalosporine (cefalotina, cefapirina, cefacetrile e cefotaxima) che vanno incontro a deacetilazione con perdita dell'attività antimicrobica, ad esclusione del cefotaxima il cui derivato deacetilato (desacetilcefotaxima o ceftizoxima) mantiene invece la piena attività antimicrobica.

Il rene rappresenta l'emuntorio principale nel processo di eliminazione delle betalattamine. I derivati penamici, penemici, clavamici e monobattamici possono essere ulteriormente distinti in due gruppi in funzione di una prevalente eliminazione renale sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare o per la presenza di una quota parte di eliminazione biliare, in genere non superiore al 10%. Per la maggior parte dei derivati cefemici la via di eliminazione è la renale, ad esclusione di cefoperazone e ceftriaxone che presentano una rilevante escrezione biliare.

Negli ultimi anni si è progressivamente affermato in campo ospedaliero l'impiego della cosiddetta "terapia sequenziale", caratterizzata dalla somministrazione di un antibiotico inizialmente per via endovenosa, seguita dopo un breve periodo di tempo dalla via orale.

Tale possibilità rappresenta un aspetto terapeutico interessante e vantaggioso sia in termini di farmacoeconomia che di accettabilità da parte del paziente dato che in genere la terapia viene effettuata per via endovenosa soltanto per le prime 48-72 ore, dopodiché è continuata per via orale e, se non sussistono altre problematiche, il paziente può essere rapidamente dimesso e seguito ambulatorialmente.

Tale approccio terapeutico è comunque ipotizzabile soltanto nel caso in cui l'efficacia del chemioterapico antimicrobico prescelto sia mantenuta con entrambe le vie di somministrazione e richiede quindi una serie di prerogative farmacologiche essenziali riscontrabili in pratica soltanto in alcune classi di antibiotici come ad esempio le betalattamine ed i fluorochinoloni. Dal punto di vista cinetico è infatti indispensabile che l'antibiotico assunto oralmente abbia una biodisponibilità pressoché completa, non vada incontro a fenomeni di metabolizzazione epatica tali da ridurre consistentemente sin dall'inizio la quota parte di farmaco attivo (effetto di primo passaggio) e dimostri una diffusione concentrazione-indipendente nel compartimento extravascolare in modo da garantire dopo la somministrazione orale il raggiungimento di elevati livelli ematici e tissutali, simili a quelli osservati con la via parenterale. Il farmaco non deve inoltre provocare un dismicrobismo così marcato da comportare una aumentata incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali.

In conclusione possiamo affermare che le prerogative farmacocinetiche delle betalattamine dimostrano che si tratta di molecole caratterizzate da una ottima biodisponibilità in funzione della via di somministrazione elettiva, con un volume di distribuzione legato alle caratteristiche di idrosolubilità della classe che sfiora comunque l'acqua intracellulare, una scarsa biotrasformazione ed una prevalente eliminazione renale. Tali antibiotici possono inoltre rappresentare un valido modello per l'impiego della terapia sequenziale sia nell'adulto che nel paziente pediatrico. Nella finalizzazione chemioterapica si tratta quindi di farmaci antimicrobici quasi sempre in grado di raggiungere, in funzione della posologia, le più frequenti sedi di infezione mantenendo per un tempo sufficientemente lungo concentrazioni adeguate ad esplicare la notevole efficacia terapeutica che li caratterizza.

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Backhouse R., Shakespeare A. and Gutton J., Economic evaluation of alternative antibiotic regimens in the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Brit J Med Econom* 8; 11-25, 1995.
2. Benet L.Z., Kroetz D.L. Scheiner L.B., Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In "The pharmacological basis of therapeutics" Goodman & Gilman's Ninth Ed., pp. 3-28, McGraw-Hill, 1996.
3. Cunha B.A., The antibiotic treatment of community-acquired, atypical, and nosocomial pneumonias. *Med. Clin. North Am* 79:581-597, 1995.
4. Legget J., Fantin B., Ebert S. et al., Comparative antibiotic dose-effect relation at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. *J. Infect Dis* 159:281-292, 1989.
5. Mandell G.L., Petri W.A., Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins and other beta-lactam antibiotics. In "The pharmacological basis of therapeutics" Goodman & Gilman's, Ninth Ed., pp. 1073-1101, McGraw-Hill, 1996.

## CONSIDERAZIONI SULLA TERAPIA SEQUENZIALE IN PEDIATRIA

PAVESIO DARIO

*Primario Divisione A*

*Ospedale Infantile Regina Margherita (Torino)*

La scelta della via di somministrazione della terapia antibiotica è collegata alle abitudini e condizioni professionali tipiche del medico che le attua. Sul piano generale possiamo affermare che in Europa ed in Italia in particolare vi è un uso sicuramente non apprezzabile della terapia antibiotica intramuscolare mentre negli Stati Uniti la via preferenziale è quella orale salvo le condizioni di necessità che si realizzano negli ospedali, dove prevale la via endovenosa.

Certamente anche da noi la somministrazione endovenosa è frequente in ospedale mentre come detto la via i.m. o per os è impiegata in terapia extraospedaliera in modo massivo. I medici statunitensi da sempre impegnati per professionalità e necessità economiche in una attenta valutazione dei problemi assistenziali, hanno praticato sovente il passaggio da una terapia antibiotica inizialmente endovenosa a quella orale, ma in modo del tutto empirico e su esperienze personali non controllate mantenendo fondamentalmente l'idea che questa procedura fosse meno efficace di una delle due forme di somministrazione correttamente scelta ed applicata.

Per questo motivo fino a circa 10 anni fa non sono comparsi in letteratura lavori convincenti su questo argomento. Negli ultimi dieci anni, il notevole aumento delle spese per la salute ha costretto i medici "ospedalieri" ad uno sforzo notevole inteso alla abbreviazione della degenza e quindi, fra le altre cose, ad una terapia sequenziale I.V. - per OS.

Questa procedura di stepdown dell'endovenoso all'orale si è collocata con autorevolezza nelle diverse valutazioni del rapporto costo/beneficio comuni in farmacoeconomia.

Vi sono sostanzialmente quattro tipi di analisi farmacoeconomiche:

- minimizzazione dei costi
- costo/efficacia
- costo/beneficio
- costo/utilità

L'analisi della minimizzazione dei costi è la più semplice ed attuale, quindi più comunemente eseguita, e valuta tra due procedure con risultati sovrapponibili quale ha minor costo.

Tale ad esempio è l'impiego del cefactor rispetto alle più costose cefalosporine



di terza generazione nel trattamento delle infezioni batteriche delle alte vie aeree.

Le analisi costo/beneficio misurano il beneficio economico ottenibile con le diverse procedure, a parità di risultato: ad esempio accorciamento della degenza ospedaliera. Le analisi costo/utilità e costo/efficacia sono molto più complesse per la definizione stessa dei termini impiegati. Semplificando al massimo, l'efficacia può essere ad esempio il numero di anni di vita guadagnati, ma la utilità comprende anche una valutazione della qualità della vita stessa, diversa da paese a paese, professione del malato eccetera.

In termini pratici le autorità governative si preoccupano delle spese sanitarie sopravvalutando l'entità della spesa per i farmaci, ma questa esagerata attenzione può forse aiutarci ad impiegare più correttamente le risorse disponibili.

Limitando il nostro interesse alla terapia antibiotica cerchiamo di analizzare i vantaggi del passaggio alla terapia antimicrobica orale.

### **Fattori che favoriscono il passaggio alla terapia orale**

In ospedale l'uso dell'antibiotico, anche secondo studi recenti, è quasi sempre diviso in tre momenti distinti:

1) antibiotico della "paura", cioè quello prescritto all'inizio, quasi sempre in modo empirico, in genere a largo spettro oppure a spettro mirato secondo l'antibiogramma mentale di ogni medico. Questo avviene in genere per le prime 24-48 ore.

2) antibiotico razionale, deciso sulla base della sicurezza diagnostica acquisita con l'osservazione clinica e gli esami necessari, sempre mirata all'eziologia, quindi "giusta" sotto tutti gli aspetti, anche quello economico. Tale terapia è sovente endovenosa.

3) continuazione della terapia a domicilio, mantenendo la stessa via di somministrazione, o semplificandola, passando quindi alla terapia orale.

E' chiaro che il costo di una terapia endovenosa a domicilio è esorbitante, all'incirca sulle 240.000 lire rispetto alle circa 40.000 di una terapia per os. in dollari: 150-30).

Naturalmente oltre a questo, la terapia orale a domicilio ha anche altri vantaggi. Ricordo brevemente i fattori di costi nella terapia antibiotica:

### **Tabella n° 1**

Fattori di costo nella terapia antibiotica.

- |                              |  |
|------------------------------|--|
| 1) Costo di acquisizione     | 4) Costo di monitoraggio                         |
| 2) Costo di preparazione     | 5) Costi per gli eventuali effetti collaterali   |
| 3) Costo di somministrazione | 6) Costi per un eventuale insuccesso terapeutico |

Nel passaggio E.V. - terapia per OS, può cambiare a favore di quest'ultima il

costo di acquisizione, senz'altro si riduce quello di preparazione e somministrazione può modificarsi la necessità di monitoraggio, possono cambiare in un senso o nell'altro gli effetti collaterali ed il successo terapeutico.

Si può in linea generale affermare che a favore della terapia orale agiscono anche altri fattori, come la non necessità di apparati speciali per l'uso endovenoso, la più facile mobilitazione del paziente, o, in pediatria, la liberazione del piccolo bambino dalle posizioni obbligate, ed eventualmente in certe condizioni la riduzione del sovraccarico di fluidi.

Contro la somministrazione orale può agire la incertezza della biodisponibilità, le minori concentrazioni di picco, la riduzione della compliance.

E' quindi necessario immettere nel discorso qualche elemento di farmacocinetica, o meglio di farmacodinamica in terapia antibiotica.

### **Basi farmacologiche della terapia sequenziale**

Le basi scientifiche della terapia sequenziale sono fondamentalmente tre:

- 1) la farmacodinamica dell'azione antibiotica
- 2) la disponibilità di buoni antibiotici orali a prezzo contenuto
- 3) ricerche, per ora non sufficienti, sulla reale efficacia della procedura.

### **Farmacodinamica**

Per molto tempo alcuni ricercatori hanno sostenuto, a proposito di betalattamici, che concentrazioni ematiche molto alte costituivano una migliore possibilità di successo terapeutico.

Le ricerche degli ultimi dieci anni hanno invece dimostrato che non è necessario raggiungere concentrazioni ematiche 4-8 volte la MIC per avere buoni risultati e che in effetti ci si può accontentare di raggiungere un livello pari alla MIC o appena superiore.

L'elemento più importante è il tempo durante il quale questa concentrazione è mantenuta. Il "time over MIC" è il fondamento dell'azione farmacodinamica dei betalattamici e deve essere il più lungo possibile. Si ritiene, sulla base di numerose indagini chimiche, che il tempo sopra la MIC debba essere superiore al 50% dell'intervallo tra le dosi, e in effetti i migliori risultati si ottengono quando la concentrazione dell'antibiotico oltre la MIC è praticamente continua.

La dibattuta questione che contrappone la somministrazione dei betalattamici a bolo o in infusione continua, ha visto lentamente prevalere quest'ultima, anche se una effettiva metanalisi del problema ad oggi non sarebbe possibile per lo scarso numero di lavori pubblicati.

E' quindi auspicabile una migliore conoscenza del problema tramite trials clinici validi, basati sicuramente su due considerazioni fondamentali per la terapia orale: che l'antibiotico abbia un buon assorbimento ed una emivita sufficientemente

lunga.

In contrasto con quanto finora detto per i betalattamici, per gli aminoglicosidi ed i chinolonici, farmaci che possiamo considerare come veri battericidi, la procedura deve essere diversa, in quanto l'uccisione dei germi sensibili a questi agenti è dose dipendente, in quanto il loro assorbimento da parte dei microbi è intermittente.

Si è ormai consolidata la somministrazione degli aminoglicosidi in monodose giornaliera e la disponibilità di chinoloni molto ben assorbiti provvede ad un'eccellente copertura delle infezioni da gram-negativi, qualunque sia la via di somministrazione scelta. Continuando la nostra valutazione, poiché la via endovenosa non pone dubbi sulla percentuale biodisponibile, è opportuno valutare questa variabile in alcuni antibiotici orali, ricordando anche la loro attività su alcuni comuni patogeni (Tabella n. 1). La lettura della tabella introduce la necessità di una valutazione comparativa di "tutti" gli antibiotici, cosa evidentemente impossibile in questa sede. Ricordando anche di non aver fatto alcun cenno ai macrolidi, classe di farmaci con notevoli possibilità anche in questo campo, introduco quindi una tabella interamente tratta dal lavoro di Thomas J. Louie, per esemplificare le possibili sequenze terapeutiche utilizzabili in terapia sequenziale (Tabella n. 2).

Come si vede, è possibile che ogni studioso critichi questa tabella ed utilizzi caso per caso altre sequenze, ricordando di osservare e considerare con attenzione anche i punti 2 e 3 delle basi teoriche prima stabilite.

Nel nostro reparto abbiamo esperienza di alcune di queste sequenze:

Ceftriaxone	Cefaclor
Ceftriaxone	Ceftibuten
Claritromicina	Claritromicina
Claritromicina	Aziromicina

Appare significativo che nessuna di queste compaia nel lavoro di Louie, a dimostrazione che mancano e vanno ricercati consensi motivati nella letteratura mondiale.

Concludo quindi con alcune considerazioni che non vogliono chiudere ma aprire un dibattito che spero vivace oggi e nei prossimi anni.

E' certo che molti medici sull'esempio americano abbiano bisogno di ridurre ancora le degenze ospedaliere, e che questo comportamento costringa inevitabilmente a continuare delle terapie a domicilio. Le terapie a domicilio, nel caso degli antibiotici sono semplificate e meno costose qualora si scelga la via orale. Molte classi di antibiotici si prestano al passaggio da una terapia endovenosa ad una orale, anche se in Italia in effetti molte terapie ospedaliere sono ancora per i.m.

E' possibile che il medico desideri restare "nella classe" di antibiotico usato, anche se lo spettro di azione potrebbe consentire lo sconfinamento in altre classi. E' infine indispensabile una stretta collaborazione con i farmacisti ospedalieri e non, e che

la dimissione dall'ospedale fornisce elementi precisi di giudizio al paziente ed al medico curante.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Drusano G.L. (1991). Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combinations. *Scand. J. Infect Dis. (suppl. 74)*; 218-34
- 2 Schentag J.J. (1991). Correlation of pharmacokinetic parameters to efficacy of antibiotics: relationships between serum concentrations, MIC values and bacterial eradication in patients with Gram-negative pneumonia. *Scand. J. Infect Dis. (suppl. 74)*; 218-34
- 3 Gerber A.U., Craig W.A., Brugger H.P., Feller C., Vastola A.P., Brandel J. (1983). Impact of dosing intervals in the activity of gentamicin and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa* in granulocytopenic mice. *J Infect Dis.* 147; 910-7
- 4 Gilbert D.N. (1991). Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 35; 399-405
- 5 Prins J.M., Buller H.R., Kuijper E.J., Range R.A., Speelman R. (1993). Once versus thrice daily gentamicin in patients with septic infections. *Lancet* 341; 345-9
- 6 Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H. eds. (1983). *The New Macrolides, Azalides and Streptogramins; Pharmacology and Clinical Applications*. New York, Marcel Dekker
- 7 Neu H.C. ed. (1989). Ciprofloxacin: major advances in intravenous and oral quinolone therapy: proceedings of a symposium. *Am. J. Med.*; 87 (5A)
- 8 Paladino J.A., Sperry A.L., Backers J.M., et al. (1991). Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am. J. Med.* 91; 462-70
- 9 Frighetto L., Nickoloff D., Martinusen S.M., Mandani F.S., Jewesson P.J. (1992). Intravenous to oral stepdown program four years of experience in a large teaching hospital. *Ann Pharmacother* 26; 1447-51
- 10 Lovie T.T. (1994). Intravenous to oral stepdown antibiotic therapy: another cost-effective strategy in an era of shrinking health care dollars. *Can. J. Dis. (suppl. C)*; 45C-50C

## ANTIBATTERICI ORALI PER TERAPIA "STEPDOWN"

## Attività antibatterica contro

Antibatterici orali	Biodisponibilità	Streptococchi	MSSA	Haemophilus Influenzae	Escherichia coli	Klebsiella species	Altri enterici	Pseudomonas	Anaerobi
Ampicillina 500 mg ogni 6h	30-50	4	-	3	3	-	-	-	2
Bacampicillina 800 mg (556 mg ampicillina) ogni 12h	95	4	-	3	3	-	-	-	2
Amoxicillina 500 mg/acido clavulanico 125 mg ogni 8h	60-89	4	4	4	4	4	2	-	3
Cefaclor 500 mg ogni 6h	-90	4	4	4	4	4	-	-	-
Cefuroxime 500 mg ogni 12h	30-50	4	4	4	4	4	2	-	-
Anzitromicina 500 mg ogni 24h	37	4	4	3	-	-	-	-	-
Clindamicina 450 mg ogni 8h	75-90	4	4	-	-	-	-	-	4
Cloramfenicolo 500 mg ogni 6h	-90	4	3	4	4	4	3	-	4
Ciprofloxacina 750 mg ogni 12h	70-85	-	3	4	4	4	4	4	-

LEGENDA: MSSA = Staphylococcus aureus Meticillino-sensibile; 4 = attivo in oltre il 90% dei ceppi; 3 = attivo nel 70-75% dei ceppi; 2 = attività variabile; - = nessuna attività.

## MODELLI DI TERAPIA STEPDOWN

Terapia endovenosa	Cefazolina	Cefoxitina o Cefotetan	Ceftriaxone o Cefotaxime	Ceftazidime	Imipenem o Clindamicina/ Ceftazidime
Stafilococco aureo (MSSA)	0				0
Streptococco	0	0	0		0
Enterococco					
Escherichia coli	0	0	0	0	0
Klebsiella	0	0	0	0	0
Altri batteri gramnegativi			0	0	0
Pseudomonas				0	0
Anaerobi		0			0

Stepdown	TMP/SMX o cefalexina	TMP/SMX metronidazolo amoxicillina/ clavulanato	Flucloxacillina Cefalexina più chinolone o cefixime	Ciprofloxacina	Clindamicina ciprofloxacina
----------	-------------------------	--	--	----------------	--------------------------------

LEGENDA: mssa = Staphylococcus aureus. Methicillino - sensibile; TMP/SMX = Trimethoprim/ Sulfamethoxazolo

## LETTURA MAGISTRALE

### IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE: ASPETTI CLINICO-LABORATORISTICI IL PERCORSO PER LA DIAGNOSI

LUIGI D. NOTARANGELO

*Clinica Pediatrica Università di Brescia*

Le immunodeficienze primitive rappresentano un insieme eterogeneo di patologie geneticamente determinate, caratterizzate da difetti intrinseci a carico del sistema immunitario. Da un punto di vista nosologico, la storia delle immunodeficienze primitive si può far risalire al 1952, anno in cui il Dr. Ogden Bruton riconobbe nella assenza di gammaglobuline al tracciato elettroforetico delle sieroproteine l'origine delle infezioni ricorrenti in un bambino di sesso maschile. Da allora, la nosografia di tali malattie si è notevolmente arricchita, parallelamente al definirsi dell'organizzazione del sistema immunitario. D'altra parte, proprio l'osservazione di veri e propri "errori della natura" quali sono le immunodeficienze primitive ha permesso di apprezzare il ruolo funzionale che attiene a specifiche componenti del sistema immune.

Secondo la più recente classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le immunodeficienze primitive possono essere distinte in forme a prevalente deficit anticorpale, malattie con difetto combinato dei T e dei B linfociti (SCID), difetti dei neutrofili o del complemento, e immunodeficienze associate a sindromi complesse. Tale suddivisione, che riflette il difetto funzionale a carico del sistema immune, connota forme di immunodeficienza diverse nelle quali anche le caratteristiche cliniche di presentazione sono sostanzialmente differenti: nei deficit anticorpali prevalgono infatti le infezioni batteriche, mentre le SCID sono caratterizzate da una aumentata suscettibilità ad agenti batterici, virali, fungini.

Nel corso degli ultimi anni, importanti progressi di genetica molecolare hanno permesso di definire i difetti genici responsabili di numerose forme di immunodeficienza primitiva; la caratterizzazione del difetto molecolare ha così aperto nuove prospettive nella consulenza genetica alle famiglie affette, offrendo concrete possibilità di diagnosi precoce, anche in epoca prenatale. D'altro canto, nel corso degli ultimi quindici anni anche la terapia delle immunodeficienze primitive si è notevolmente arricchita; l'avvento delle immunoglobuline per via endovenosa da un lato (con la definizione di schemi ottimali di somministrazione) e del trapianto di midollo osseo dall'altro (compresa la possibilità di ricorrere a donatori "da banca") ha permesso di migliorare significativamente le prospettive di sopravvivenza rispettivamente nei



pazienti con deficit anticorpale ed in quelli affetti da SCID. Relativamente a quest'ultimo gruppo di bambini, anzi, è importante sottolineare che, nel caso di trapianto da donatore familiare HLA-compatibile, si è oggi in grado di guarire oltre il 90% degli affetti, ma anche il trapianto da familiare semi-compatibile assicura la guarigione nel 60% circa dei casi. Inoltre, i progressi tecnologici hanno consentito di disegnare nuove ed ardite forme di terapia, dalla terapia genica (che proprio in Italia ha visto una delle prime felici applicazioni, in due bambini affetti da SCID con deficit di adenosina deaminasi, ADA) al trapianto di cellule staminali ematopoietiche in utero (che ha di recente consentito di far nascere "sano" un feto altrimenti affetto da SCID X-recessiva).

Proprio la rilevanza dei successi terapeutici conseguiti sottolinea l'urgenza di sospettare tempestivamente e diagnosticare con accuratezza, ma celermente, i pazienti con deficit primitivo dell'immunità. A questo proposito un luogo comune va certamente sfatato: il pur grande valore diagnostico di tecnologie sofisticate (come quelle basate sull'analisi molecolare) non possono e non devono sostituirsi al giudizio clinico, che deve rimanere il cardine sul quale basare il riconoscimento di casi "sospetti", meritevoli di ulteriori e spesso semplici approfondimenti diagnostici.

Certo, l'urgenza diagnostica è imperativa nel caso delle SCID, trattandosi di malattie altrimenti inevitabilmente fatali entro pochi mesi. Inoltre, l'eccellenza dei risultati clinici conseguenti al trapianto di midollo osseo è subordinata alla conservazione di condizioni cliniche accettabili nel paziente, attraverso regimi di protezione ambientale (ricovero in ambiente sterile) e di profilassi antimicrobica. Al sospetto clinico di SCID si deve pervenire di fronte a qualsiasi episodio infettivo particolarmente severo (pneumopatia interstiziale, diarrea cronica con scadimento delle condizioni generali fino ad una franca distrofia) ad esordio nei primi mesi di vita. Il sospetto clinico deve essere avvalorato da semplici esami di laboratorio: un emocromo con formula leucocitaria (il riscontro di linfopenia avvalorata immediatamente il sospetto clinico di SCID); l'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie T e B (è noto infatti che molte forme di SCID possono non decorrere con linfopenia, per un significativo aumento dei B linfociti circolanti, pur in assenza di linfociti T); il dosaggio delle immunoglobuline sieriche (che risulta spesso ridotto per ipercatabolismo delle immunoglobuline di origine materna in sede di infezione o per perdita con la diarrea). Vanno ovviamente escluse altre patologie, comprese le infezioni (come quella da HIV) che possono determinare quadri di immunodeficienza secondaria. Quando questi semplici esami di laboratorio confermano il sospetto clinico di SCID, il paziente va immediatamente riferito a Centri specializzati, che possano prenderlo in carico assicurando anzitutto regimi di protezione adeguati, ed effettuando al contempo indagini diagnostiche più sofisticate (valutazioni di funzionalità linfocitaria in vitro, ricerca con tecniche del DNA di un eventuale "engraftment" di linfociti materni, dosaggio di enzimi -ADA e PNP- la cui carenza è causa di SCID, test di diagnosi

molecolare). Quadri clinici particolarmente severi (es: polmonite interstiziale da *Pneumocystis carinii*) possono essere anche sostenuti da una immunodeficienza X-recessiva con iper-IgM, che è caratterizzata da una prognosi assai più simile a quella delle SCID che non ai semplici deficit anticorpali (ed infatti anche per l'immunodeficienza con iper-IgM vi è oggi indicazione al trapianto di midollo osseo). A tale proposito, si ricordi che la terminologia nosografica è talvolta fuorviante: oltre il 30% di bambini con immunodeficienza X-recessiva con iper-IgM ha in realtà valori di IgM sieriche nella norma o addirittura inferiori alla norma (associati a livelli estremamente ridotti degli altri isotipi immunoglobulinici)!

Rispetto alle SCID (nelle quali il sospetto diagnostico va quindi posto già al primo episodio clinico severo), il recidivare di infezioni politopiche, specie se di origine batterica, deve indurre al sospetto di immunodeficit umorali o a carico dei fagociti o del complemento. Anche in questo caso, alcuni elementi clinici possono già indirizzare in senso preciso il sospetto diagnostico: è noto che difetti di alcuni fattori del complemento si associano ad un rischio aumentato di meningiti, specie da *Neisseria*, con tendenza alla recidiva; per altro, anche i difetti dei fagociti hanno spesso caratteristiche peculiari: la malattia granulomatosa cronica (CGD) si presenta spesso con infezioni batteriche recidivanti a carico della cute e dei polmoni, ma anche il riscontro di ascessi epatici e di aspergillosi ossea o polmonare è elemento clinico caratteristico. La mancata espressione di proteine di adesione leucocitarie si connota invece per la formazione di ascessi "freddi" (i neutrofili non sono infatti in grado di raggiungere la sede di infezione) in presenza di elevatissimi valori (spesso  $<50000/\text{mm}^3$ ) di polimorfonucleati in circolo. I difetti del complemento e dei fagociti hanno anch'essi spesso espressione clinica precoce, mentre i difetti anticorpali, anche particolarmente severi come la agammaglobulinemia X-recessiva (XLA), esordiscono per lo più dopo i primi sei mesi di vita, quando le immunoglobuline materne sono state in gran parte catabolizzate.

Per la diagnosi di immunodeficienze da deficit del complemento o dei fagociti sono sufficienti poche i semplici test di laboratorio: il dosaggio dei fattori C3 e C4 del complemento e dell'attività emolitica CH50 consentono di depistare i deficit di fattori responsabili di infezioni severe (meningiti da *Neisseria*). La ricerca di difetti funzionali dei fagociti si può utilmente limitare a due soli test: la produzione di anione superossido (o il test di riduzione del nitroblu di tetrazolio, NBT-test) per la valutazione dell'attività NADPH-ossidasi, che è gravemente difettiva o assente nella CGD, mentre il difetto di proteine di adesione leucocitarie può essere facilmente diagnosticato, almeno nella sua variante più comune, analizzando mediante citofluorimetria l'espressione dell'antigene CD18 sulla superficie dei granulociti (la malattia deriva infatti proprio dalla incapacità ad esprimere in membrana tale molecola).

La stessa diagnosi dei difetti anticorpali si avvale di pochi esami di laboratorio: la riduzione del picco elettroforetico delle gammaglobuline può già essere di grande

ausilio diagnostico, ma lo stesso dosaggio delle immunoglobuline sieriche (i cui valori devono sempre essere confrontati con quelli normali per l'età!) viene oggi considerato un test di primo livello nello screening delle immunodeficienze. Nella XLA sono in genere assenti i B linfociti circolanti. Laddove la clinica sia fortemente suggestiva di un deficit anticorpale (ma siano peraltro dosabili tutti gli isotipi immunoglobulinici) si può ricorrere al dosaggio delle sottoclassi di IgG o si può valutare la risposta anticorpale prima e a tre settimane di distanza da un richiamo con tossoide tetanico.

Infine, anche l'accertamento di immunodeficienze primitive associate a sindromi viene facilitato dalla presenza di sintomi clinici fortemente evocatori. Ad insorgenza neonatale è la sindrome di DiGeorge, una malattia disembrionogenetica che associa ipoparatiroidismo (responsabile di convulsioni ipocalcemiche), cardiopatie congenite (con difetti cono-troncali), immunodeficienza T e note dismorfiche (orecchie a basso impianto e ruotate posteriormente, bocca "da pesce", filtro nasale corto con allargamento della radice e della sella del naso). Il quadro clinico e i necessari accertamenti ecocardiografici e laboratoristici (dosaggio del paratormone, valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie) consentono in genere di formulare facilmente la diagnosi. Questa può essere definitivamente confermata, in circa l'85% dei casi, mediante la ricerca di una aneusomia per microdelezione della regione q11 del cromosoma 22: a tale scopo non è tuttavia sufficiente ricorrere a tecniche citogenetiche tradizionali, ma occorre utilizzare metodiche più fini (ibridazione in situ fluorescente, Southern blotting con impiego di sonde regione-specifiche).

Insorgenza neonatale ha anche la sindrome di Omenn, caratterizzata da eritrodermia generalizzata con proteino-dispersione ed edemi, epatosplenomegalia e linfadenomegalia, eosinofilia ed elevazione delle IgE sieriche: si tratta di una vera e propria forma di SCID, nonostante il numero dei linfociti circolanti (ed anche dei T!) sia spesso normale. Oltre ad infezioni stafilococciche ( motivate dal severo quadro cutaneo), i pazienti sviluppano frequentemente infezioni da germi opportunisti. Il quadro clinico, corredato dalla imponente eosinofilia, indirizza verso la diagnosi, che viene ulteriormente avvalorata dalla dimostrazione dell'assenza di linfociti B in circolo, mentre i linfociti T presenti coesprimono marcatori di attivazione (DR, antigene CD45R0). Come per le altre SCID, è indispensabile arrivare alla diagnosi (o al sospetto!) rapidamente e riferire i pazienti a Centri specializzati, per consentire adeguate misure di isolamento e di profilassi/terapia antiinfettiva, in vista del trapianto di midollo osseo.

L'associazione nei maschi di piastrinopenia congenita (talvolta responsabile di emorragie già in epoca neonatale: melena!), eczema spesso severo ed aumentata incidenza di infezioni, specie da batteri capsulati, caratterizza la sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS), a trasmissione X-recessiva. La triade sintomatologica, di per sé assolutamente caratteristica ai fini della diagnosi, è tuttavia presente all'esordio solo

in un terzo dei pazienti; valore diagnostico ha comunque la dimostrazione di un basso volume piastrinico, che non si riscontra in altre piastrinopenie. Valore di corredo diagnostico hanno il riscontro di bassi valori di IgM sieriche (spesso associato ad assenza delle isocmoagglutinine), e di livelli elevati di IgE e IgA, unitamente -ma in genere solo nel corso dell'evoluzione della malattia- a riduzione di numero e funzione dei linfociti T circolanti. Tuttavia, tali caratteristiche immunologiche non sono obbligatoriamente presenti e la diagnosi quindi va sospettata anche solo in base alla piastrinopenia congenita con microtrombociti in pazienti di sesso maschile. Del resto, la malattia può esprimersi con caratteristiche cliniche diverse, dal quadro più severo di WAS a quello, clinicamente più benigno, di piastrinopenia isolata X-recessiva.

Il quadro neurologico (con atassia ingravescente) spicca sui sintomi legati ad immunodeficienza (infezioni ricorrenti, per lo più respiratorie, ma che possono condurre a gravi quadri di broncopneumopatia cronica) nell'atassia-telangiectasia, nella quale sono evidenti, a partire dai 3-6 anni, telangiectasie oculari. La malattia ha trasmissione autosomica-recessiva e prognosi severa (per la particolare suscettibilità a tumori, oltre che per la gravità del quadro neurologico e per il rischio di broncopneumopatie). La diagnosi è fortemente facilitata dal riscontro di valori elevati di alfafetoproteina sierica; coesistono note laboratoristiche di immunodeficit, con bassi valori di IgG2, IgG4 ed IgA, e progressiva riduzione dei linfociti T in circolo, che appaiono funzionalmente difettivi. L'analisi del cariotipo dimostra un aumento di fragilità cromosomica, con rotture e traslocazioni clonali caratteristiche a carico dei cromosomi 7 e 14.

La natura genetica delle immunodeficienze primitive rende sempre obbligatorio raccogliere con precisione l'anamnesi familiare: molte forme di deficit congenito dell'immunità hanno trasmissione X-recessiva ed in circa 2/3 dei casi si riscontrano in effetti precedenti maschi affetti nella famiglia. Relativamente alle forme a trasmissione autosomica-recessiva, andrà ricercata una eventuale consanguineità; più che la domanda (spesso senza risposta!) sull'esistenza di eventuali gradi di parentela tra i genitori, può essere utile raccogliere informazioni sui cognomi (chiedendo, per tutte le donne, quello da nubile!) e sulla provenienza geografica.

La relativa semplicità degli accertamenti diagnostici necessari per fondare un sospetto clinico di immunodeficienza primitiva non esime da un lato dalla opportunità di pervenire alla diagnosi definitiva in tempi rapidi (e quindi l'indisponibilità di test diagnostici essenziali è motivo per ricorrere all'ausilio di Centri più specializzati, nell'interesse dei pazienti) e dall'altro a ricorrere comunque, anche una volta formulata la diagnosi definitiva, alla precisazione molecolare del difetto genetico, se possibile. Negli ultimi anni, con il "Progetto Genoma" si è pervenuti alla identificazione delle basi molecolari di numerose patologie genetiche, comprese molte forme di immunodeficienza primitiva (ben 10 negli ultimi tre anni!). L'assistenza alle famiglie che ne sono affette oggi non può limitarsi alla sola diagnosi e terapia del paziente col

quale siamo chiamati a confrontarci, ma deve comprendere prospettive di consulenza genetica, onde consentire alla coppia di pianificare le proprie scelte procreative. In Italia e in Europa sono nati Centri (come quello di Brescia) che effettuano la ricerca di mutazioni a carico dei geni responsabili di immunodeficienze primitive. Per molte immunodeficienze X-recessive (XLA, SCID X-recessiva, WAS) sono inoltre disponibili test per accertare lo stato di portatore nei collaterali di sesso femminile della madre del paziente, anche in epoca preconcezionale, alleviando così (nelle donne che risultano non portatrici in base a tali test) le angosce che deriverebbero da una semplice stima di rischio "teorica" dello stato di portatore, ma anche consentendo alle portatrici di pianificare le proprie scelte procreative in modo consapevole. Poichè è presumibile che nell'arco di pochi anni tutte le forme di immunodeficienza primitiva saranno caratterizzate geneticamente, occorrerebbe impegnarsi per organizzare sempre la conservazione di campioni biologici (cellule, o anche semplicemente campioni di sangue congelato con anticoagulante), onde consentire in futuro valutazioni diagnostiche oggi non ancora possibili. Nello stesso senso, deve essere valutato criticamente anche il comprensibile riserbo che spesso esprimiamo di fronte alla possibilità di ricorrere a riscontri autoptici in casi nei quali non siamo arrivati ad una diagnosi certa: la valutazione istopatologica ed immunoistochimica (ma anche molecolare) può infatti spesso risolvere, anche se tardivamente, i dubbi diagnostici; la caratterizzazione della diagnosi consentirà di precisare il rischio genetico di ricorrenza, lasciando alla coppia il diritto di programmare il proprio futuro procreativo in modo "informato".



Presidenti: *Gelsomini*  
*S. Ricci T.*  
Moderatore: *Assumma M.*

Attualità in Gastroenterologia

**PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DELLA  
ALLERGIA E INTOLLERANZA ALIMENTARE  
AD ESPRESSIONE GASTROENTEROLOGICA**

LUIGI GOBIO CASALI

La sensibilizzazione alle proteine alimentari è un fenomeno generale che - nel medesimo soggetto - può interessare una sola, ma anche più proteine alimentari contemporaneamente. Ogni proteina cioè può indurre, in taluni soggetti ed in talune circostanze, una sensibilizzazione estrinsecantesi in una allergia alimentare. Taluni alimenti tuttavia sono più frequentemente in causa di altri: essi sono il latte vaccino, l'uovo, la soia, il glutine, il pesce, il pollo, il maiale, le noci, le nocciole, le fragole, gli agrumi, la banana, il pomodoro ecc... (1).

La maggior frequenza con la quale questi alimenti sono in causa è legata sia alla notevole antigenicità delle proteine in essi contenute, sia alle loro circostanze d'uso.

Il latte vaccino ad esempio è il primo succedaneo del latte materno in un'epoca della vita in cui la mucosa intestinale consente con relativa frequenza una sensibilizzazione a proteine eterologhe introdotte nel canale alimentare. Il latte di soia viene spesso utilizzato in soggetti con IPLV e che, proprio per questo, presentano non infrequentemente una mucosa alterata, ciò che consente a molecole alimentari normalmente escluse il passaggio dalla barriera intestinale con possibili reazioni immuno-patogene (2).

Anche altre situazioni aumentano significativamente il rischio di insorgenza di una allergia alimentare. L'esistenza di genitori atopici, ed ancor più affetti da una allergia alimentare, così come un deficit anche parziale di IgA, aumentano la probabilità di insorgenza di una sensibilizzazione alimentare (1). Una gastroenterite od un intervento chirurgico intestinale specie nei primi mesi di vita, aumenta pure la permeabilità della mucosa a molecole alimentari eterologhe (3,4), un reflusso gastroesofageo, una nutrizione protratta con sonda nasogastrica, una fistola tracheoesofagea, una alterata deglutizione sono altrettanti esempi di patologie che aumentano il rischio di allergia alimentare potendo favorire l'insorgenza di una sensibilizzazione con il meccanismo della aspirazione ab ingestis (5).

Nel meccanismo patogenetico dell'allergia alimentare possono essere implicate immunoreazioni di tipo I reaginico, di tipo III con formazione di immuno complessi e di

tipo IV dovute ad ipersensibilità ritardata mediate da T linfociti, eccezionalmente di tipo II (6, 7). Questo polimorfismo patogenetico consente di comprendere almeno in parte la notevole variabilità sia della espressività clinica sia del periodo di latenza che intercorre fra assunzione dell'alimento e comparsa dei sintomi.

Le reazioni IgE mediate sono più frequentemente in causa nelle manifestazioni cliniche ad espressività extra intestinale, anche se talora non vengono diagnosticate per la eventualità che una reazione IgE mediata si estrinsechi a livello mucosale senza la possibilità di evidenziare le stesse IgE specifiche in circolo (7).

Le reazioni di tipo III e IV di Gell e Coombs sono più spesso in gioco nelle manifestazioni ad espressività gastrointestinale specie nel caso di patologie croniche.

È importante ritenere che diversi tipi di sensibilizzazione possono essere presenti nello stesso individuo e giustificare così reazioni talora anche molto diverse al momento della provocazione. Non solo, ma «una anafilassi locale» IgE mediata a livello della mucosa intestinale può causare un aumento della permeabilità intestinale agli antigeni alimentari e conseguentemente provocare nuove sensibilizzazioni attraverso ogni tipo di risposta immunitaria (8, 9).

#### QUADRI CLINICI ED ESPRESSIVITÀ EMINENTEMENTE GASTROINTESTINALE

Non esistono quadri clinici ad espressività gastrointestinale «alimento-specifici». Al contrario, alimenti anche molto diversi sotto il profilo antigenico possono provocare quadri clinici identici.

La sintomatologia anche gastrointestinale può modificarsi nel tempo: cioè l'allergia alimentare, nel corso dei mesi e degli anni, può ripresentarsi con sintomi assai difforni da quelli d'esordio e talora più difficilmente correlabili a questo tipo di patologia (1).

#### TEMPO DI COMPARSA DEI SINTOMI

Nel lattante la sintomatologia dovuta ad una allergia/intolleranza alimentare può apparire subito dopo che l'alimento in questione è stato introdotto nella dieta anche se talora, specie per il latte vaccino, può passare una settimana od oltre fra la comparsa dei sintomi e la sua introduzione nella dieta.

Quando si manifesta una allergia alimentare le reazioni sintomatologiche possono essere talora immediate, talora ritardate: immediate quando appaiono entro circa 1 ora dalla ingestione dell'allergene, e ritardate quando si estrinsecano dopo parecchie ore o persino dopo alcuni giorni dall'ingestione dell'alimento (10).

#### ALIMENTI PIÙ FREQUENTEMENTE IN CAUSA

Nel lattante il latte vaccino formulato provoca, in oltre il 2% dei soggetti, allergia alimentare che si manifesta in circa la metà dei casi con sintomi gastrointestinali (10). Quando si utilizza il latte di soia nel trattamento della IPLV sino al 20-40% dei pazienti



si sensibilizzano anche alla soia (11). La lista di alimenti che può provocare sintomi gastrointestinali con alterazioni istologiche della mucosa digiunale include oltre al latte vaccino, alla soia, al glutine, a varie carni (pollo, manzo, maiale, ecc...) pesci (shrimps ecc...), patate, riso (7). Le proteine dell'albumine d'uovo, delle noccioline, pesci e cereali sono più frequentemente responsabili di sintomi cutanei IgE mediati, ma possono anche provocare sintomi gastrointestinali non IgE mediati (7).

Una allergia alle PLV può manifestarsi con sintomi acuti che includono costantemente la diarrea, simile a quella di una gastroenterite infettiva, che si associa spesso a vomito. Il vomito può simulare una stenosi pilorica od un RGE, ma è possibile che una allergia alimentare, e, segnatamente una ALV, possa essere un fattore causale o concausale del RGE e della stenosi pilorica, ciò che va tenuto ben presente allorché un bambino operato per una delle due patologie sopra menzionate continua a presentare vomito, diarrea e scarso accrescimento (5).

Lo shock anafilattico per quanto raro è la più drammatica manifestazione di allergia alimentare che può associarsi a sintomi acuti gastrointestinali (12).

#### L'ENTEROPATIA DA ALLERGIA/INTOLLERANZA ALIMENTARE

L'intolleranza alimentare è la causa più frequente di diarrea cronica nel lattante con una prevalenza compresa fra lo 0,5 e l'1,9% dei nati. È tipica dei primi mesi di vita potendo, in qualche caso protrarsi oltre l'anno. In taluni casi (15-20%) è documentabile una atrofia dei villi parziale o subtotale similceliaca ed in questi casi è probabilmente in gioco una sensibilizzazione di tipo IV (13). In altri casi la lesione consiste esclusivamente nell'esistenza di un edema stromale e di una infiltrazione infiammatoria eosinofila, del tutto sovrapponibile alla gastroenterite eosinofila (che abitualmente è tenuta distinta dall'allergia alimentare). In questi casi è verosimilmente in gioco una reazione di tipo I o III (13).

La sintomatologia consiste in diarrea cronica con steatorrea, disappetenza e vomito con un quadro clinico e biumorale da malassorbimento. L'insufficiente accrescimento ponderale che si associa sempre può anche essere l'unico sintomo (13).

L'intolleranza al lattosio, che residua ad una gastroenterite non infrequentemente non è dovuta ad un deficit di lattosio isolato, ma si associa spesso ad una IPLV, dato che è documentabile spesso un quadro ultra microscopico tipico della allergia alimentare che può essere presente anche in una mucosa completamente normale all'esame tradizionale (14). Nelle forme più gravi di tale enteropatia possono comparire edemi da ipoalbuminemia conseguenti a perdita di proteine con le feci. L'enteropatia da IPLV, quando sono dimostrabili microperdite intestinali di sangue, può essere responsabile di circa la metà dei casi di anemia sideropenica del lattante (14,15).

La colite da allergia alimentare è la principale forma di colite non infettiva del lattante. L'età del bambino è più spesso inferiore ai 2 anni, ma può manifestarsi anche in età più avanzate della vita ponendosi così non facili problemi di diagnosi differenziale con la colite ulcerosa. La sintomatologia è caratterizzata da diarrea cronica e recidivante per

lo più con muco e tracce di sangue. La rettosigmoidoscopia evidenzia lesioni zonali della mucosa, (congestione, micro-emorragie, ulcerazioni) e l'istopatologia della mucosa è caratterizzata da un infiltrato ricco di plasmacellule IgE positive evidenziate dalla reazione perossidasi a livello della mucosa (16,17,18). La colite allergica può manifestarsi anche in lattanti alimentati al seno. Essa può presentarsi isolatamente, ma anche associarsi a quadri clinici molto gravi di enteropatia malassorbitiva.

La gastrite da allergia alimentare erosiva o nodulare può estrinsecarsi con vomito ed anemia sideropenica e, nei casi più gravi, persino con ematemesi e melena. L'endoscopia evidenzia: una mucosa intensamente congesta, nodularità dell'antro e/o erosioni multiple e/o una vera ulcera per lo più antrale o prepilorica. L'istopatologia ha come elemento patognomonico una elevata presenza di plasmacellule IgE nell'infiltrato infiammatorio (può essere utile il dosaggio delle IgE nell'omogenato del frammento biotico) specie sul bordo dell'ulcera; abbonda anche l'infiltrazione eosinofila (27). Il sospetto di allergia alimentare va sospettato in ogni ulcera gastrica in età pediatrica (19-20, 21).

Vi sono poi altre manifestazioni gastroenterologiche per le quali è stata documentata in taluni casi una correlazione con una allergia o intolleranza alimentare, ma per le quali esistono sicuramente patogenesi alternative all'allergia alimentare onde tale orientamento diagnostico va prospettato con grande rigore diagnostico.

Le coliche maggiori del lattante sono una patologia in buona percentuale di casi riferibile ad una allergia alimentare sia nei lattanti alimentati al seno che in quelli alimentati artificialmente, come è stato documentato con test di provocazione in doppio cieco (22, 23, 24, 25, 26).

La stomatite aftosa recidivante, in circa la metà dei casi, è riferibile alla assunzione di un alimento (glutine, l.v., formaggio, pomodoro, frutta, frutta secca) o di coloranti e conservanti alimentari (1, 28).

I dolori addominali, nell'infanzia dopo il primo anno di vita, possono pure essere correlati ad una allergia/intolleranza alimentare, ma soltanto in una esigua percentuale di casi (1, 7).

## ALTRI SINTOMI ASSOCIATI ALLA ALLERGIA ALIMENTARE

In un'alta percentuale di lattanti e di bambini con sintomi gastrointestinali dovuti ad allergia alimentare si possono osservare sintomi anche a carico di altri organi ed apparati. Inversamente, bambini con sintomi di allergia alimentare prevalentemente a carico di organi ed apparati diversi da quello gastrointestinale possono manifestare sintomi anche a carico di quest'ultimo apparato. Fra i sintomi associati, quelli cutanei sono i più frequenti. Taluni come l'orticaria, l'angioedema, la tumefazione delle labbra sono d'insorgenza immediata; altri, come l'esacerbazione di una eczema atopico a causa della ingestione di taluni alimenti, insorgono più lentamente. Anche la dermatite periorale e perianale è spesso riconducibile ad una allergia alimentare (1,10).

Una sintomatologia respiratoria compare solo in una piccola percentuale di pazienti

con allergia alimentare a prevalente espressività gastrointestinale. Una broncoostruzione di tipo asmatico si nota raramente nei bambini della II e III infanzia con allergia alimentare. Una congestione nasale può essere più frequente nei bambini più giovani, ma è difficile da documentare (1). È ancora controverso il fatto che altri sintomi come l'astenia, disturbi del sonno, cefalea ed iperattività, l'enuresi, l'ematuria, possano essere dovuti, in taluni individui, ad una allergia alimentare (1, 10).

#### APPROCCIO DIAGNOSTICO NELL'ALLERGIA/INTOLLERANZA ALIMENTARE AD ESPRESSIVITÀ GASTROINTESTINALE

Anamnesi. Per quanto riguarda l'anamnesi il primo passo deve essere quello di chiarire se i sintomi in questione sono compatibili con una allergia o intolleranza alimentare.

Il secondo punto è di verificare l'esistenza o meno di una atopia familiare ed in particolare di una sintomatologia analoga a quella del paziente.

Il terzo punto da chiarire è se è ipotizzabile una correlazione causale fra la sintomatologia e l'assunzione di un alimento o di un determinato gruppo di alimenti tenendo presente che la diagnosi di allergia alimentare può essere evocata sia di fronte ad una sintomatologia saltuaria che cronica. Nel primo caso infatti essa può essere correlata con la ingestione di alimenti assunti in maniera episodica; nel secondo caso è ipotizzabile una correlazione causale con alimenti abituali. Preliminarmente poi va tenuto presente che la eterogeneità clinica dell'allergia/intolleranza alimentare è incredibilmente varia. Inoltre non bisogna dimenticare che mentre talora la diagnosi di probabilità o di certezza si formula in base ai soli elementi anamnestici, altre volte il tempo di latenza fra esordio sintomatologico ed assunzione d'alimento è protratto e sono necessarie allora metodiche diagnostiche, in vivo e/o in vitro per formulare dei sospetti sull'alimento incriminato. Per questi motivi non è prospettabile un iter diagnostico rigorosamente standard valido per tutti i pazienti e tutte le patologie ma può essere prospettato solo un iter diagnostico generale che pur tuttavia rappresenta il comune denominatore di tutti i singoli protocolli diagnostici approntati per le patologie correlate all'allergia e intolleranza alimentare.

La diagnosi di allergia alimentare non può essere fatta né negata basandosi solo sui test immunologici, ma -a tutt'oggi- l'unico criterio diagnostico per confermare con certezza una allergia-intolleranza alimentare è rappresentato dalla prova di eliminazione-provocazione che, se positiva, dovrà essere integrata dalla dimostrazione che essa è correlata ad una reazione immunitaria: ciò che autorizza a parlare di allergia e in caso contrario solo di intolleranza alimentare (6).

L'iter diagnostico della prova di eliminazione provocazione è esposto nello schema allegato (fig. 1) a commento del quale meritano di essere formulate alcune precisazioni:

- il challenge test può evidenziare, nel breve periodo, solo la comparsa di una sintomatologia acuta, ma non evidenzia una recidiva in termini di sintomatologia cronica che può richiedere, per manifestarsi, sia quantità maggiori di allergene, sia un periodo

prolungato di vari giorni;

- la recidiva clinica può essere preceduta, in caso di sintomatologia cronica a comparsa tardiva, da quadri patologici inerenti parametri biochimici, nutrizionali, istologici, assorbitivi o dalla presenza di sangue nelle feci: quadri che consentono di confermare la positività del test di riesposizione.

La ripetizione del test di provocazione a distanza di tempo, in soggetti positivi, può condurre a risposte sintomatologiche diverse potendosi innescare fenomeni di desensibilizzazione e di risensibilizzazione o potendosi modificare nel tempo i meccanismi immunitari che sottendono la allergia alimentare di quel soggetto (7, 29).

Alcuni tests di laboratorio di per se specifici, e di esecuzione molto semplice, possono assumere significato specifico se si modificano con la dieta di privazione-scatenamento e quindi meritano di essere eseguiti di routine (eosinofili periferici e delle secrezioni nasali, PMN, sangue occulto nelle feci, xilosemia da carico), per il loro potere predittivo una recidiva clinica (32).

Istologia della mucosa digiunale. Nei pazienti con sospetta allergia alimentare di tipo ritardato lo studio della istologia della mucosa digiunale è indicato di fronte ad una diarrea cronica o ad un insufficiente accrescimento.

Gli studi istologici di frammenti biotici di mucosa digiunale in pazienti con allergia alimentare di tipo ritardato hanno mostrato segni di flogosi e mutamenti significativi nella architettura dei villi (30). Vi è un parallelismo fra gravità e cronicità della situazione clinica da un lato e severità delle lesioni istologiche dall'altro; tuttavia, mentre nei casi cronici e gravi vi sono sempre alterazioni istologiche evidenti, nei casi di recente e media gravità l'aspetto morfologico della mucosa digiunale può essere anche subnormale (30), limitandosi ad edema stromale, infiltrazione prevalentemente eosinofila e ad anomalia del glicocalice che di norma ricopre omogeneamente i microvilli (31).

Nei casi di grave alterazione mucosale non sempre è possibile, con i metodi routinari, distinguere fra una celiachia e una grave enteropatia allergica. Nuove metodiche istochimiche sembrano tuttavia essere utili nella diagnosi differenziale fra enteropatia allergica, celiachia ed altre cause di atrofia mucosale. E per lo più preferibile il prelievo con capsula per via perorale che il prelievo endoscopico (1).

L'endoscopia retto-colica con prelievi biotici, in soggetti sospetti di una allergia alimentare, è indicata per confermare o escludere una proctocolite allergica, specialmente nei bambini di età inferiore ai 2 anni, di fronte ad una diarrea con sangue nelle feci e/o con anemia sideropenica. Istologicamente è possibile identificare una colite allergica specie per la ricchezza dell'infiltrato eosinofilo e la presenza di molti immunociti ricchi di IgE perossidasi positive (17).

L'endoscopia alta appare una metodica di indagine molto promettente per la diagnosi e lo studio di quadri quali la gastrite da allergia alimentare: una entità clinica della quale esistono alcune importanti segnalazioni (1), tuttavia meritevoli di ulteriori studi e approfondimenti.

I tests di stimolazione linfocitaria mostrano che i linfociti di pazienti con allergia alimentare sono più spesso stimolati da antigeni alimentari che i linfociti dei soggetti di controllo, ma la sensibilità e la specificità dei tests risultano modeste (14,15).

La inibizione di migrazione linfocitaria è stata indicata come un buon test diagnostico nella IPLV (14), ma è apparso piuttosto aspecifico in altri studi (15). Si tratta comunque di un test complesso la cui affidabilità è fortemente condizionata dalla capacità e dalla esperienza dell'operatore onde non sembra proponibile per la routine diagnostica.

## TEST DI PROVOCAZIONE

### (I) Quando eseguirlo a breve termine e quando rinviarlo

Questo test, che rimane a tutt'oggi il metodo più sicuro per confermare la diagnosi, in taluni casi deve essere rinviato per 9-12 mesi od oltre:

a) una prima eventualità è rappresentata da una reazione acuta e grave quale un angioedema od uno shock con prick/RAST positivo;

b) una seconda eventualità è rappresentata da situazioni cliniche impegnative (quali diarrea grave e/o protratta con malassorbimento, dermatite atopica severa...) nelle quali è più importante rinviare il test di scatenamento dopo una guarigione stabile per la possibilità di indurre, con la provocazione, una situazione di difficile trattamento e pericolosa non solo per motivi clinici, ma anche per la possibilità che un danneggiamento della mucosa intestinale favorisca una sensibilizzazione anche verso alimenti precedentemente tollerati.

La sindrome caratterizzata da diarrea cronica, ritardo dell'accrescimento, ed enteropatia allergica da sensibilizzazione alimentare, è una entità così ben codificata che la diagnosi routinaria può essere basata sul quadro clinico, il reperto della biopsia intestinale e la risposta favorevole alla eliminazione dell'allergene dalla dieta. Il rischio di anafilassi in questi lattanti è elevato e induce a non eseguire routinariamente un test di provocazione a breve termine.

Negli altri casi il test va eseguito dopo aver ottenuto una remissione stabile, da almeno 2-4 settimane, della sintomatologia mediante opportuna dieta di eliminazione.

Le diete di eliminazione sono diete diagnostico-terapeutiche tese ad ottenere la remissione dei sintomi e la normalizzazione di taluni parametri biologici mediante l'abolizione degli allergeni alimentari in questione. Quelle più frequentemente usate sono di 2 tipi:

a) la prima è una dieta di esclusione in cui, oltre ai coloranti ai conservanti e agli alimenti istaminoliberatori, ricchi di istamina o di tiramina, vengono eliminati anche gli alimenti più frequentemente incriminati nell'allergia alimentare del bambino e cioè il latte vaccino, le fragole, i fichi, l'uovo, il pomodoro, gli agrumi, la frutta secca, il cioccolato, il pesce, oltre che altri eventuali alimenti, sulla base della indicazione dei tests cutanei e/ o del RAST;

b.) la seconda è una dieta oligoallergica composta solo da pochissimi alimenti scelti



fra i meno allergizzanti in assoluto. Anche se la dieta è qualitativamente limitata, come in questo ultimo caso, essa dovrà essere approntata in modo da soddisfare o quasi i LARN in rapporto alla età del bambino, integrando la carenza di calcio, di vitamine, e di oligoelementi.

Qualora ci si trovi di fronte ad un lattante alimentato al seno, sarà la madre ad essere sottoposta a una dieta di esclusione eliminando il latte, i latticini, la carne di manzo, uovo, pesce, pomodoro, agrumi, cioccolato, fragole, frutta secca, oltre agli additivi alimentari. Dopo 15, meglio 20 giorni di insuccesso, potrà essere proseguita la stessa dieta per altri 10 giorni, facendo assumere alla madre DSCG. Qualora il lattante non sia alimentato al seno, ma con latte vaccino, questo potrà essere sostituito in prima istanza, con idrolisati proteici, più vantaggiosamente che con latte di soia od alimenti contenenti aminoacidi in sostituzione delle proteine. La frequenza della sensibilizzazione alla soia viene valutata infatti intorno al 20% in bambini con allergia alle PLV ad espressività gastrointestinale (1). Dopo 15-20 giorni di insuccesso degli idrolisati proteici, potrà anche essere tentata una pappa ipoallergica.

In caso di miglioramento si procederà ad un test di provocazione proseguendo il DSCG, se era stato necessario utilizzarlo.

Se il bambino ha superato l'età del lattante, la dieta oligoallergica dovrà limitarsi a riso, riso soffiato, the decaffeinato zuccherato (senza limone), agnello, biette, lattuga, patate, carote, olio extra vergine di oliva e sale, e dovrà essere ripartita in 4 pasti. Per il resto l'iter diagnostico-terapeutico resta quello esposto per il lattante.

### (2) Il test di provocazione può essere espletato in aperto o in condizioni di singola o doppia cecità

Nella grande maggioranza delle allergie/intolleranze alimentari con espressività prevalentemente gastrointestinale il test di provocazione più appropriato è quello singolo in aperto sia per la necessità di dosi di allergene elevate nelle reazioni non IgE mediate, sia per la obiettività delle reazioni cliniche, sia per la necessità di proseguire talora a lungo la somministrazione di ampie quantità di allergene per evidenziare reazioni tardive. L'utilizzo del challenge in doppio cieco è stata particolarmente raccomandata da taluni Autori (7), e può essere utile in casi particolari quali le coliche del lattante (25), la sindrome dell'intestino irritabile e in certi dolori addominali ricorrenti (32).

### (3) Materiale da utilizzare

Per quanto concerne il materiale da utilizzare nel test di scatenamento, l'alimento non sottoposto a trattamenti particolari risulta al momento attuale il più indicato, dato che le proteine purificate sono per ora di utilizzo sperimentale e che gli estratti standardizzati di alimento sono per il momento prodotti in piccola quantità per gli skin tests e per le capsule da utilizzare in doppio cieco.

#### (4) Sede ove eseguire il Challenge

Il test va eseguito in ambito di ricovero o day hospital con supervisione medica sia per ragioni di sicurezza sia per l'eccessivo numero di risultati falsamente positivi domiciliari (1) dato che i familiari, come dimostrato in vari studi, sovrastimano l'insorgenza dell'allergia alimentare (1). Anche nel caso di tests che proseguono a domicilio nell'intento di evidenziare la eventuale insorgenza di una sintomatologia cronica, la valutazione finale deve essere eseguita con grande rigore dal personale medico che, ove possibile, dovrà rendersi conto direttamente delle modifiche cliniche (ad es. modifiche dei caratteri delle feci o dell'aspetto della cute ecc...) intervenute (32).

#### (5) Modalità di esecuzione

- il bambino deve avere eliminato l'allergene alla dieta da almeno 2 settimane (32);  
- dopo un digiuno di almeno 6 ore viene somministrato un pasto contenente l'allergene nella quantità che il bambino assume normalmente. Se il paziente però è prick o RAST positivo, la quantità di allergene inizialmente somministrata, sotto stretta sorveglianza medica sarà pari a pochi grammi di alimento (es. 0,5-10 ml di latte) da ripetere dopo una ora se il bambino rimane asintomatico. Se, dopo un'altra ora, il paziente rimane in completa assenza di sintomi, verrà somministrata per intero o quasi la quantità di alimento che il bambino assumerebbe in un pasto (es. 100-150 ml di latte) (32);

- prima del pasto di scatenamento viene eseguita una valutazione clinica ed una serie di esami semplici di laboratorio ripetuti a tempi diversi (32):

- xilosemia di carico al tempo 0 e 24 ore;
- eosinofili periferici ai tempi 0, 6, 24 ore;
- PMN ai tempi 0, 6, 24 ore;
- eosinofili nelle secrezioni nasali ai tempi 0, 6, 24 ore;
- sangue occulto fecale e coproleucociti su un campione raccolto prima del pasto di prova e su due campioni raccolti successivamente.

Dopo il test di provocazione, il bambino dovrà restare a dieta priva dell'allergene per le successive 72 ore.

#### 6) Si considera positivo ogni test che provocherà la comparsa di sintomatologia clinica

Va ricordato che questa può tardare anche 48 ore od oltre, specie per sintomatologia come l'eczema e la diarrea, e che un bambino allergico potrà presentare sintomatologia clinica diversa da quella precedentemente presentata (32).

Nessuno degli esami di laboratorio suggeriti correla con la sintomatologia clinica nel 100% dei casi. Va però detto che ognuno si modificherà significativamente nel 20-50% dei casi a prescindere da tipo di sintomatologia e che, utilizzati nel loro insieme, questi semplici esami di laboratorio raggiungono una sensibilità quasi assoluta (32). È possibile che i tests di laboratorio si modifichino senza che compaiano manifestazioni cliniche. In questi casi sembra ragionevole considerare «temporaneamente» il test di scatenamento



negativo e ridare con gradualità l'alimento sospetto nella dieta sotto stretto controllo medico.

Nella esperienza di taluni Autori peraltro una caduta della xilosemia da carico dopo il challenge è predittiva di ricaduta clinica (precoce o tardiva) nel 100% dei casi e lo stesso dicasi se almeno due tests sono risultati alterati (32).

Si considerano significative in senso patologico le seguenti modificazioni dopo challenge (32):

- una caduta della xilosemia da carico del 50% dopo 24 ore dal challenge;
- un aumento degli eosinofili periferici alla 6a e/o 24a ora del 100% o comunque oltre i 400/mm<sup>3</sup>;
- un aumento del numero assoluto dei PMN tra la 6a e la 9a ora di almeno 4000/mm<sup>3</sup>;
- la comparsa di eosinofili nelle secrezioni nasali in quantità maggiore del 5% alla 6a o 24a ora;
- la comparsa di coproleucociti e/o di sangue occulto nelle feci in uno dei campioni emessi dopo il test di scatenamento.

#### (7) Come comportarsi qualora la sintomatologia clinica precoce non si sia manifestata.

Qualora la ricaduta clinica precoce non si sia manifestata, va proseguita anche a domicilio la somministrazione quotidiana dell'alimento sospetto nelle quantità abitualmente assunte giornalmente e va attuata una attenta sorveglianza clinica anche per qualche settimana nell'intento di identificare eventuali sintomi testimonianti una ricadiva tardiva.

A questo proposito va tenuto presente:

- a) che la sintomatologia acuta da allergia alimentare ricidiva più frequentemente in forma acuta, ma può ricidivare anche con una sintomatologia più tardiva di tipo cronico;
- b) che la sintomatologia cronica da allergia/intolleranza alimentare ricidiva più frequentemente in forma cronica, ma più raramente può farlo anche in forma acuta;
- c) che con la reintroduzione nella dieta dell'alimento incriminato possono comparire sintomi anche diversi da quelli evidenziatisi nel bambino al momento della sintomatologia iniziale.

#### (8) Scelta dell'epoca in cui effettuare il challenge

Se è vero che per i motivi già menzionati, può essere inopportuno eseguire un test di scatenamento a breve termine dalla remissione della sintomatologia, è vero anche che la scelta del momento nel quale si effettua la reintroduzione dell'alimento può essere di fatto cruciale per la diagnosi potendo condizionare le possibilità o meno di formularla. Tutto il problema consiste infatti nel sapere se l'assenza di reazioni al momento del challenge sta a significare che la malattia, sospettata in ragione della guarigione concomitante al regime di esclusione, è già completamente guarita od al contrario se era dovuta ad un'altra causa senza che l'alimento potenzialmente incriminato inizialmente abbia giocato un ruolo né scatenante, né aggravante.

Al momento attuale non è prospettabile una soluzione al problema diagnostico per tutti i casi, onde per quei pazienti con una sintomatologia suggestiva di una allergia/intolleranza alimentare, nei quali, specie se la provocazione è tardiva, non si evidenzia alcuno tipo di recidiva, né clinica, né istologica, né metabolica, né relativa ad una alterazione dei parametri nutrizionali, la diagnosi non può essere confermata, ma non può neppure essere a posteriori esclusa: data la transitorietà di molte allergie alimentari, in taluni casi la forma morbosa potrebbe essersi già risolta al momento della reintroduzione dell'alimento nella dieta.

Nel caso in cui il test di provocazione risulti positivo, un ulteriore tentativo potrà essere effettuato orientativamente ogni 3-18 mesi in funzione del tipo di sintomatologia riscontrata, nel senso che tanto più è importante la sintomatologia manifestatasi, tanto più è opportuno allontanare dal precedente il successivo test di provocazione (32).

#### (9) La successione degli alimenti da testare

Nel caso di una presunta allergia o intolleranza polialimentare, dopo avere ottenuto la remissione dei sintomi con una dieta di eliminazione, i criteri che possono guidare la scelta della successione degli alimenti o dei gruppi di alimenti da testare sono eminentemente rappresentati:

- da un eventuale orientamento anamnestico che induca ad incriminare un alimento od un gruppo di alimenti in particolare;
- dalla positività dei tests immunologici (Prick, RAST, Immunoglobuline specifiche, AGA...) per un determinato alimento;
- dalla nozione che determinati alimenti, specie in certe fasce di età, presentano a priori maggior rischio di poter entrare in gioco in una allergia/intolleranza alimentare;
- dalla compliance del paziente per una dieta- se pure transitoriamente- priva di un alimento o di un determinato gruppo di alimenti.

### BIBLIOGRAFIA

1. VENTURA A., NARCHI G., NOT T. et al, Aspetti gastroenterologici dell'allergia alimentare, in: GENOVA R., CAVAGNI G., MASI M. (eds.), Allergologia pediatrica, Roma, il Pensiero Scientifico Editore, 1989, p. 17.
2. AMENT M.E., RUBIN C.E., Soy protein: another cause of the flat intestinal lesion, «Gastroenterology», 62, 227, 1976.
3. VENTURA A., PINESCHIA A., TASSO M., Cow's milk intolerance and abdominal surgery: a puzzling connection «Helv. Paediatr. Acta», 41: 487, 1987.

4. STINZING G., JOHANSEN K., MAGNUSSON K.E., et al., Intestinal Permeability in small children during and after rotavirus diarrhea assessed with different size polyethylenglycols (PEG 400 and PEG 1000), «Acta Paediatr. Scand.», 75: 1005, 1986
5. FORGET P. ARENDS J.W., Cow's milk protein in allergy and gastro-oesophagreflux, «Eur. J. Pediatr.», 144: 298, 1985.
6. COOMBS R.R.A., GELL P.G.H., Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease, in: COOMBS R.R.A., GELL P.G.H. (eds.), Clinical Aspects of Immunology 2nd ed. Philadelphia, Davis FA, 1968, p. 575.
7. LESSOF M.H., Food allergy and intolerance, «Current Opinion in Immunology», 1: 667, 1989.
8. STROBER W. BROWN W.R., The mucosal immune system, in Immunological Diseases, M. Samter (ed.) 4th, Philadelphia, W.B. Saunders, 1987, pp. 79, 139.
9. MOWAT M.I.A., The regulation of immune responses to dietary protein antigens, «Immunol. Today», 8: 93, 1987.
10. WALKER-SMITH J.A., FORD R.P., PHILLIPS A.D., The spectrum of gastrointestinal allergies to food, «Ann. Allergy», 53: 629, 1984.
11. WALKER-SMITH J.A., Cow's milk protein intolerance, «Arch. Dis. Child.», 50: 347, 1975.
12. DAVID T.J., Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema, «Arch. Dis. Child.», 59: 983, 1984.
13. AURICCHIO S., CUCCHIARA S., D'ANTONIO A.M., et al., Gastrointestinal-allergy or intolerance to multiple foods in severe chronic diarrhea in early infancy, in Lebenthal E. (ed.), (Nestlé, Vevey). Chronic diarrhea in children, New York, Raven Press, 1984, p. 425.
14. HILL D.J. DAVIDSON G.P., CAMERON D.J.S., et al., The spectrum of cows milk allergy in childhood: clinical, gastroenterological and immunological studies, «Acta Paediatr. Scand.», 68: 847, 1979.
15. CUCCHIARA S., DE RITIS G., FOLLO D., et al., Cow's milk protein intolerance (CMPI): evaluation of clinical, histological, endoscopic and laboratory criteria for postchallenge diagnosis, «Ital. J. Gastroenterol.», 15: 231, 1983.
16. POWELL G.K., Milk and soy induced enterocolitis of infancy, «J. Pediatr.», 93: 553, 1978.
17. JENSKINS H.R., PINCOTT J.R., SOOTHILL J.F., et al., Food allergy: the major cause of infantile colitis, «Arch. Dis. Child.», 59: 326, 1984.
18. MILLA P.J., Food allergic colitis in infants, in: Donning J., (ed.) Food intolerance, London, BalliereTindall, 1987, p. 101.
19. COELLO-RAMIREZ P., LARROSA-ARO, Gastrointestinal occult hemorrhagic and gastroduodenitis in cow's milk protein intolerance, «J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.», 3: 215, 1984.

20. EL MOUZAN M.I., AL QUORAIN A.A., ANIM J.T., Cow's-milk-induced erosive gastritis in an infant, «J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.», 10: 111, 1990.
21. KoKKONEN J., SINILA., Cow's milk intolerance with melen, «Eur.J. Pediatr.», 135: 189, 1980.
22. THOMAS D.W., McGILLIGAN K., EISENBERG L.D., et. al., Infantile colic and type of milk feeding, «Am. J. Dis. Child.», 141: 451, 1987.
23. VENTURA A., PERINI R., STRINATI R., et. al., Coliche importanti del lattante ed ipersensibilità alle proteine del latte vaccino, «Riv. Ital. Pediatr.», 13: 255, 1987.
24. HEWSON P., OBERKLAID F., MENAHEM S., et. al., Infant colic, distress, and crying, «Clin. Pediatr.», 26: 60, 1987.
25. LOTHEL L., LINDBERG T., JAKCOBSSON I., Cow's milk formula as cause of infantile colic: a double-blind study, «Pediatrics», 70: 7, 1982.
26. JAICOBSSON I., LINDBERG T., Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study, «Pediatrics», 71: 268, 1983.
27. KLEIN N.C., HARGROVER L., SLEISENGER M.M., Eosinophilic gastroenteritis, «Medicine», 49: 299, 1970.
28. HINDLE M.O., FRANKLIN C.D., Food allergy or intolerance in severe recurrent aphthous ulceration of the mouth, «Br. Med. J.», 292: 1237, 1986.
29. IYNGKARAN N., ROBINSON M.J., PRATHAP K., et. al., Cow's milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis, «Arch. Dis. Child», 53: 20, 1978.
30. KUITUNEN P., VISAKORPY K., SAVILAHTIE, et. al., Malabsorption syndrome with cows milk intolerance: clinical findings and course in the light of 54 cases, «Arch. Dis. Child», 50: 351, 1975.
31. BEREZINS., SCHWARZ S.M., GLASSMAN M., Gastrointestinal milk intolerance of infancy, «AJDC», 143: 361, 1989.
32. Working Group on Cow's Milk Protein Allergy-Italian Working Group for Pediatric Gastroenterology of the Italian Society of Pediatrics, Cow's milk allergy in the first year of life. An Italian collaborative study, «Acta Paediatr. Scand.», supplement 348: 2, 1988.



## LACTOBACILLI IN THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL DISORDERS IN CHILDREN

ERIKA ISOLAURI, MD  
Medical School - University of Tampere

### **Gut mucosal barrier**

The intestinal mucosa is an important organ of defence providing a barrier against the antigens encountered by the enteric route. Apart from the barrier function, the intestinal mucosa is efficient in assimilating antigens. Intestinal antigen handling determines subsequent immune response to the antigen (1).

The barrier functions are incompletely developed in early infancy. The binding of antigens to immature gut microvillus membrane is increased compared to the mature mucosa, which has been shown to correlate with the increased uptake of antigens (2). An increased antigen load may evoke aberrant immune responses and lead to sensitization (3). Intestinal permeability can be secondarily increased as a result of inflammation in the intestinal mucosa induced by viruses, bacteria or dietary antigens. A greater amount of antigens may thus traverse the mucosal barrier and the routes of transport may be altered.

### **Antigen transfer in gut**

Most macromolecules are excluded by the intestine's mucosal barrier. However, even in physiological conditions, a quantitatively nonimportant but immunologically important fraction of antigens bypasses this barrier and is thus available for intestinal absorption. They are absorbed across the epithelial layer by transcytosis along two functional pathways (4). The main degradative pathway entails lysosomal processing of the protein to smaller peptide fragments which reduces immunogenicity of the protein and is important in host-defence in diminishing the antigen load. More than 90% of the protein internalized passes in this way. A minor pathway allows the transport of intact proteins which results in antigen-specific immune responses. In health paracellular leakage of macromolecules is not allowed due to intact intercellular tight junctions maintaining the macromolecular barrier. Consequently, in health antigen transfer is well controlled and aberrant antigen absorption does not occur.

### **Gut microflora**

The human intestinal microflora is a complex and metabolically active ecosystem which plays an important protective role in humans. Although relative stable, its composition

can be altered in many disease states. Additionally, it may be modified by dietary means, by the administration of antimicrobial agents and by orally administered probiotic bacteria. The normal intestinal microflora mediates colonization resistance against potentially harmful intraluminal substances. This phenomenon may be related to competition over adhesion sites in the intestinal mucosa, to production of antimicrobial substances, or to influence on immunocompetence (5). Gut microflora is an important constituent in the intestine's defence barrier. It has been shown that in the absence of the intestinal microflora antigen transport is increased (6).

### Probiotic bacteria

Lactobacilli constitute a major part of the microflora throughout the gastrointestinal tract. The term "probiotic" has been recently redefined as "a live microbial feed supplement which beneficially affects the host animal by improving its microbial balance" (5). Lactic acid bacteria have been implicated as candidate probiotic microorganisms to reinforce the barrier effect in the gut. Earlier studies have indicated that specific strains of lactobacilli have beneficial effect on the clinical course of rotavirus diarrhoea (7,8). Oral introduction of probiotic bacteria has been associated with alleviation of intestinal inflammation and normalization of increased intestinal permeability, and promotion of the intestine's immunologic barrier, particularly intestinal IgA responses (1,9).

The contribution of intestinal microflora in modification of dietary antigens to tolerogens was investigated. Part I of the study consisted of lymphocyte proliferation tests in 7-9 healthy adults to assess the mitogen-induced proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells to cow milk proteins with and without the *in vitro* degradation by *Lactobacillus* GG (ATCC 53103). Part II of the study included 14 infants fed an extensively hydrolysed whey formula (group WF) and 13 given an extensively hydrolysed whey formula containing *Lactobacillus* GG  $5 \times 10^8$  cfu/g (group WF-GG). The patients were clinically examined and the severity of the skin condition (SCORAD) was graded before and one month after commencing the therapy. The concentrations of tumour necrosis factor- $\alpha$ , eosinophil cationic protein and  $\alpha$ -1 antitrypsin in faeces as indicators of intestinal inflammation were determined.

Part I of the study indicated that the hydrolysis of  $\alpha_{s1}$ - and k-caseins with *Lactobacillus* GG-derived proteases reversed the stimulation of proliferation by k-casein and enhanced the suppression by  $\alpha_{s1}$ -casein in healthy controls (10). Without hydrolyzation, casein increased the production of interleukin-4 in cultures of patients with atopic dermatitis. *Lactobacillus* GG-hydrolysed casein reduced the production of interleukin-4 in cultures from healthy controls and patients with atopic dermatitis (11).

Part II of the study indicated a more rapid alleviation of intestinal inflammation in group WF-GG. In group WF-GG, a reduction in SCORAD scores was seen after one month of therapy, indicating a significant improvement of atopic eczema (12).

These results indicate that by promoting endogenous barrier mechanisms, probiotic



bacteria might have a role in the treatment of gastrointestinal disorders associated with clinical conditions with impaired mucosal barrier function. The capability of intestinal bacteria to modify immunoactivity to food antigens may introduce an immunotherapeutic model for food allergy.

## REFERENCES

1. Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, Rantala I, Virtanen E, Arvilommi H. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* 1993; 105: 1643-50.
2. Stern M, Pang KY and Walker WA. Food proteins and gut mucosal barrier. II. Differential interaction of cow's milk proteins with the mucous coat and the surface membrane of adult and immature rat jejunum. *Pediatr Res* 1984; 18:1252-7.
3. Fargeas MJ, Theodorou V, More J, Wal JM, Fioramonti J, Bueno L. Boosted systemic immune and local responsiveness after intestinal inflammation in orally sensitized guinea pigs. *Gastroenterology* 1995; 109:53-62.
4. Heyman M, Dudroc R, Desjeux JF, Morgat JL. Horseradish peroxidase transport across adult rabbit jejunum *in vitro*. *Am J Physiol* 1982;242:G558-64.
5. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991;32:439-42.
6. Heyman M, Gorthier G, Petit A, Meslin JC, Moreau C, Desjeux JF. Intestinal absorption of macromolecules during viral enteritis: an experimental study on rotavirus-infected conventional and germ-free mice. *Pediatr Res* 1987; 22: 72-8.
7. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanaukee P, Koivula T. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus* GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 1991; 88: 90-7.
8. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 333-9.
9. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human lactobacillus strain. *Pediatr Res* 1992; 32: 141-44.
10. Sitas Y, Soppi E, Korhonen H, Syväoja EL, Saxelin M, Rokka T, Isolauri E. Suppression of lymphocyte proliferation *in vitro* by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus* GG-derived enzymes. *J Allergy Clin Immunol*, in press.
11. Sitas Y, Hurme M, Isolauri E. Downregulation of antiCD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus* GG-derived enzymes. *Scand J Immunol*, in press.
12. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. Submitted.

## LETTURA MAGISTRALE

### IL PEDIATRA E L'ADOLESCENTE

CALOGERO VULLO

*Divisione Pediatrica, Arcispedale S. Anna (Ferrara)*

La tematica relativa ai rapporti tra pediatria ed adolescente è stata trattata numerose volte negli ultimi anni, sia nel corso di congressi, sia in lavori comparsi su riviste di larga diffusione. Pertanto, cercherò di evitare argomenti che sono stati già ampiamente discussi, e mi limiterò a prendere in considerazione alcuni aspetti della pratica adolescentologica che meritano, a mio parere, di essere rivisitati o che sono emersi negli ultimi tempi.

#### **Chi sono gli adolescenti, questi nuovi pazienti con i quali il pediatra deve confrontarsi?**

Il motivo per il quale mi sono posto questa domanda deriva dal desiderio di tentare di capire se sia corretta, o meno, la comune credenza che considera l'adolescenza come un periodo della vita caratterizzato da instabilità emotiva e dalla difficoltà di stabilire rapporti con il prossimo, con l'esclusione dei soggetti di pari età. E' chiaro che se questa credenza risponde alla realtà, dovremo dedurre che il pediatra che si appresta ad assistere anche gli adolescenti dovrà prepararsi ad affrontare notevoli difficoltà sul piano relazionale. Addirittura, sarebbe possibile predire che molti rinuncerebbero alla pratica adolescentologica, per il timore di essere costantemente coinvolti in situazioni che essi non si sentono in grado di dominare.

La letteratura disponibile in proposito non è molto vasta, quella poca disponibile non sembra confermare la credenza che l'adolescenza sia un periodo della vita particolarmente tumultuoso (Douvan e Adelson, Douvan e coll.). Achman e coll. affermano, in base ai dati di una loro ricerca che "contrariamente a ciò che ci si potrebbe aspettare da parte di coloro che vedono l'adolescenza come un periodo di grande turbolenza e di stress, noi abbiamo trovato una buona parte di consistenza lungo le dimensioni delle attitudini, aspirazioni e concetto di se stessi".

Da numerose indagini è risultato inoltre che i problemi psicologici hanno una frequenza simile negli adolescenti e negli adulti. Questi concetti sono espressi molto bene in una rassegna di Offer e coll., intitolata "Debunking the myths of adolescence: findings from recent research", cioè "sgonfiando i miti dell'adolescenza: dati da recenti ricerche", alla quale rinvio coloro che desiderano approfondire l'argomento. E

tuttavia il pediatra che cura gli adolescenti incontrerà certamente difficoltà nello stabilire con essi un buon rapporto, che sono dovute principalmente a due ordini di motivi. Il primo è che noi per il fatto di essere adulti, con un nostro vissuto e una nostra cultura, avremo difficoltà ad assumere nei confronti dell'adolescente, e quindi della sua cultura e delle sue convinzioni, un atteggiamento neutro, quale è richiesto al medico, che ha il compito di curare senza giudicare. Questo è molto diverso da ciò che accade quando il paziente appartiene ad altre bande di età, quando la controparte del medico è sempre un adulto (nel caso dell'infanzia, uno o ambedue i genitori) al quale siamo molto più vicini per cultura e forma di mente. Il secondo motivo è che una fetta consistente degli adolescenti che chiede il nostro aiuto ha problemi che possono avere implicazioni più o meno importanti di ordine psicologico. Non si deve dimenticare, infatti, che se è vero che la maggior parte degli adolescenti non ha problemi, è anche vero che questi sono presentati da una fetta certamente non piccola della popolazione in età adolescenziale.

#### **L'adolescente con malattia cronica**

La problematica relativa agli adolescenti con malattia cronica è molto importante per il pediatra, perché il loro numero è in progressivo aumento, man mano che diventano curabili molte malattie che prima non lo erano. Ciò comporta la necessità che il pediatra affronti e risolva problemi che possono essere nuovi non soltanto per lui, ma anche per la generalità dei pediatri adolescentologi.

E' stato scritto molto sull'adolescente con malattia cronica, anche su questo argomento sono stati creati degli stereotipi che non trovano corrispondenza nella realtà. Molte indagini eseguite in passato hanno dimostrato che gli adolescenti con malattia cronica presentano disturbi psico-sociali più spesso dei soggetti appartenenti alla popolazione generale (bibl. in Perrin e MacLean). Questi dati sono stati e sono spesso letti come indicazione che la malattia cronica è necessariamente causa di insorgenza di problemi psicosociali. Questo cliché non sembra corrispondere al vero.

In effetti, la bibliografia riguardante gli effetti psicosociali della malattia cronica è discorde, e ciò è dovuto a diversi motivi. Innanzitutto, vi è il fatto che molti studi del passato sono stati eseguiti a livello di centri di riferimento, ai quali arrivano pazienti selezionati dalla presenza o dalla gravità del disturbo comportamentale. Comunque, è interessante osservare che anche dalle pubblicazioni meno recenti non risulta una correlazione tra gravità delle espressioni della malattia cronica e gravità dello handicap psicosociale. Un altro fattore di distorsione è costituito dalla possibilità che un disordine psichiatrico venga diagnosticato più spesso nei soggetti con malattie croniche che negli altri, perché i primi sono esaminati da uno psichiatra più spesso dei secondi, ciò che permette l'identificazione di problemi che diversamente avrebbero potuto sfuggire. Infine, bisogna considerare che gli studi sull'inserimento psicosociale dei soggetti con malattia cronica sono obbligatoriamente datati, e che non è detto che ciò

che è stato osservato in un paese possa essere osservato anche in un'altra realtà.

Al contrario, nella letteratura più recente vi sono numerosi dati che dimostrano che i soggetti con malattia cronica hanno un inserimento psicosociale del tutto paragonabile a quello dei loro pari che non hanno malattie (Tavormina e coll.; Orr e coll.; Politis e coll.). Alcuni AA. propongono addirittura che la malattia cronica e la disabilità possano avere effetti positivi sull'aggiustamento e sullo sviluppo della personalità (Stein e Jessop; Zni e coll.). E' stato dimostrato che gli adolescenti con malattia cronica ritengono di avere un adeguato supporto sociale, si sentono socialmente competenti, in grado di controllare le loro vite e usano meccanismi di adeguamento alle circostanze non diversi da quelli usati dai loro pari età. Questo è stato dimostrato per i soggetti con diabete o con fibrosi cistica da Cappelli e coll. e da noi nei soggetti con talassemia major (Politis e coll.; Zani e coll.; Zani e coll.). La malattia cronica che oggi è più temuta, anche in età adolescenziale, è probabilmente costituita dall'AIDS, e pertanto si potrebbe immaginare che l'infezione da HIV debba causare importanti problemi psicosociali, quando diagnosticata, poiché tutti conoscono la sua evoluzione. Drotar e coll. hanno esaminato negli USA un gruppo di 91 adolescenti emofilici HIV positivi, di età media pari a 14,7 + 2 anni e, per confronto, un gruppo di 91 emofilici HIV negativi e di 183 non emofilici, ed hanno trovato nei 3 gruppi in esame livelli comparabili di aggiustamento psicosociale e di rapporti intrafamiliari. Tra i primi due gruppi non vi erano differenze nell'adattamento all'emofilia. Due aspetti degli effetti psicosociali della malattia cronica che hanno ricevuto scarsa attenzione sono costituiti dal loro esito a distanza e dal sesso. Pless e coll. hanno pubblicato nel 1993 i dati relativi ad una ricerca longitudinale eseguita in Gran Bretagna, relativa alle sequele a distanza dei disordini fisici dell'infanzia. Questa ricerca, del quale bisogna dire che ha limiti metodologici riconosciuti dagli stessi AA., ha dimostrato che i problemi psicosociali associati alle malattie croniche persistono all'età di 23 anni, e che essi sono molto più frequenti nei maschi che nelle femmine. I motivi di questa differenza non sono noti: una possibilità considerata dagli AA., tenendo conto di quanto risulta dalla letteratura, è che l'ambiente circostante sia molto più ostile ai maschi che alle femmine "diverse". Se questa ipotesi fosse vera, bisognerebbe concludere che non è la malattia, ma è il modo in cui essa è vista, che è responsabile dell'insorgenza di problematiche di ordine psicosociale. Il fatto che gli adolescenti si adattino molto bene alla malattia cronica non significa che questo vale necessariamente anche per i familiari. Ad esempio, Drotar e coll. (l.c.) hanno osservato che le madri degli emofilici HIV positivi erano più stressate delle madri degli emofilici HIV negativi. E' stata affermata la necessità di prevenire la comparsa di handicap psicosociale nei soggetti con malattie croniche, ed è stata sottolineata la differenza che vi è (o che si ritiene che vi sia) tra la prevenzione dell'handicap e la cura della malattia. La nostra esperienza relativa alla talassemia lascia pensare che la prevenzione, come processo a sé stante, non sia necessaria, se le cure mediche sono adeguate, comprendendo sotto il termine "cure mediche" lo

stabilirsi con i pazienti di un rapporto che sia tale da costituire un supporto psicologico per il paziente. Ciò non significa che il supporto psicologico non possa avere un ruolo indipendente dalle cure mediche, ciò significa che il pediatra che cura i soggetti con malattia cronica, gli adolescenti per quanto ci interessa in questa sede, deve sapere che il suo compito, e quindi la sua responsabilità, è ben maggiore della semplice cura della malattia, sebbene non possa essere distinta da essa.

### **Il passaggio dall'assistenza pediatrica ai servizi per adulti**

Fino a poco tempo addietro, e certamente anche adesso in molti servizi, il problema principale riguardante l'assistenza agli adolescenti è stato quello di sapere come integrarli nei reparti pediatrici. Mentre non tutte le difficoltà attinenti a questa problematica sono state risolte, ci troviamo a dover affrontare un altro problema, altrettanto difficile, se non di più e di segno opposto: quello del passaggio del paziente cronico dalle competenze del pediatra adolescentologo a quelle dell'internista. L'attenzione a questa problematica è recente. Ad essa è stata dedicata una conferenza internazionale che si è tenuta nel settembre 1994 negli USA.

Sulla base delle relazioni fatte, è stato adottato un documento finale. Da esso risulta che è stato possibile identificare quattro modelli del passaggio, cioè:

- *modelli specifici per una singola malattia*: in questo modello il paziente passa dalle competenze di un team pediatrico ad un team misto, composto da pediatri ed internisti, e quindi ad un team composto esclusivamente da internisti. La continuità delle cure viene garantita dalle infermiere e dalle assistenti sociali

- *modelli generici*: nei quali il paziente passa da un servizio pediatrico (dalla nascita a 14 anni), ad un servizio per adolescenti (da 15 a 24 anni) ad un servizio per adulti. In questo modello, gli specialisti sono membri di un team che è coordinato da medici non specialisti, e anche da adolescentologi non medici

- *modello delle cure primarie*: in questo modello, il coordinatore è il medico di famiglia e gli specialisti intervengono come consulenti

- *modelli basati su una singola struttura fisica*: in questo modello, i pazienti sono assistiti sempre nella stessa struttura, nella quale i medici cambiano man mano che l'età del paziente procede.

Dalle relazioni, non è risultata evidenza che un modello sia preferibile ad un altro. Questo è un dato vantaggioso, poiché consente ai curanti di scegliere il modello che meglio si adatta alla realtà nella quale si opera, a costituire la quale contribuiscono diversi fattori, quali la malattia specifica o il tipo di ospedale, che può essere pediatrico o generale. Qualunque sia il modello scelto, in accordo con le raccomandazioni fatte al termine della conferenza è necessario che siano rispettati alcuni principi generali, cioè:

- *il passaggio dell'assistenza deve essere considerato un processo, e non un evento, e deve coinvolgere tutta la famiglia*. Esso deve essere graduale, tutta la problematica ad esso relativa deve essere discussa dai curanti fra di loro, con i familiari



e i pazienti stessi;

- *il processo deve iniziare nello stesso momento in cui viene fatta la diagnosi, e deve tener conto della progressiva capacità del paziente di essere indipendente;*

- *i pediatri e gli altri curanti devono prepararsi alla transizione, e realizzare che ad un certo momento l'interruzione dei legami che si sono stabiliti tra loro e i pazienti è nell'interesse del paziente;*

- *devono essere offerte al paziente diverse opzioni.* Il senso di indipendenza del paziente deve essere sollecitato, sono necessari numerosi colloqui con il paziente in assenza dei familiari;

- *i programmi di assistenza devono essere adattati ad ogni singolo paziente;*

- *è necessario coordinare le attività di tutti coloro che sono coinvolti nell'assistenza.*

E' interessante notare che la conferenza ha messo in evidenza che vi sono situazioni precostituite e preconcepite che si trovano in tutte le culture ed in tutti i paesi, che ostacolano il processo di transizione.

## Conclusioni

Nel nostro, come in altri paesi, l'ambito di età di competenza del pediatra si è esteso fino ad includere l'adolescenza. Ciò comporta la necessità che il pediatra integri il bagaglio culturale del quale dispone, allo scopo di mettersi in grado di affrontare situazioni e problematiche per lui nuove. Gli argomenti che ho trattato esemplificano come non sempre le nozioni reperibili nella letteratura trovano un riscontro nella realtà o, almeno, nella nostra realtà e come la pratica dell'adolescenzologia crei delle situazioni nuove e che devono essere affrontate tenendo conto non soltanto di quel poco che risulta dalla letteratura ma anche e soprattutto del contesto nel quale si opera.

## Bibliografia

1. Bachman J.G., O'Malley R.M., e Johnston J. Adolescent to Adulthood: Change and stability in the lives of young man. Ann. Arbor, MI, Institute for Social Research, 1979
2. Bless I.P., Power C. e Peckam C.S. Long-term psychosocial sequelae of chronic physical disorders in childhood. Pediatrics 91: 1131-1136, 1979.
3. Blum R.W. Transition to Adult ?? Health Care: setting the Stage. J. Adolescent Health Care 17: 3-5, 1995
4. Bowes G., Sinnema G. et al. Transition Health Services for Youth with Disabilities: A Global Perspective. J. Adolescent Health Care 17: 23-31, 1995
5. Cappelli M.A., McGrath P.J. et al. Chronic disease and its impact. The adolescent perspective. J. Adolescent Health Care 18: 283-288, 1989
6. ? Conference on "Moving on: Transition from Pediatric to Adult Health Care". Summary of Conference Recommendations. J. Adolescent Health Care 17: 6-9,

1995

- 7 Douvan E. e Adelson J. The adolescent experience. New York, Jon Wiley and Sons., 1966
- 8 Drotar D.D., Agle D.P. e coll. Psychological Response to HIV Positivity in Hemophilia. *Pediatrics* 96: 1062-1069, 1995
- 9 Offer D. e Offer J.B. From Teenage to Young Manhood: A Psychological study. New York, Basic Books, 1975
- 10 Offer D. e Schonert K.A. Debunking the Myths of Adolescence: Findings from Recent Research. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 31: 1003-1014, 1992
- 11 Orr D.P., Weller S.C., Saterwhite B. et al. Psychosocial implications of disease in adolescence. *J. Pediatr.* 104: 152-157, 1984.
- 12 Perrin J.M. e MacLean W., Jr. Children with Chronic Illness. *Pediat. Clin. North America*, 1988: 35, 1325-1337  
Pollis C., Di Palma A. e coll. Social Integration of older thalassemic children. *Arch. Diseas. Child.* 65: 984-986, 1990
- 13 Stein R. e Jessop D. A noncategorical approach to chronic childhood illness. *Public Health Report* 97: 354-362, 1982
- 14 Tavormina J.B. e coll.: Chronically ill children - a psychologically and emotionally deviant population ? *J. Abnormal Child Psychol.* 4: 99-110, 1976
- 15 Zani B. Di Palma, A. e Vullo C. Psychosocial aspects of chronic illness in adolescents with thalassemia major. *J. of Adolescence* 18: 387-402, 1995



## Tavola Rotonda

Round Table

La vaccinazione nei bambini con patologie

Presidenti: Perletti L.  
Pototschinig C.,

Moderatore: Mengarda G.,



## LA VACCINAZIONE DEI BAMBINI CON PATOLOGIE

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

*Ospedale Maggiore "C.A.Pizzardi" -Bologna*

*Dipartimento di Pediatria*

### INTRODUZIONE

L'attuazione di campagne vaccinali di massa, soprattutto nei confronti delle malattie ad eziologia virale, per le quali, d'altra parte, non siamo ancora in possesso di farmaci efficaci, ha permesso di conseguire brillanti successi dei quali i più spettacolari sono rappresentati dall'eradicazione mondiale del vaiolo e, nel nostro Paese, dalla scomparsa della difterite, della poliomielite e dalla netta contrazione dei casi di tetano. Le vaccinazioni pertanto costituiscono una delle armi più efficaci della medicina preventiva.

La strategia da seguire per ottenere non solo la riduzione della morbilità e della mortalità ma anche possibilmente l'eradicazione delle malattie infettive, è quella di sottoporre almeno il 90% dei bambini al ciclo completo di vaccinazioni di base entro il secondo anno di vita.

Sebbene i moderni vaccini in genere siano sicuri ed efficaci, non lo sono completamente, tanto che alcuni possono causare effetti indesiderati e qualche paziente può non risultare protetto.

Se la prudenza è sicuramente da adottare in ogni circostanza riguardante la pratica vaccinale è necessario, d'altra parte conoscere a fondo le vere controindicazioni alle vaccinazioni che possono essere di ordine generale e specifico, in quanto sono diffusi ed abbastanza radicati alcuni preconcetti all'immunizzazione attiva.

### IMMUNIZZAZIONE ATTIVA IN SITUAZIONI PATOLOGICHE.

Se il consenso è pressoché unanime sulla utilità individuale e sociale dell'immunizzazione attiva per la prevenzione di diverse malattie infettive, restano ancora aperti i problemi da affrontare nella pratica vaccinale dei soggetti affetti da patologia acuta o cronica, non solo in rapporto a questa ma anche al tipo di vaccino da somministrare.

Prendiamo ora in considerazione varie patologie che possono modificare l'atteggiamento vaccinale:

malattie acute febbrili: non rappresentano in sé una controindicazione, ma solo una precauzione in quanto il rialzo termico che può verificarsi a seguito di una vaccinazione può confondere il quadro clinico; pertanto è consigliabile rinviare di qualche tempo la somministrazione del vaccino. Così non è controindicato vaccinare in presenza di una infezione delle vie aeree superiori con breve rialzo termico o modesta diarrea, un bambino peraltro in buone condizioni;

trattamento antibiotico recente o tutt'ora in corso, in assenza di un quadro chiaro patologico specifico, non controindica la vaccinazione;

prematrità: secondo quanto indicato nel XXIII Rapporto del Comitato sulle Malattie Infettive del "Red Book" dell'Accademia Americana di Pediatria (AAP), i pretermine ed i nati di basso peso in rapporto all'età gestazionale, devono ricevere i vaccini all'età cronologica consigliata per i nati a termine. Inoltre le dosi di vaccino non devono essere ridotte. Se all'età cronologica consigliata per le vaccinazioni i soggetti prematuri si trovano ancora ricoverati in ambiente ospedaliero, è consigliabile praticare il vaccino trivalente contro difterite-tetano-pertosse, mentre l'antipolio orale (OPV) deve essere iniziato dopo la dimissione, onde evitare la trasmissione del poliovirus nell'unità neonatale. In alternativa è possibile la somministrazione del vaccino inattivato (IPV) durante la degenza, seguito dalle successive dosi di OPV dopo la dimissione. Per quanto attiene la vaccinazione anti epatite B (HBV), i pretermine nati da madre HBsAg positiva, devono ricevere le immunoglobuline specifiche entro le 12 ore dalla nascita ed il vaccino specifico contemporaneamente ma in sede diversa. Nei prematuri nati da madre HBsAg negativa, con peso nascita inferiore a 2 Kg., il ciclo vaccinale deve essere iniziato non prima del raggiungimento di tale peso, in quanto alcuni studi hanno dimostrato che i livelli di sierconversione in lattanti di peso molto basso sono inferiori a quelli riscontrati nei prematuri vaccinati oltre i 2 Kg. I lattanti affetti da displasia broncopolmonare, devono essere sottoposti a vaccinazione antinfluenzale già all'età di 6 mesi, così come i familiari ed il personale addetto alla loro assistenza.

immunodeficienza: i vaccini a virus e batteri vivi in generale sono controindicati, mentre possono essere prescritti quelli inattivati (come ad esempio l'IPV), anche se la risposta immunologica in soggetti con deficit di anticorpo-poiessi è per lo più inadeguata. In particolare l'OPV non deve essere somministrato nemmeno ai familiari dei pazienti con immunodeficienza poiché i virus vivi vaccinali diffusi nell'ambiente possono infettare tali pazienti determinando casi di poliomielite postvaccinale fatale o quanto meno paralitica. Al contrario il vaccino trivalente anti morbillo-parotite-rosolia (MMR) può essere tranquillamente prescritto ai familiari in quanto tali virus non vengono trasmessi dai vaccinati. Per quanto attiene i bambini con infezione da HIV asintomatica o sintomatica, solo le vaccinazioni OPV e BCG sono controindicate, vale a dire quelle ad agenti vivi: l'eccezione è rappresentata dall'MMR. Infatti la segnalazione da un lato di casi di morbillo con gravi esiti fino all'exitus e dall'altro di assenza di reazioni avverse alla vaccinazione MMR in bambini con infezione da HIV, ha fatto sì che tale profilassi sia raccomandabile in tutti i soggetti con infezione da HIV, unitamente alla somministrazione dei vaccini DTwPoDTaP, IPV, HBV, Hib secondo i normali schemi di vaccinazione: Anche la vaccinazione annuale antinfluenzale a partire da 6 mesi di vita e quella antipneumococcica dai 2 anni, vista l'elevata incidenza di infezioni invasive da pneumococco, sono sicuramente più che raccomandabili;

terapia immunosoppressiva: i vaccini batterici e virali vivi attenuati sono

controindicati. L'unica eccezione è rappresentata dalla vaccinazione anti varicella nei bambini affetti da leucemia linfatica acuta in remissione con una leucometria  $\geq 1000$  elementi/mm<sup>3</sup>, nei quali il rischio della varicella naturale è maggiore di quello del virus vaccinico. In linea di massima prima dell'impiego di vaccini vivi è necessario attendere almeno 3 mesi dalla sospensione della terapia. Incerta è l'efficacia dei vaccini anti DTwPoDTaP, HBV e antinfluenzale durante il trattamento con immunosoppressori, per cui è bene attendere circa un mese dalla fine del trattamento stesso;

**terapia corticosteroidica:** nessuna controindicazione alle vaccinazioni esiste per i soggetti immunologicamente normali che abbiano ricevuto una terapia per via generale o locale per un periodo  $\leq$  a 2 settimane con dose giornaliera bassa o moderata, mentre i bambini trattati con dosi elevate (mg 2/Kg/die) non devono ricevere vaccini vivi;

**trapianto di midollo e di organi:** i soggetti sottoposti a trapianto di midollo vanno considerati come non vaccinati e quindi immunizzati: l'intervallo di tempo che deve intercorrere fra il trapianto e la somministrazione di vaccini varia in rapporto a diverse considerazioni. A circa 12 mesi di distanza si possono impiegare i vaccini inattivati, mentre per quelli vivi e attenuati come l'MMR è necessario attendere almeno 2 anni in assenza di qualsiasi sintomo di GVHD cronica, per la possibilità di un'infezione latente che potrebbe avere conseguenze croniche sul sistema nervoso centrale. Solo il vaccino IPV deve essere prescritto ai trapiantati ed ai familiari. I bambini di età superiore ai 12 mesi che sono in lista per trapianto d'organo, devono essere sottoposti a vaccinazione anti MMR almeno 1 mese prima dell'intervento. Poichè i dati sull'immunizzazione dei trapianti sono ancora limitati, l'uso dei vaccini, specie di quelli virali vivi, varia nei diversi centri e chi deve praticare le vaccinazioni a tali pazienti deve sviluppare propri protocolli in collaborazione con immunologi ed infettivologi;

**asplenia:** sia questa primitiva (congenita) o secondaria ad intervento chirurgico o ad alcune malattie, determina un aumentato rischio di batteriemia fulminante associata ad elevata mortalità. A prescindere quindi dal motivo di tale condizione, i bambini con asplenia anatomica o funzionale devono essere sottoposti a vaccinazione anti pneumococco e ricevere i vaccini polisaccaridici contro Hib e meningococco;

**malattie emolinfoproliferative:** i vaccini vivi attenuati sono controindicati nei soggetti con tale patologia in quanto possono influire negativamente sulla capacità di produrre anticorpi e sulle reazioni di immunità cellulare. Solo la vaccinazione contro la varicella può essere praticata in considerazione della gravità della malattia da virus selvaggio in questi soggetti. Così i pazienti con malattia di Hodgkin che sono particolarmente esposti al rischio di infezioni invasive da pneumococco e da Hib, devono ricevere i vaccini contro tali patogeni, secondo le raccomandazioni valide per l'età. La risposta anticorpale è migliore se la pratica vaccinale viene eseguita 10-15 giorni prima dell'inizio della chemioterapia o circa 3 mesi dopo la sua sospensione;

**malattie del sistema nervoso:** le malattie neurologiche stabilizzate, non progressive, non controindicano le vaccinazioni. Per quanto attiene in particolare i lattanti e i bambini

con storia personale di convulsioni esiste un aumentato rischio di convulsioni in seguito a vaccinazione antipertossica (DTP) o antimorbillosa (MMR). Nella stragrande maggioranza dei casi, queste convulsioni sono brevi, autolimitanti, generalizzate ed associate a febbre. Queste caratteristiche indicano che tali convulsioni sono da inquadrare nelle convulsioni febbrili. Inoltre non esistono dimostrazioni che queste convulsioni esponano al rischio di danno cerebrale o di epilessia, aggravino danni neurologici, modifichino la prognosi nei bambini con malattia neurologica stabilizzata. Tuttavia, dato che il rischio di una convulsione post-vaccinale è aumentato, la vaccinazione antipertosse sia cellulare che acellulare dei bambini con crisi convulsive recenti deve essere rinviata fino a quando non sia esclusa una patologia neurologica progressiva o le convulsioni siano bene controllate. Dal momento che la febbre può abbassare la soglia convulsiva in questi pazienti, esiste l'indicazione alla somministrazione di paracetamolo contestualmente alla vaccinazione e successivamente ogni 4 ore nelle prime 24 ore. Un'anamnesi familiare positiva per convulsioni o effetti collaterali successivi a vaccinazione antipertosse non rappresentano controindicazioni alla vaccinazione stessa. In tutti questi casi è maggiormente raccomandabile l'impiego del vaccino DTaP, dal momento che è associato a febbre moderata o elevata con minore frequenza rispetto al vaccino DTwP;

**malattie croniche:** abbiamo già parlato delle vaccinazioni in presenza di alcune patologie croniche; per altre come cardiopatie, malattie metaboliche, renali e fibrosi cistica, che rappresentano situazioni a maggior rischio di complicanze nel corso di malattie infettive, sono indicate tutte le vaccinazioni obbligatorie e quelle facoltative consigliate comprese quella antipneumococcica ed antinfluenzale;

**anamnesi allergica:** i soggetti con manifestazioni allergiche non rappresentano di per sé un gruppo in cui sono controindicate le vaccinazioni, ma richiedono comunque precauzioni, quali non vaccinare in presenza di manifestazioni della malattia in quanto la differenziazione tra reazione allergica al vaccino e a qualche altro allergene ambientale è impossibile. Per quanto attiene in particolare la "vexata questio" che da decenni è dibattuta circa la sicurezza della somministrazione del vaccino combinato MMR a soggetti con allergia alle uova, per i rischi di un potenziale shock anafilattico in quanto i virus di tale vaccino sono coltivati su fibroblasti di embrione di pollo, riteniamo molto indicativo nel comportamento da tenere in tali condizioni, un articolo di James e al. pubblicato nel 1995 su *N Engl J Med*. Gli autori riferiscono che nessuno dei 54 bambini con allergia all'uovo confermata in tutti dai tests cutanei e dei quali ben 26 con manifestazioni di shock anafilattico dopo ingestione di uova e che non erano stati vaccinati in precedenza, immunizzati con MMR in unica dose, ha presentato reazione avversa immediata o ritardata e concludono che tale vaccino può essere somministrato in dose unica ai bambini allergici alle uova, anche a quelli con elevata ipersensibilità. In presenza di ipersensibilità ad altri componenti dei vaccini quali conservanti, antibiotici e adiuvanti, il vaccino può essere somministrato seguendo la tecnica di Besredka: per via sottocutanea a dosi crescenti ogni 15-20 minuti primi, iniziando con ml 0,05 di una diluizione 1:10 seguita da una dose

di ml 0,05 di vaccino non diluito, ml 0,10, ml 0,15, ml 0,20 fino a raggiungere la quantità totale del vaccino da somministrare. E' ovvio che durante tutto il tempo di somministrazione del vaccino è indispensabile la presenza del medico con tutti i farmaci e la strumentazione adatti ad affrontare l'eventuale comparsa di anafilassi.

## CONCLUSIONI

In conclusione possiamo affermare che anche nei paesi più progrediti molti bambini non vengono correttamente immunizzati perchè portatori di varie patologie che non sono vere controindicazioni, ma che sono da ascrivere non solo ad una insufficiente informazione dei genitori ma anche ad una errata prudenza dei medici. Ora che le industrie produttrici mettono a disposizione vaccini sempre più sicuri, è compito del pediatra riconoscere i casi veri di patologia che controindicano la pratica vaccinale così da renderla sempre più sicura ed accetta. Pertanto è necessario un continuo aggiornamento del medico in generale e del pediatra in particolare sui grandi temi dell'immunizzazione attiva, soprattutto in considerazione di eventuali controindicazioni che devono essere identificate con rigore scientifico.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. G. Bartolozzi: I Vaccini. La Nuova Italia Scientifica, 1994.
2. A K Fielding: Prophylaxis against late infection following splenectomy and bone marrow transplant. *Blood-Rev*, 1994; 8:179.
3. JM James, A W Burks, PK Roberson, H A Sampson: Safe administration of measles vaccine to children allergic. *N Engl J Med*, 1995, 332:1262.
4. Nizar Ajjan: La vaccinazione, Pasteur Merieux Sérums & Vaccins S.A., 1993.
5. XXIII Report of the Committee on Infectious Diseases. Red Book 1994 by American Academy of Pediatrics.
6. The Australian College of Pediatrics Policy Statement. Contraindications to immunization against pertussis. *J Paediatr Child Health*, 1994; 30:310.
7. F. Veber : Vaccination of immunocompromised children. *Pediatrie*, 1993; 48:511.
8. A. Vierucci, C. Azzari, E. Novembre, M. Resti, M.E. Rossi: Le vaccinazioni in Pediatria. 3<sup>a</sup> Edizione. Editrice CSH s.r.l., 1995.
9. L. Zannino, E. Bignamini: Le vaccinazioni. Perchè quando e come. Editeam s.a.s., 1994.



## LE VACCINAZIONI NEL PRETERMINE.

GAETANO CHIRICO E GIORGIO RONDINI

*Divisione di Patologia Neonatale e Terapia Intensiva,  
Policlinico San Matteo, IRCCS, Pavia*

Il periodo ottimale per l'inizio delle vaccinazioni nel neonato-lattante è condizionato da diversi fattori. Se, infatti, da un lato sarebbe utile anticipare il più possibile l'epoca della vaccinazione per fornire al neonato una precoce protezione (idealmente le vaccinazioni andrebbero fatte alla nascita), d'altra parte è opportuno attendere che il neonato superi la fase dell'immunodeficienza fisiologica, particolarmente spiccata nel corso del primo mese di vita [7, 14, 15].

Inoltre, anche gli anticorpi specifici, trasmessi dalla madre al feto per via transplacentare, potrebbero inibire la risposta anticorpale, particolarmente nel corso del 1°-2° mese di vita [6].

Sulle basi di queste considerazioni, l'epoca di inizio delle vaccinazioni è stata fissata al 3° mese di vita (cioè a due mesi compiuti), età in cui il neonato a termine raggiunge una soddisfacente maturità immunologica, accompagnata da una riduzione dei livelli degli anticorpi trasmessi dalla madre. La risposta alla prima dose del vaccino anti-difterico-tetanico è quasi del 100%, e all'anti-polio è di circa il 90%.

Sono invece ancora controverse le modalità di immunizzazione del neonato pretermine. In questi pazienti infatti, oltre alla frequente patologia che, particolarmente nei nati di peso < 1500 gr., ne prolunga la permanenza in ospedale fino anche al 3°-5° mese di vita, la condizione di immunodeficienza è molto più accentuata e duratura che nel neonato a termine. Particolarmente compromessa risulta nei neonati pretermine la capacità di risposta anticorpale [10], a causa della immaturità della funzione sia dei macrofagi che dei T e B linfociti.

Pertanto non è chiaro se la vaccinazione può essere iniziata, come per il neonato a termine, al 3° mese di età cronologica (età post-natale), oppure al 3° mese di età "corretta" (età post-concezionale), che si ottiene aggiungendo all'età cronologica il numero di settimane mancanti al termine della gravidanza. Inoltre, non è chiaro se la risposta immunitaria può essere influenzata dal grado di immaturità o dalla eventuale presenza di grave patologia perinatale.

Il comportamento nei confronti delle vaccinazioni del pretermine non è ancora univoco, e recenti indagini epidemiologiche condotte in Inghilterra e negli USA [26] hanno rilevato che in una elevata percentuale di casi l'inizio delle vaccinazioni è ancora oggi ritardato nel pretermine. In Italia, in assenza di precise disposizioni legislative in merito, la decisione sull'epoca di inizio delle vaccinazioni nel pretermine viene affidata

ai singoli centri, con il risultato di un comportamento diversificato fra centro e centro, come anche verificato da indagini condotte recentemente in Campania ed in Sardegna [9, 11].

Sono stati condotti diversi studi sulla risposta immunitaria nei confronti della vaccinazione antidifterico-tetanica-pertossica [3, 4, 16, 22, 25, 32, 33] che hanno fornito i seguenti risultati: la percentuale di sieroconversione dopo la prima dose del vaccino antidifterico-tetanico è nel pretermine significativamente più bassa rispetto al neonato a termine (rispettivamente l'85% verso il 100%), ma raggiunge il 100% dopo la seconda dose. Anche per la vaccinazione antipertosse la percentuale di sieroconversione dopo la seconda dose nel neonato pretermine è superiore al 90%, simile a quella del neonato a termine.

La risposta alla vaccinazione con DTP risulta adeguata nel pretermine anche se viene utilizzata la schedula accelerata di immunizzazione (2, 3 e 4 mesi d'età) attualmente in uso in Gran Bretagna [28].

I risultati di un nostro recente studio sulle sottoclassi delle IgG hanno dimostrato che i neonati pretermine presentano una valida risposta alla vaccinazione antitetanica, particolarmente nell'ambito delle sottoclassi IgG1 e IgG3 (proprio a queste due sottoclassi appartengono gli anticorpi prodotti in via preferenziale in risposta ad un antigene di natura proteica, come il tossolide tetanico), anche se con livelli anticorpali leggermente più bassi che nel neonato a termine. Le gravi complicanze in epoca neonatale potrebbero causare un ritardo transitorio della risposta anticorpale, limitato ai primi sei mesi di vita [12].

L'incidenza di effetti collaterali (reazioni febbrili o flogistiche locali, irritabilità, pianto inconsolabile) sarebbe più bassa nel pretermine, verosimilmente per una ridotta capacità di risposta infiammatoria generale e locale [4, 17].

I risultati preliminari relativi alla vaccinazione antipertosse con vaccino acellulare, più efficace e meglio tollerato di quello tradizionale [19], hanno dimostrato una ottima risposta nel pretermine, con sieroconversione nel 91-96% dopo la terza dose, anche se l'intensità della risposta era più bassa che nel neonato a termine [8]. Gli effetti collaterali del vaccino acellulare sono risultati simili a quelli del neonato a termine, e molto meno frequenti rispetto a quelli osservati con il vaccino tradizionale [8].

Nessuna differenza è stata invece riscontrata nella risposta alla vaccinazione antipolio orale (OPV); probabilmente la più accentuata immunodepressione nel pretermine è controbilanciata dal fatto che i livelli di anticorpi trasmessi dalla madre sono più bassi che nel neonato a termine [32]. Anche la risposta al recente vaccino antipolio inattivato e potenziato (eIPV) è risultata simile nel neonato a termine e pretermine, sia per quel che riguarda la sintesi di anticorpi neutralizzanti sierici, sia la produzione locale di anticorpi neutralizzanti nasofaringei e di IgA secretorie [1]. Inoltre, la risposta alla vaccinazione con eIPV può essere potenziata nel pretermine mediante somministrazione addizionale di una dose nei primi dieci giorni di vita. [24].

In un nostro studio condotto recentemente a Pavia un gruppo di neonati pretermine vaccinati dalla nascita contro l'epatite B ha sviluppato livelli protettivi di anticorpi anti-

HBsAg nel 100% dei casi al completamento del ciclo vaccinic [13]. Questi dati concordano con quelli di del Canho e Coll. e Sanpavat e Coll., che hanno osservato una pari capacità di risposta al vaccino anti-epatite B nei pretermine rispetto ai neonati a termine [18, 30], ma contrastano con i risultati di uno studio condotto ad Hong Kong, dove nei pretermine la percentuale di "non-responder" arrivava fino al 21%. Secondo gli autori di questa ricerca, la ridotta risposta al vaccino poteva essere legata ad una predisposizione genetica alla non-responsività della popolazione cinese [23].

Significativamente ridotta risulta invece la risposta del neonato pretermine, particolarmente se affetto da patologia cronica, nei confronti delle vaccinazioni anti-influenzale [20], anti-Haemophilus influenzae [27, 34] e anti-tubercolare con BCG [31].

Sulla base di questi risultati l'"American Academy of Pediatrics" e la "British Pediatric Association" hanno stabilito che i pretermine possono essere regolarmente vaccinati contro difterite, tetano, pertosse e poliomelite secondo l'età cronologica, cioè al 3° mese di età post-natale, oppure al momento della dimissione dall'ospedale in caso di ricovero prolungato.

Più precisamente il "Red Book" [2] suggerisce:

"I bambini nati pretermine dovrebbero essere immunizzati secondo l'età cronologica, anche se il peso alla nascita era molto basso, e anche se hanno presentato emorragia cerebrale o altra patologia neurologica subito dopo la nascita, ma che all'età di due mesi si trovano in condizioni cliniche stabili. La dose del vaccino non deve essere ridotta nei pretermine. Se i neonati sono ancora ricoverati al momento previsto per l'inizio delle vaccinazioni, si dovrebbe somministrare il vaccino triplo anti-difterite-tetano-pertosse (DTP) ed il vaccino coniugato anti-Haemophilus influenzae b (HbCV). Per evitare la trasmissione del poliovirus orale (OPV) ai pazienti ricoverati, la vaccinazione antipolio va procrastinata a dopo la dimissione, oppure va usato il vaccino inattivato (IPV), completando poi la vaccinazione con OPV dopo la dimissione. Se il neonato viene dimesso a due mesi di vita, il DPT, l'OPV e l'HbCV possono essere somministrati al momento della dimissione.

Ai nati pretermine da madre HBsAg positiva vanno somministrate alla nascita le immunoglobuline anti-HBVe, appena possibile, comunque entro il primo mese, il vaccino (in tutti gli altri neonati la vaccinazione anti-epatite B, obbligatoria secondo la legge del 27 maggio 1991, n° 165, va praticata contestualmente alla DTP ed antipolio). Nei nati da madre HBsAg negativa con peso inferiore a 2000 gr potrebbe essere opportuno ritardare l'inizio della vaccinazione a due mesi di età.

Ai pretermine con problemi respiratori cronici andrebbe somministrato il vaccino anti-influenzale all'età di sei mesi. Inoltre, per proteggere i pazienti con patologia cronica prima dei sei mesi di vita, anche i familiari e chi segue il bambino, compreso il personale ospedaliero, dovrebbero immunizzarsi contro l'influenza."

Alcune patologie del pretermine, quali la displasia broncopolmonare, le crisi di apnea regredite o ben controllate dalla terapia, infezioni virali minori non febbrili, storia

di pregresse convulsioni, attualmente ben controllate dalla terapia e senza sintomi di patologia neurologica evolutiva, l'infezione congenita da citomegalovirus, l'emorragia cerebrale intraventricolare non complicata, l'idrocefalo stabilizzato, non controindicano le vaccinazioni [26].

La somministrazione di immunoglobuline endovena nel periodo neonatale non sembra influenzare l'efficacia della vaccinazione antitetanica, antipolio e antimorbillo-parotite-rosolia [5, 12, 29], mentre potrebbe ridurre la risposta alla vaccinazione anti-Haemophilus influenzae [27].

Non esistono pertanto particolari controindicazioni alle vaccinazioni nel pretermine, salvo quelle previste anche per il neonato a termine, in particolare la presenza di patologia neurologica evolutiva e convulsivante che controindica l'impiego dell'antipertossica e rende preferibile l'IPV all'OPV, o una storia familiare di convulsioni febbrili o di complicanze neurologiche da vaccino.

Possiamo ribadire la raccomandazione di vaccinare i bambini nati pretermine secondo il normale calendario previsto sia per le vaccinazioni di legge che per alcune vaccinazioni facoltative, come l'anti-pertossica e l'anti-influenzale, quest'ultima da effettuarsi dopo il sesto mese. Altamente raccomandabile è anche la vaccinazione tripla anti-morbillo-parotite-rosolia, da eseguirsi dopo i 12 mesi di età.

Da ricordare infine l'opportunità, per il medico vaccinatore, di valutare accuratamente l'anamnesi e di richiedere il consenso informato scritto, in particolare per le vaccinazioni facoltative, effettuate al di fuori di campagne vaccinali [21].

## BIBLIOGRAFIA

1. Adenyl-Jones SCA, Faden H, Ferdon MB, Kwong MS, Ogra PL. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. *J Pediatr* 120: 686-89, 1992.
2. American Academy Pediatrics: "Report of Committee on Infectious disease (Red Book)" - 23rd Edition. Illinois, 1994.
3. Bernbaum JC, Anolik R, Polin RA, Douglas SD. Development of the premature infants host defence system and its relationship to routine immunizations. *Clin Perinatol* 11: 73-84, 1984.
4. Bernbaum JC, Daft A, Anolik R et al. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis immunizations. *J Pediatr* 107: 184-188, 1985.
5. Berzen A, Whyte H, Chabot J, Roifman C. Treatment with gammaglobulin in newborns does not affect subsequent humoral immune function? *Pediatr Res* 27: 262A, 1990.
6. Booy-R; Aitken-SJ; Taylor-S; Tudor-Williams-G; Macfarlane-JA; Moxon-ER; Ashworth-LA; Mayon-White-RT; Griffiths-H; Chapel-HM Immunogenicity of

- combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine given at 2, 3, and 4 months versus 3, 5, and 9 months of age. *Lancet*. 339: 507-10, 1992.
7. Burgio GR, Hanson LA, Ugazio AG. *Immunology of the neonate*. Springer-Verlag, Berlino, 1987.
  8. Carapella De Luca E, Casadei Pistilli AM, Regoli D, Carlucci F. Vaccinazioni obbligatorie e non nel nato pretermine. *Neonatologica*, 7: 141-46, 1993.
  9. Cascioli CF, Viggiano D, Scalone MG, Balletta M, Costanzo P, Liguori M. Le vaccinazioni obbligatorie nel lattante nato prima del termine: l'opinione di un gruppo di pediatri. *Neonatologica* 3: 157-159, 1989.
  10. Cates KL, Goetz C, Rosenberg G, Patschenko A, Rowe JC, Ballow M. Longitudinal development of specific and functional antibody in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res* 23: 14-22, 1988.
  11. Chiappe S, Puddu M, Palmas G, Chiappe F, Zurrada V, Carta E, Murgianu I. Immunizzazione contro la pertosse ed epoca di inizio delle vaccinazioni obbligatorie nel nato di basso peso. Risultati di un'indagine territoriale. *Neonatologica* 4: 235-244, 1990.
  12. Chirico G, Avanzini A, Comelli L, Gasparoni A, Ascione A, Rondini G. Valutazione delle sottoclassi specifiche di IgG dopo vaccinazione antitetanica nel bambino nato di basso peso. *Riv Ital Ped* 17: 28, 1991.
  13. Chirico G, Belloni C, Gasparoni A, Cerbo RM, Rondini G, Klersy C, Orsolini P, Filice G. Hepatitis B immunization in infants from HBsAg negative mother. *Pediatrics* 92: 717-19, 1993.
  14. Chirico G, Maccario R, Plebani A, Duse M, Rondini G, Ugazio AG, Burgio GR. L'immunodepressione del neonato a termine e pretermine. *Riv All Immunol Ped* 2: 77-89, 1988.
  15. Chirico G, Rondini G, Plebani A, Chiara A, Massa M, Ugazio AG. Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates. *J Pediatr* 110: 437-42, 1987.
  16. Conway SP, James JR, Smithells RW, Melville-Smith M, Magrath D. Immunization of the preterm baby. *Lancet* ii: 1326, 1987.
  17. D'Angio-CT; Maniscalco-WM; Pichichero-ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, Haemophilus influenzae, and polio immunizations. *Pediatrics*. 96: 18-22, 1995.
  18. del Canho R, Grosheide PM, Gerards LJ, Heijtkink RA, Schalm SW. Hepatitis B vaccination and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 12: 407-408, 1993.
  19. Greco-D; Salmasso-S; Mastrantonio-P; Giuliano-M; Tozzi-AE; Anemona-A; Ciolfi-degli-Auti-ML; Giammanco-A; Panci-P; Blackwelder-WC; Klein-DL; Wassilak-SG. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group *N-Engl-J-Med*. 334: 341-8, 1996.
  20. Grootuis JR, Levin MJ, Lehr MV, Weston JA, Hayward AR. Immune response to



- split-product influenza vaccine in preterm and full-term young children. *Vaccine* 10: 221-25, 1992.
21. Gruppo di Studio di Immunologia della SIP. Consensus Conference: Gli aspetti medico-legali delle vaccinazioni in pediatria. *Riv Immunol Allerg Pediatr* 7: 39-49, 1993.
  22. Koblin-BA; Townsend-TR; Munoz-A; Onorato-I; Wilson-M; Polk-BF. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Pediatr-Infect-Dis-J*. 7: 704-11, 1988.
  23. Lau Y, Tam AYC, Ng KW et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J. Pediatr*. 121: 962-965, 1992.
  24. Linder-N; Yaron-M; Handsher-R; Kuint-J; Birenbaum-E; Mazkereth-R; Lubin-D; Mendelson-E; Safir-O; Reichman-B. Early immunization with inactivated poliovirus vaccine in premature infants. *J-Pediatr*. 127: 128-30, 1995.
  25. Lingman S, Miller C, Pateman J, Beaver R. Immunization of preterm infants. *Br Med J* 292: 1183-85, 1986.
  26. Longkamp DL, Langhough R. Primary care Physician knowledge about diphtheria-tetanus-pertussis immunization in preterm infants. *Pediatrics* 89: 52-55 1992.
  27. Muñoz-A; Salvador-A; Brodsky-NL; Arbeter-AM; Porat-R. Antibody response of low birth weight infants to Haemophilus influenzae type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics*. 96: 216-9, 1995.
  28. Ramsay-ME; Miller-E; Ashworth-LA; Coleman-TJ; Rush-M; Waight-PA Adverse events and antibody response to accelerated immunisation in term and preterm infants. *Arch-Dis-Child*. 72: 230-2, 1995.
  29. Ruderman-JW; Barka-N; Peter-JB; Stichm-ER. Antibody response to MMR vaccination in children who received IVIG as neonates *Am-J-Dis-Child*. 145: 425-6, 1991.
  30. Sanpavat-S; Poovorawan-Y; Chittinand-S; Bhongsvej-S; Thaitumyanon-P Immunogenicity of hepatitis B vaccine in premature infants. *Southeast-Asian-J-Trop-Med-Public-Health*. 25: 93-5, 1994.
  31. Sedaghatian MR, Kardouni K. Tuberculin response in preterm infants after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child* 69: 309-11, 1993.
  32. Smolen P, Bland R, Heiligenstein E, Lawless MR, Dillard R, Abramson J. Antibody response to oral polio vaccine in premature infants *J Pediatr* 103: 917-919, 1983.
  33. Vohr BR, Oh W. Age of diphtheria, tetanus and pertussis immunization of special care nursery graduates. *Pediatrics* 77: 569-71, 1986.
  34. Washburn LK, O'Shea TM, Gillis DC, Block SM, Abramson JS. Response to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in chronically ill premature infants. *J Pediatr* 123: 791-94, 1993.

## LE VACCINAZIONI NELLE MALATTIE

F. TANCREDI, L. TARALLO

*Ospedale della SS. Annunziata - Napoli*

Soltanto con il diffondersi dell'infezione da HIV si è avuta una popolazione ampia e relativamente omogenea di soggetti immunodeficienti in cui valutare efficacia e reattogenicità delle vaccinazioni. In epoca pre-AIDS gli unici principi generali definiti erano: la controindicazione ai vaccini a virus vivi nelle immunodeficienze e dell'anti-polio tipo Sabin nei contatti degli immunodeficienti; l'assenza di controindicazione ai vaccini per morbillo, parotite, rosolia e varicella nei contatti di immunodeficienti; la possibilità di vaccinare con virus vivi i bambini con leucemia in remissione, off therapy da oltre tre mesi; l'impossibilità a vaccinare nei due mesi precedenti l'inizio di una terapia immunosoppressiva programmata, ovvero nei tre mesi successivi alla sua sospensione.

La terapia cortisonica non interferisce con la risposta ai vaccini se: dura meno di 14 giorni; a dosi basso-medie; a giorni alterni con preparati a vita breve; a dosaggi sostitutivi; per somministrazioni topiche. D'altra parte, già la somministrazione di prednisone alla dose di 20 mg Kg die per 20 giorni può costituire controindicazione all'uso di vaccini vivi.

L'esperienza clinica ha dimostrato che nell'infezione da HIV sono sicuri i vaccini per difterite, tetano, pertosse, Hib, HBV, pneumococco, influenza, polio (Salk), morbillo, parotite e rosolia. Il vaccino antipolio tipo Sabin, seppure non ha fino ad ora provocato danni ai soggetti infetti da HIV, né trasmissione ai contatti immunodeficienti, non è raccomandato. Per la maggioranza dei vaccini è, comunque, descritta nei soggetti con infezione da HIV una risposta poco brillante, e spesso non duratura. Per tale motivo si è, come per altre immunodeficienze, ipotizzato il ricorso a schedule "rinforzate". Il vaccino BCG è indicato nei soggetti HIV positivi asintomatici nei primi mesi di vita, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. È controindicato negli adulti, nei soggetti sintomatici e nelle forme ad evoluzione rapida.

Il vaccino anti-varicella trova sicuramente indicazione nei leucemici in remissione in terapia di mantenimento, nell'insufficienza renale cronica, nelle malattie linfoproliferative, nei candidati ai trapianti di fegato, rene, midollo.

Condizioni cliniche caratterizzate da deficit immunologico parziale o da alterazioni minori del sistema immune evidenziabili in vitro, quali insufficienza renale da sindrome nefrosica, dialisi o trapianto, diabete, epatopatie croniche, asplenie, anemia falciforme, possono presentare risposta insufficiente alle vaccinazioni per pneumococco, meningococco, Hib, influenza, HBV che sono comunque fortemente raccomandate.



## COMUNICAZIONI



## EFFECT OF MATERNAL ADMINISTRATION OF THERAPEUTIC DOSES OF BETAMETHASONE ON FETAL BEHAVIOUR

D. Arduini, F. Giannini\*

Cattedra di Medicina dell' Età Prenatale, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

\*Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università degli Studi di Ancona

**INTRODUCTION:** Several controlled trials in the world have shown that antenatal glucocorticoid administration has highly beneficial effects on neonatal outcome, especially on the development of neonatal respiratory distress syndrome. However, due to the nature of the steroids, they are bound to have numerous effects on almost all fetal and maternal organs. From animal studies, there is some concern that glucocorticoids may have adverse effects on nervous system development, but up to this time no evidence of direct teratogenic effects in men was found.

**OBJECTIVE:** To ascertain whether maternal administration of glucocorticoids could have any direct effect on human fetal behaviour.

**METHODS:** Twenty-three women with threatened premature labor received 2 doses of betamethasone (12 mg i.m.) 24 hours apart. Gestational age ranged from 28 and 34 weeks. Fetal heart rate (FHR) and fetal motor activity were recorded with a computerised system, based on the 2CTG system<sup>1</sup> and a Microsoft Excel 4.0-based software, on days 0-2-4 from the first administration, between 15:00 and 18:00 hours for all fetuses. The incidence of various movements was expressed as percentage of observation time. Statistics comparison were performed with the Friedman's two-way analysis of variance by ranks.

**RESULTS:** In all the measurements there was no statistical difference between day 0 and 4. The total motor activity ranged from 22.2% on day 0, 12.4% on day 2 ( $p < 0.01$ ) and 19.3% on day 4. Incidence of body movements falls from 9.2% on day 0 to 4.8% on day 2 ( $p < 0.01$ ) to reach the baseline values on day 4 (10.5%). The occurrence of eye movements remained almost unchanged among day 0 (12.2%), day 2 (11.7%) and day 4 (12.7%).

FHR baseline showed a not significant decrease from day 0 (149.2 bpm) to day 2 (145.6 bpm) to return to basal values on day 4 (151.3 bpm). FHR variation showed a significant trend: the Short term variation index ranged from 6.8 msec on day 0 to 5.2 msec on day 2 ( $p < 0.01$ ), to reach 6.2 msec on day 4; the Mean Range was 38.2 msec on day 0, 29.1 msec on day 2 ( $p < 0.01$ ), and 34.1 msec on day 4.

**CONCLUSIONS:** This study confirms previous findings<sup>2</sup> that fetal behaviour is transiently affected by maternal betamethasone administration. This effect must be taken into account in the evaluation of fetal condition: clinicians should be aware that reduction in fetal activity and fetal heart rate variation, following betamethasone administration, may have nothing to do with fetal distress, and should not necessarily prompt immediate delivery.

- 1) Arduini D, Rizzo G, Piana G, Bonalumi A, Brambilla P, Romanini C. Computerized analysis of fetal heart rate: I. Description of the system (2CTG). *J Matern Fetal Invest*, 3: 159-163, 1993
- 2) Derks JB, Mulder EJM, Visser GHA. The effects of maternal betamethasone administration of the fetus. *Br J Obstet Gynaecol*, 102:40-46, 1995

## DIAGNOSI PRENATALE DI IGROMA CISTICO NUCALE CON REGRESSIONE SPONTANEA

Sciorio S.<sup>\*</sup>, Vendemmia M., Cioffi C., Cerrato S.<sup>\*\*</sup>, Coppola R., Colella A., Tessitore C.<sup>\*\*\*</sup>, Piccolo F., Vendemmia S.

Divisione di Pediatria e di Neonatologia - Ospedale "G. Moscati" - Aversa - ASL CE/2

<sup>\*</sup>Istituto di Anatomia Umana Normale - Università degli Studi "Federico II" - Napoli

<sup>\*\*</sup>Divisione di Chirurgia Pediatrica - Ospedale Pausilipon - Napoli

<sup>\*\*\*</sup> Divisione di Ostetricia e di Ginecologia - Ospedale "G. Moscati" - Aversa - ASL CE/2

### DEFINIZIONE

Per igroma cistico si definisce letteralmente "un tumore umido ed acquoso". In realtà esso rappresenta un tumore specifico del sistema linfatico, verificantesi principalmente nella regione cervicale infantile. Nel 75 % dei casi si presentano al collo, mentre il 20% compare nella regione ascellare. Il restante 5% interessa il mediastino, la regione retroperitoneale, la pelvi, l'inguine.

### INTRODUZIONE

Nell'embrione umano allo stadio di 30mm (circa ottava settimana) già è ben rilevabile la presenza del sistema linfatico. I sacchi linfatici maggiore e minore sono già pienamente sviluppati e da essi traggono origine i linfatici superficiali propagantesi perifericamente. In tale epoca è facilmente visibile il maggiore sviluppo del sacco linfatico giugulare a livello del collo. Sono presenti anche il dotto toracico e la cisterna chilo. Un eventuale sequestro di tessuto in questo periodo, da ciascuna di queste strutture, porta alla successiva formazione di un igroma cistico.

### DIAGNOSI PRENATALE E CARATTERISTICHE DELL'AFFEZIONE

Con gli attuali ecografi e le sonde transvaginali è possibile diagnosticare anomalie nucleari del feto entro il primo trimestre di gravidanza e seguire meglio l'evoluzione nel corso della gestazione. L'ecografia mette in evidenza una tasca d'aspetto anecogeno situata bilateralmente, soprattutto nella parte posteriore della regione occipitale. Si presenta mobile e segue i movimenti fetali, anche se ciò è di difficile rilevamento in caso di oligoidramnios. Il modo migliore per apprezzare la natura fetale della massa è di reperire la continuità tra lo strato cutaneo fetale e le pareti proprie del tumore.

Tra le anomalie nucleari fetali l'igroma cistico, costituito da cavità singole o multiloculari ripiene di liquido citrino e situato in sede occipitale, è quella meglio nota. L'esito di una gravidanza con feto portatore di anomalia nucleare è sfavorevole in quanto i 2/3 di esse si associano con altre anomalie o morti fetali e l'interruzione della gravidanza è di frequente riscontro (95% dei casi).

Inoltre tali anomalie sono spesso associate ad alterazioni del cariotipo fetale.

#### EZIOLOGIA

L'etiologia è eterogenea, in quanto comprende:

-Alterazioni del cariotipo:

- aneuploidie
- traslocazioni
- delezioni
- mosaicismo
- ereditarietà autosomiche dominante e recessiva

-Sindromi teratogene

-Cause sconosciute

In caso di anomalia cromosomica la trisomia è più frequente nelle diagnosi fatte nel primo trimestre ; la sindrome di Turner ,invece,ricorre più frequentemente nel secondo trimestre ,ciò può essere correlato con una più frequente morte dei feti trisomici con igroma cistico nel primo trimestre.

#### CASO CLINICO

Neonato di S.M. Alla 15<sup>a</sup> settimana di gravidanza fu diagnosticato igroma cistico nucale. I successivi esami confermarono tale diagnosi ecografica e perciò fu effettuata,alla gestante,amniocentesi e prelievo per cariotipo, risultato nella norma.Nei controlli ecografici successivi la massa cistica si è sempre più ridotta di volume fino alla scomparsa totale.Alla nascita peso di kg.3,680, condizioni generali buone,ipospadia glandulare e lievi note dismorfiche:rima oculare rivolta verso l'alto,filtro alto ,collo corto con pannicolo adiposo ridondante.L'esame ecografico delle logge renali ha evidenziato pielectasia bilaterale >di 12 mm.

#### EVOLUZIONE

Ai fini prognostici è importante la presenza o meno dei setti.L'igroma cistico uniloculare,non settato,può rappresentare un accumulo temporaneo di linfa che provoca la dilatazione dei sacchi linfatici laterali alle vene giugulari.Se l'aumento pressorio che ne risulta riesce a vincere l'ostruzione parziale tra le comunicazioni linfatiche ,l'igroma cistico e l'edema periferico si risolvono ed il feto è normale alla nascita .Secondo i dati della letteratura la regressione è possibile non solo nei feti sani ma anche in feti portatori di trisomia 21 o di sindrome di Turner.

Se l'igroma cistico non regredisce nel periodo prenatale, la lesione si manifesta nella sede di insorgenza alla nascita. Queste masse cistiche nei neonati possono regredire in tutto o in parte spontaneamente o dopo un processo infettivo o a volte senza causa apparente.

Si tratta, tuttavia, di una evenienza così rara da non giustificare alcun ritardo nel trattamento, nella speranza di una regressione spontanea. E' raccomandabile l'asportazione chirurgica immediata.

#### BIBLIOGRAFIA

1) W.T. MUSTARD, M.M. RAVITCH, V. H. SNIDER, K. J. WECH, C.D. BENSON:

Trattato di chirurgia Pediatrica 309-317 - Piccin Editore Padova 1995

2) F.A. CATIZONE, A. IANNIRUBERTO:

Prima Hominis Imago 582-590 - CIC - Ed. Internazionali Roma 1991.

## ASCITE FETALE: DUE CASI

Cioffi C., Tessitore C.\*, Cerrato S\*\*, Vendemmia M., D'Ettore N., Capasso M.P., Canta L., Vendemmia S.

Divisione di Pediatria e di Neonatologia - Ospedale "G. Moscati" - Aversa - ASI. CE/2

\*Divisione di Ostetricia e di Ginecologia - Ospedale "G. Moscati" - Aversa - ASI. CE/2

\*\*Divisione di Chirurgia Pediatrica - Ospedale Pausilipon-Napoli

### DEFINIZIONE

Per ascite fetale, s'intende l'idrope della cavità peritoneale. I meccanismi patogenetici che determinano tale patologia sono riconducibili alle stesse condizioni anatomico-funzionali che stanno alla base di tutti gli stati edematosi.

### PATOGENESI

I fattori responsabili della genesi dell'idrope fetale non immunologico sono quattro:

- 1) aumento della pressione idrostatica intravascolare dovuta a turbe emodinamiche;
- 2) diminuzione della pressione oncotica;
- 3) aumento della permeabilità capillare;
- 4) ostacolo al deflusso linfatico.

### DIAGNOSI

L'uso degli ultrasuoni nei routinari controlli durante la gravidanza, ha reso possibile la diagnosi prenatale di idrope fetale. La presenza di ascite è facilmente rilevabile in quanto si manifesta con la visualizzazione della raccolta liquida endo-addominale, di dimensioni variabili, nettamente anecogena, nel cui contesto si evidenziano le anse intestinali ed il fegato separati dalle pareti addominali.

### CLASSIFICAZIONE

Una moderna classificazione prevede le seguenti cause di ascite fetale:

#### A) ANOMALIE FETALI

- 1) disturbi ematologici;
- 2) disturbi cardiovascolari;
- 3) alterazioni polmonari;
- 4) lesioni gastro-intestinali;
- 5) lesioni renali;
- 6) malformazioni delle estremità;
- 7) anomalie cromosomiali;
- 8) varie (tesaurismi, idrotorace, neuroblastoma, ecc.);
- 9) infezioni intra-uterine.

#### B) ANOMALIE DELLA PLACENTA E DEL CORDONE OMBELICALE

- 1) corioangioma;
- 2) trombosi venosa coriale;
- 3) trombosi vene ombelicali;



- 4) torsione cordone ombelicale;
- 5) nodo vero del cordone ombelicale;
- 6) angiomixoma del cordone ombelicale;
- 7) aneurisma dell'arteria ombelicale.

#### C) MALATTIE MATERNE

- 1) diabete mellito;
- 2) gestosi
- 3) ipoproteinemia

#### D) FORMA IDIOPATICA

#### CASISTICA

Negli ultimi due anni abbiamo osservato due casi di ascite fetale.

Il primo, venuto alla nostra osservazione nel 1995, riguarda un soggetto di sesso maschile deceduto durante l'espletamento del parto.

Tutti gli esami praticati alla coppia genitrice hanno dato esito negativo e così pure il riscontro diagnostico sul corpicino fetale. Per tali motivi fu ipotizzata la diagnosi di idrope fetale non immunologica idiopatica.

Nel secondo caso, si tratta di un neonato di sesso maschile la cui madre ha presentato segni clinici e di laboratorio positivi per una epatite B al 5° mese di gravidanza. Il controllo ecografico di questa gestante alla 19<sup>a</sup> settimana non ha evidenziato manifestazioni patologiche. Un ulteriore controllo ultrasonografico alla 25<sup>a</sup> settimana ha rivelato ascite fetale.

Nei successivi controlli ecografici tale raccolta liquida anecogena è ulteriormente aumentata.

#### CONCLUSIONI

Dall'esame della tabella si evince che la diagnosi eziologica può porre all'ecografista notevoli problemi: di diagnosi differenziale. Perciò, in caso di idrope fetale bisognerà valutare attentamente i caratteri morfologici ed esattamente: quantità del versamento, epatomegalia, splenomegalia, concomitanza di idrotorace, dilatazione vene sovraepatiche, misura dello spessore addominale, diametro vena ombelicale, iperplacentosi, misura dello spessore dell'edema dello scalpo fetale.

Definiti, poi, i caratteri dell'ascite bisognerà verificare se essa sia associata ad altre anomalie e perciò si dovrà accuratamente esaminare l'anatomia fetale.

Per ottenere ulteriori chiarimenti si amplierà l'indagine a carico della madre e del feto.

A carico della madre verranno effettuati tutti gli esami routinari ematologici e sierologici ed anche esami particolari per infezioni virali, per alterazioni immunologiche, per la valutazione dei sistemi enzimatici eritrocitari, ecc.

A carico del feto esami ecografici dettagliati, amniocentesi, fetoscopia o cordocentesi ecoguidata per prelievo ematico.

Se non sarà possibile giungere alla definizione eziologica della sindrome bisognerà attendere la nascita del feto per ottenere informazioni diagnostiche più attendibili.

#### BIBLIOGRAFIA

1) F. Fabiano, A. Fabiano, R. Fanelli

Diagnosi ecografica di ascite fetale transitoria. Descrizione di un caso. Rivista di Ostetricia e di ginecologia perinatale. N°4-1980

2) Catizone F.A., Ianniruberto A.

Il feto per immagine. CIC -Ed. Internazionali- Roma - pag.411-1978

## NPT IN NEONATOLOGIA : LA DIFFICOLTA' DI ADOTTARE SOLUZIONI STANDARD

A. Pompilio, F. Mannucci, L. M. Picchi

Servizio Farmacia - Azienda ospedaliera "G. Salesi" - Ancona

E' sempre più diffusa la tendenza all'utilizzo di sacche con soluzioni standard, grazie all'introduzione nelle strutture ospedaliere di macchine riempitrici automatiche e a causa delle difficoltà di realizzare preparazioni giornaliere sia per carenza di personale che per motivi economici.

Vi sono però alcune situazioni che non consentono il ricorso a sacche già preparate dall'industria o l'adozione di formule standard per peculiarità dei pazienti, quadro clinico, obiettivi da raggiungere.

Un caso emblematico è rappresentato dai neonati a basso peso.

A tale proposito sono stati confrontati cinque anni di preparazioni, allestite sulla base di prescrizioni di reparto, per la neonatologia distinguendo tra pazienti sotto il kg di peso e tra 1 kg e 3 kg (Vedi Tab. A).

Tutte le formulazioni sono state realizzate personalizzate, con variazioni continue legate all'instabilità metabolica dei pazienti stessi, tanto da rendere impossibile una standardizzazione terapeuticamente accettabile.

FARMACIA

## FARMACIA INTERNA SALES

Calcolo grafico dell'andamento delle parenterali degli anni 1991 - 95

## REPARTO DI NEONATOLOGIA

ANNI	TOT. PAZIENTI < 1 Kg.	TOT. PAZIENTI 1-3 Kg.
1991	1	5
1992	6	5
1993	5	16
1994	13	24
1995	20	28
<b>TOTALI</b>	<b>45</b>	<b>78</b>

## CHILOTORACE CONGENITO; descrizione di un caso

Persia R., Mantovanelli M., Placidi S., Persichetti B.

Divisione di Neonatologia Azienda Ospedale "San Salvatore" L'Aquila  
Primario Prof. G. Spennati

Il chilotorace congenito rappresenta una causa rara di sindrome respiratoria ed è gravato da elevata mortalità (25% dei casi se unilaterale, 60% dei casi se bilaterale). Si verifica più frequentemente nel sesso maschile e nella forma unilaterale.

**Descrizione del caso:** S.A. di sesso femminile è nata da 4<sup>a</sup> gravidanza (due abortivo) alla 35<sup>a</sup> settimana da taglio cesareo elettivo per il riscontro ecografico prenatale di versamento pleurico fetale destro associato a modico polidramios.

Peso alla nascita gr. 2.550, Apgar 2-3. Intubazione endotracheale immediata con difficoltosa espansione polmonare prima della estrazione mediante toracentesi di 130 ml. di liquido limpido, citrino. Successivo trattamento ventilatorio in IPPV. Esami chimici di routine: normali. Esami radiologici ed ecografici hanno escluso malformazioni congenite associate. Esame chimico del liquido pleurico: Proteine totali 3 gr./L.; Glucosio mg. 81/100 ml.; Leucociti  $3,66 \times 10^3$ /ml. dei quali 96% linfociti. Coltura: negativa. Il miglioramento clinico della neonata permetteva in 2<sup>a</sup> giornata la sospensione del trattamento respiratorio meccanico con buoni parametri di ossigenazione con FiO<sub>2</sub> al 50%.

Era altresì possibile iniziare l'alimentazione orale parziale.

I controlli ecografici e radiologici ravvicinati hanno mostrato un rapido accumulo del liquido del cavo pleurico con necessità di tre ulteriori evacuazioni di un materiale divenuto di aspetto lattescente a seguito della alimentazione. Nel liquido erano presenti anche trigliceridi (162 mg./dl.) e colesterolo (34 mg./dl.).

Le indagini ematiche non hanno mostrato diminuzione della proteinemia totale né significativa deplezione linfocitaria.

Dimissione a 30 giorni di vita e persistenza di sottile falda liquida al di sopra dell'emidiaframma dx.

Controlli successivi normali.

## BILIRUBINEMIA CORDONALE, MODALITA' DI NASCITA ED ITTERO NEONATALE.

P. Cincinnati, A. Mezza<sup>o</sup>

Sez.ne Autonoma di Pediatria, Ospedale Civile, Genzano, Roma    <sup>o</sup>Div.ne di Cardiologia e UTIC, Ospedale "S.Eugenio", Roma.

I pochi studi volti a verificare l'influenza esercitata dalla modalità di nascita sulla comparsa dell'ittero neonatale e la contraddittorietà delle segnalazioni circa la capacità predittiva della Bilirubinemia Totale Cordonale (BTC) al parto nell'ittero neonatale non dovuto ad incompatibilità Rh o ABO, ci hanno indotto a studiare un campione di 795 nati, inclusi 171 soggetti itterici. Per ogni caso sono stati valutati: età gestazionale (EG), modalità di nascita, presenza e durata di travaglio, BTC al parto, gruppo sanguigno neonatale e materno, test di Coombs ed outcome neonatale in relazione alla comparsa di ittero. I parti sono stati distinti in spontanei (PS), TC eseguiti a travaglio iniziato (TCCT) e in assenza di travaglio (TCST). L'osservazione clinica si è protratta in tutti i casi per 4 giorni almeno. In tale periodo tutti i nati, itterici e non, sono stati sottoposti a valutazioni seriate della Bilirubinemia totale su sangue capillare (BtCap). Nessun neonato ha presentato test di Coombs positivo né riduzioni significative dell'Ht capillare in 3a giornata di vita. In base al tempo di comparsa sono stati distinti itteri neonatali ad insorgenza tra 0 e 24h di vita (52 casi, BtCap= $7.97 \pm 1.06$ mg%), tra 24 e 48h (40 casi, BtCap= $10.93 \pm 0.96$  mg%) e dopo la 48a ora (79 casi, BtCap= $12.67 \pm 0.94$ mg%). I gruppi ottenuti dalla suddivisione del campione neonatale per modalità di parto e comparsa di ittero sono stati: 1. Nati da PS senza ittero (349 casi, BTC= $1.86 \pm 0.44$  mg%) 2. Nati da PS con ittero (133 casi, BTC= $2.42 \pm 0.62$  mg%) 3. Nati da TCCT senza ittero (102 casi, BTC= $1.96 \pm 0.76$  mg%) 4. Nati da TCCT con ittero (9 casi, BTC= $2.64 \pm 0.72$  mg%) 5. Nati da TCST senza ittero (173 casi, BTC= $1.94 \pm 0.66$  mg%) 6. Nati da TCST con ittero (29 casi, BTC= $2.46 \pm 0.49$  mg%).

L'analisi della varianza ha mostrato una significativa dipendenza della variabilità della BTC dalla presenza dell'ittero e dalla modalità di parto in funzione dell'EG e del peso alla nascita ( $p < 0.0001$ ), mentre l'influenza della durata del travaglio non è risultata significativa. Pur nell'ambito di una ampia variabilità probabilmente dovuta ad aspetti di cinetica bilirubinica ancora da chiarire, è stata riscontrata una significativa correlazione negativa tra BTC e tempo di comparsa dell'ittero ( $r = -0.34$ ;  $p < 0.0001$ ) ed una significativa correlazione positiva tra BTC e valore massimo di BtCap neonatale ( $r = 0.25$ ;  $p < 0.0001$ ).

In conclusione le concentrazioni della Bt plasmatica cordonale, influenzate da EG e modalità di parto, sembrano in grado di individuare precocemente soggetti a rischio per ittero non immunologico e suggeriscono l'esistenza di meccanismi itterigeni già attivi nella vita fetale tardiva.

## L'IPERBILIRUBINEMIA DEL NEONATO A TERMINE SANO DOPO LA DIMISSIONE.

Carlo Dani, Lorella Borreggio, Gianfranco Temporin.

Ospedale Civile di Rovigo. Divisione di Pediatria. Sezione di Patologia Neonatale.

**Introduzione e obiettivi.** L'iperbilirubinemia neonatale fisiologica interessa circa il 5% dei neonati a termine sani, allattati o meno al seno materno (1). Nel corso degli anni è stato progressivamente elevato il valore della concentrazione plasmatica della bilirubina totale (BT) per il quale si ritiene necessario iniziare la fototerapia e nel contempo è stata anticipata la dimissione dalle "nursery" dei neonati a termine sani, che avviene generalmente nel nostro paese in 4° o 5° giornata di vita. Tale atteggiamento portato all'estremo ha determinato negli Stati Uniti, dove il neonato viene dimesso assieme alla madre anche in 1° o 2° giornata, la comparsa di casi di iperbilirubinemia grave a domicilio che hanno richiesto un successivo ricovero e trattamento, non esclusa un'exsanguinotrasfusione. La situazione in Italia è molto diversa, tuttavia, non potendosi escludere con certezza assoluta che i neonati con ittero, i quali alla dimissione non presentano valori patologici di BT, non sviluppino in seguito una iperbilirubinemia da trattare abbiamo voluto valutare 1) se e con che frequenza tale situazione si verifici e 2) se, a tale proposito, esistano differenze tra i neonati dimessi in 4° giornata e quelli dimessi in 5°. **Materiali e metodi.** Abbiamo studiato prospetticamente dal 1° febbraio '95 al 1° febbraio '96 tutti i neonati a termine sani dimessi in 4° e 5° giornata di vita che, clinicamente itterici, presentassero una BT > 12.9 mg/dl dosata su capillare, escludendo tutti i neonati affetti da condizioni note per favorire una marcata iperbilirubinemia (es.:SGA). Dei neonati studiati abbiamo rilevato dati clinici (E.G.,PN) e il valore di BT, Htc e peso alla dimissione e il giorno successivo.

Risultati	IV° giornata n=12	V° giornata n=34	p
PN (gr.)	3390+420	3530+380	NS
E.G. (settimane)	39+1.3	39.5+1.1	NS
BT dimiss. (mg/dl)	14.2+0.9 (13-16)	14.7+1.1 (13.3-16.8)	NS
BT control. (mg/dl)	13.9+1.5 (13.4-16.4)	13.7+1.7 (10.3-17.0)	NS
Htc dimiss. (%)	60.5+5.7	60.3+6.4	NS
Htc control. (%)	60.7+8.5	59.4+6.5	NS
Peso dimiss. (gr.)	3210+390	3370+360	NS
Peso control. (gr.)	3250+410	3380+370	NS

Nessuno dei 46 neonati studiati ha presentato un incremento della BT significativo o tale da richiedere un trattamento (BT>17 mg/dl) (2), né abbiamo rilevato differenze significative tra le variazioni della BT dei neonati dimessi in IV° giornata rispetto a quelli dimessi in V°, anche se il numero dei primi risulta esiguo. **Conclusioni.** Nella nostra realtà l'ittero associato a BT>12.9 mg/dl interessa circa il 2.5% della popolazione neonatale "inborn"; la dimissione del neonato itterico con BT<17 mg/dl in IV° giornata appare, sicura quanto la dimissione in V° giornata.

### Riferimenti

1. Rubaltelli FF. Biol Neonate 1993;64:104-9.
2. AAP, Pediatrics 1995;94:558-62.



IL NEONATO IMMIGRATO IN UN REPARTO DI NEONATOLOGIA DEL CENTRO DI MILANO.

A. Sterpa, G. Pellegrini, R. M. Porzia, M. Valentini, M. Masarone  
Div. Pediatrica, Osp. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

Negli ultimi anni il flusso migratorio che ha investito l'Italia è in continuo aumento. I dati più recenti rilevano che circa 1500000 di immigrati, di cui la metà clandestini hanno raggiunto il nostro paese; tale fenomeno è comune a tutte le regioni italiane ma in particolare le regioni del nord e del centro sono le più interessate. Si calcola che la Lombardia ospiti oltre 120000 extracomunitari di cui circa 80000 a Milano e provincia. Dall'esame dei dati relativi alle regolarizzazioni a favore di immigrati extracomunitari effettuate negli ultimi anni emerge una distribuzione non uniforme dei cittadini provenienti dai diversi paesi, nell'ambito regionale. Per questo motivo e vista la sempre maggiore afferenza di gravide extracomunitarie presso il nostro ospedale abbiamo raccolto i dati relativi agli ultimi due anni. Dall'1/4/94 al 31/4/96 sono nati nel nostro ospedale 698 neonati; nell'85% dei casi (592) i due genitori erano italiani, nell'11% (80) tutti e due i genitori erano stranieri mentre nel 4% (26) un solo genitore era straniero. Dividendo le gestanti per continente di provenienza risulta che 52 (65%) erano asiatiche, 14 (17.5%) africane, 8 del sud America (10%) e 6 (7.5%) dell'Europa dell'est. Studiando la distribuzione per nazionalità delle madri del continente asiatico risultava: Cina 42%, filippine 31%, Turchia 15%, Iran 8% e India 4%. L'aumento progressivo di nascite di bambini i cui genitori sono immigrati da paesi extracomunitari ha già mostrato un innalzamento dei fattori di rischio materni e perinatali. Si ritiene pertanto necessario guardare a questa nuova realtà come ad una routine; è previsto infatti, che nei prossimi decenni le popolazioni dei paesi occidentali conterranno almeno il 20% di extracomunitari.

## VALORI DELLE CPK NEL NEONATO A TERMINE

A. Sterpa, G. Pellegrini, R. M. Porzia, M. Masarone.

Div. Pediatrica, Osp. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano -

Le sostanze che, in questi ultimi anni, sono state chiamate in causa come indicatori biochimici dell'asfissia perinatale sono numerose. La misurazione dell'attività dell'enzima CPK (creatina fosfochinasi) può essere effettuata dal sangue della vena ombelicale o dal sangue del neonato e, nonostante la sua applicazione clinica risulti poco diffusa, gli studi effettuati hanno dimostrato una buona correlazione con i valori di Ph. In particolare con l'abbassarsi di quest'ultimo aumentano i valori delle CPK, la cui attività massima si registra in condizioni di acidosi marcata. Per questo motivo e per la semplicità di esecuzione, dal sangue ombelicale dei neonati del nostro ospedale si eseguono di routine tale dosaggio. In particolare sono stati studiati 342 neonati nati dal 1/2/95 al 30/4/96. Si trattava di nati da gravidanza normale e singola, a termine (37-41 sett/gest), di peso adeguato all'età gestazionale e con Apgar ad 1 superiore a 7, il parto è stato eutocico ed i neonati non hanno presentato alcun problema alla nascita. Il prelievo per il dosaggio delle CPK è stato eseguito dal funicolo e dosato in urgenza dal nostro laboratorio centrale. I valori ottenuti variavano da 82 a 597 uI/l (VM 237.2). Tali dati ci permettono di confermare valori normali di creatina fosfochinasi in assenza di sofferenza perinatale grave; inoltre la precocità della risposta di tale dosaggio (effettuato routinariamente in urgenza) permette una migliore sorveglianza del neonato a rischio.

**ERITROPOIETINA NEL TRATTAMENTO DELL'ANEMIA DEL PRETERMINE:  
UNA NOSTRA ESPERIENZA.**

**P. PALADINI, R. LONGO.**

Div. di PEDIATRIA e PATOLOGIA NEONATALE Azienda Ospedaliera  
" V. FAZZI " LECCE.

Durante i primi mesi di vita, si assiste alla riduzione della concentrazione emoglobinica che, soprattutto nelle prime settimane di vita rappresenta un adattamento fisiologico all'ambiente extrauterino. Subito dopo la nascita si ha un calo di HbF, che ha più elevata affinità per l'ossigeno rispetto all'HbA, con conseguente maggiore cessione di ossigeno ai tessuti e minore secrezione di eritropoietina renale. Il calo dei valori della concentrazione dell'Hb e dell'Ht sono più marcati nel neonato pretermine. Tra i fattori che concorrono alla eziopatogenesi dell'anemia del prematuro un ruolo predominante è svolto dalla ridotta produzione di EPO allo stimolo ipossico, dovuta ad una incompleta variazione della sede di produzione dell'EPO dal fegato al rene subito dopo la nascita. Per tali ragioni nel trattamento dell'anemia del pretermine si è ricorsi all'uso dell'ormone ricombinante per stimolare l'eritropoietina (EPO) endogena, nel tentativo di ridurre il fabbisogno trasfusionale dei neonati prematuri. Al momento sono stati seguiti molteplici e differenti protocolli per ciò che concerne sia la selezione dei pazienti, l'età del pretermine, l'inizio della terapia, che le modalità, le dosi e la durata del trattamento, con risultati assai discordanti e a volte contraddittori. Nel nostro studio dimostriamo che la somministrazione di r-HuEPO in due dosi settimanali per 6 settimane, a partire dal 15° giorno di vita, nel trattamento della anemia del prematuro consente di ottenere risultati soddisfacenti.

**Criteri di inclusione nel protocollo dei pazienti trattati:** (Tab.1)

EG < 32 sett., peso alla nascita gr. < 1600, Ht ≤ 30%, transaminasi, γGT, azotemia e creatinina normali, non MEN, non emorragie endocraniche ≤ al 2°, non ipertensione art., in autonomia respiratoria, stabili clinicamente, cui erano state prelevate per i vari controlli ematologici quantità di sangue settimanale a ≤ 5ml.

**Trattamento:** Da novembre '95 a febbraio '96 sono stati trattati n.9 neonati, somministrando loro per via sottocutanea eritropoietina 300 U/Kg x 2 volte la sett. per 6 settimane. Tali pazienti ricevevano sin dall'inizio del trattamento Fe, Ac.folico e Vit. B12.

I neonati sono stati controllati all'inizio della terapia, al 21°, 30°, 40° giorno di terapia e al 15° giorno dopo la sospensione del

trattamento per quanto riguarda:GB,GR,Hb,Ht,reticolociti e piastrine. Mentre al 1° e 21° giorno di terapia e al 15° giorno post terapia, oltre ai parametri sopra citati veniva anche dosata l'eritropoietina, HbF, ferritina, azotemia, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, Prot. t., valutata la P.A., F.R., F.C.. I neonati in condizioni cliniche stabili, sono stati trasfusi solo se l'Hb venosa era  $<7$ gr.% e se l'accrescimento mostrava un certo rallentamento.

**Risultati:** Sono stati analizzati complessivamente 18 neonati di cui 9 controlli (7♂ e 2♀) e 9 trattati (5♂ e 4♀) con eritropoietina come da protocollo. La somministrazione di eritropoietina ha dimostrato un aumento dell'Hb e di Ht in 7 pazienti, un aumento dei reticolociti, dell'HbF e una riduzione della ferritina in tutti i neonati trattati.

**Conclusioni:** Dei pazienti trattati solo 2 su 9 sono stati trasfusi, al contrario nel gruppo di controllo i trasfusi sono stati 5 su 9 pazienti.

Tab.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI TRATTATI

Età gestazionale (sett.)	$21,9 \pm 13,2$
Peso alla nascita (gr.)	$1238 \pm 223,10$
gg di vita all'inizio della terapia	$30,1 \pm 13$

Tab.2 VALORI EMATOLOGICI

	<u>INIZIO TRATTAMENTO</u>	<u>FINE TRATTAMENTO</u>
Ferritina(ng/ml)	$214,1 \pm 132,2$	$92,5 \pm 73,9$
Reticolociti (%)	$5,2 \pm 2,4$	$7,3 \pm 2,8$
HbF (%)	$58,7 \pm 17,75$	$55,3 \pm 14,45$
Ht (%)	$21,3 \pm 3,4$	$29,5 \pm 2,19$
Hb (mg/dL)	$7,2 \pm 0,86$	$9,5 \pm 0,67$

Tab.3 TIME COURSE DEI RETICOCITI NEI SOGGETTI TRATTATI

Inizio trattamento	$5,2 \pm 2,4$
10°giorno di terapia	$7,3 \pm 2,47$
21°giorno di terapia	$8,8 \pm 2,6$
31°giorno di terapia	$6,2 \pm 2,8$

## LA RADIOLOGIA INTERVENTISTICA NELLE MALFORMAZIONI VASCOLARI CONGENITE CRANIO-FACCIALI

Falappa P.G.\*; Santini A.\*\*; De Stefano C.\*\*; Pierro V.\*\*; Stillo F.\*\*\*

IDI IRCCS ROMA \* Servizio di Radiologia; \*\*IIC Chirurgia Vascolare;  
\*\*Divisioni di Chirurgia Plastica e Otorinolaringoiatria Bambino Gesù

Le malformazioni vascolari congenite del territorio della carotide esterna sia ad alto che a basso flusso, rappresentano una delle più importanti localizzazioni di tale patologia soprattutto per la sede di massimo interesse estetico. La nostra esperienza riporta una casistica frutto del lavoro presso l'ospedale IDI e precedentemente presso il policlinico A. Gemelli, oltre alla collaborazione quale consulenza con l'ospedale Bambino Gesù di Roma in particolare con i reparti di Chirurgia Plastica e Otorinolaringoiatria. Secondo la classificazione di Mulliken-Merland

### EMANGIOMI

### MALFORMAZIONI VASCOLARI

Tuberoso

Angiomi piani telangiectasie angiocheratomi

Sottocutaneo

Malformazioni linfatiche

Misto

Malformazioni capillaro-venose

Malformazioni artero-venose

Malformazioni miste complesse o sistemiche

Le malformazioni vascolari congenite possono essere divise in forme a basso e alto flusso. Abbiamo considerato quindi i risultati a distanza del trattamento di 16 casi pediatrici di malformazioni venose trattate con scleroterapia percutanea (Etanolo 95%, Ethibloc, Atoxisclerol 3%) localizzate nel distretto cervico-cranio-facciale (87,5% di risultati positivi valutati a distanza da 1 a 6 anni). Riportiamo inoltre i risultati di embolizzazioni di 7 malformazioni artero-venose (MAV) pediatriche ad alto flusso con localizzazione nel territorio della carotide esterna con follow-up da 1 a 8 anni e con il 65% di risultati positivi. Le complicanze sono state di lieve entità e di natura ischemica (1,5%), presentatesi soltanto nelle malformazioni venose. In base all'esperienza acquisita si conclude che il trattamento radiologico per via percutanea delle MV congenite è possibile con risultati soddisfacenti; esso però va messo in atto se esiste una sufficiente motivazione clinica (sintomatologia dolorosa, alterazione funzionale, malformazione evolutiva nel tempo, cardiopatia da iperafflusso) e con criteri di estrema prudenza per minimizzare le eventuali complicanze. Il vantaggio del trattamento radiologico è quello di un controllo in tempo reale dell'area di malformazione, della distribuzione dei farmaci sclerosanti e quindi del loro dosaggio. Nei piccoli pazienti di età superiore a 8-10 anni può essere eseguito il trattamento con semplice sedazione, nei più piccoli è invece necessaria la narcosi.

## LA SINDROME CARDIO-FACIO-CUTANEA: Descrizione di un caso

A. D' Apuzzo R. De Nicola V. Rosanova\* G. Caso\*

ASL NA 5 - Equipe multidisciplinare psicopedagogica (coordinatore Dr. Alfonso D' Apuzzo).

\* ASL NA 5 - P.O. S. Leonardo - Div. di Neurologia (Primario ff. Dr. G. Caso)

La sindrome CFC è una sindrome genetica, caratterizzata da ritardo mentale, cardiopatia congenita, facies caratteristica (fronte ampia, costrizione bitemporale, rime palpebrali ad andamento antimongolico e da manifestazioni cutanee variabili, da semplice ipercheratosi ad ittiosi ed angiomi). L' etiologia è sconosciuta, i casi sono sporadici, per cui il rischio di ricorrenza è trascurabile. I primi casi furono descritti da Reynolds, Neri et al. nel 1986 (Am J Med Genet.).

La nostra paziente C. A. di anni 4 è nata a termine da gravidanza normocondotta e parto eutocico, peso alla nascita kg. 2,950. Cianosi neonatale. Alla nascita fu diagnosticato un DIV. Ritardo nell' acquisizione delle normali tappe dello sviluppo neuromotorio: controllo del capo a 5 mesi, posizione seduta a 12 mesi, primi passi a 24 mesi. Ritardo del linguaggio attualmente limitato a pochi fonemi. L' anamnesi familiare è positiva per tare neurologiche: uno zio paterno, affetto da idrocefalia, è deceduto; due zie materne sono affette da ritardo mentale; due cugini del probando sono affetti da ritardo psicomotorio.

E.O.: Circonferenza cranica e peso al 50° perc., altezza al 10° perc.; cranio brachicefalico, fronte ampia ed alta, costrizione bitemporale, rime palpebrali inclinate verso l' alto e l' esterno, ipertelorismo, padiglioni auricolari angolati posteriormente, radice del naso ampia e depressa con naso carnoso, modesta retrognatia; angioma piano in ipocondrio sx, cute ittiosica sulla superficie laterale delle braccia e delle gambe; capelli sottili, ricci e radi; brachidattilia, clinodattilia del 5° dito bilateralmente, piede valgo-lalo bilateralmente, ipotonia ed ipotrofia muscolare, soffio sistolico 3/6 al centrum cordis. Genitali esterni femminili normali. Mappa cromosomica normale. A 18 mesi viene operata per DIV. La TAC cerebrale evidenziava una modesta dilatazione dei ventricoli laterali; l' EEG non evidenziava focalità epilettica.



## SINDROME DI HOLT-ORAM; DESCRIZIONE DI UN CASO.

M. Bacciardi \*, M. Turini \*\*.

\* Pediatria di base Azienda U.S.L. 11 - Empoli.

\*\* U.O. Pediatria Azienda U.S.L. 11 - Empoli

**Introduzione.** La sindrome di Holt-Oram (HO) fu descritta per la prima volta da Holt e Oram nel 1960. In tale sindrome si rileva una cardiopatia congenita non cianogena, rappresentata per lo più da un difetto del setto interatriale ed aritmie, associata a malformazioni degli arti superiori che interessano il segmento radiale. E' una malattia geneticamente determinata, con trasmissione autosomica dominante, con quasi completa penetranza. L'alterazione genetica è localizzata sul cromosoma 12q. Va evidenziato che quello della sindrome di HO è stato il primo rilevamento a livello cromosomico di un gene responsabile di una malformazione cardiaca con difetti settali nell'uomo: si potrebbero aprire quindi estese prospettive nella ricerca genetica della morfogenesi cardiaca e chiarire i meccanismi molecolari che regolano la sepimentazione cardiaca durante l'embrionogenesi. La prognosi quoad vitam e quoad valetudinem è correlata all'entità delle alterazioni della morfologia cardiaca e scheletrica ed alla possibilità, ove necessario, di correzione cardiocirurgica e ortopedica.

**Descrizione di un caso** di sindrome di HO in gemello bicoriale all'interno di un nucleo familiare con altri membri affetti dalla sindrome suddetta con varia espressività. Il neonato, nato da 1° gravidanza gemellare bicoriale espletata alla 39° settimana di gestazione; APGAR a 1' e a 5': 7 e 8; peso alla nascita 2970 g, lunghezza 50 cm, circonferenza cranica 35 cm; esame obiettivo alla nascita: malformazione delle dita delle mani: a sinistra sindattilia tra 1° (ipoplasico) e 2° dito, a destra ipoplasia del 1° dito; soffio sistolico 2/6 con massima intensità al centrum cordis, rantoli fini alle basi polmonari; esami ematochimici nella norma. Alla radiografia panoramica dello scheletro si evidenzia: mano destra: si individuano le strutture ossee del 1° e del 2° raggio, assenza di ulteriori alterazioni ossee degli arti superiori; E.C.G. nei limiti per l'età; ecocardiografia: difetto interatriale di tipo forame ovale, normale la velocità di flusso arterioso in polmonare, prollasso mitralico e tricuspideale. Da rilevare che l'altro gemello non presenta alterazioni morfo-funzionali a carico dei vari organi e apparati. L'anamnesi familiare evidenzia: madre in apparente buona salute; padre affetto da sindrome di HO con presenza di alterazioni a carico dei segmenti distali degli arti superiori corretti parzialmente con interventi ortopedici, a carico del cuore presenza di bradicardia; zia paterna affetta da sindrome di HO con lieve difetto del setto interatriale e malformazioni delle mani corrette parzialmente da intervento ortopedico, madre di un bambino di 2 anni in apparente buona salute; nonno paterno affetto da sindrome di HO portatore di difetto interventricolare e malformazioni alle mani. Procedere ulteriormente con esattezza nell'anamnesi familiare è oggettivamente difficoltoso tenendo conto che la sindrome è stata descritta per la prima volta nel 1960 e che in passato non si disponeva delle attuali metodiche diagnostiche. Il nostro bambino attualmente ha 3 mesi: i periodici controlli eseguiti fanno rilevare un normale incremento staturale-ponderale. Invariata l'obiettività cardiaca, reperto confermato anche dagli esami strumentali (ecocolor-doppler, E.C.G.). Le alterazioni scheletriche delle mani verranno corrette in tempi successivi su indicazioni ortopediche.

**Conclusioni.** La sindrome di HO è un'alterazione genetica autosomica dominante che interessa la struttura morfo-funzionale cardiaca e scheletrica a livello dei distretti distali degli arti superiori. La più recente letteratura in materia non indica la precisa incidenza di tale sindrome descrivendola peraltro in nuclei familiari da cui si evince una prognosi per lo più soddisfacente quoad vitam e quoad valetudinem, come è il caso del nucleo familiare da noi esaminato.



## SINDROME DEGLI PTERIGI POPLITEI: DESCRIZIONE DI UN CASO

Bertoni C., Solforati M., Caruso L., D'Errico A., Moretti U., Fracassini F.

Azienda Ospedaliera Ospedale S.Salvatore ; 61100-Pesaro

La Sindrome degli Pterigi Poplitei è un complesso malformativo a probabile trasmissione autosomica dominante con anomalie multiple a carico del volto, del sistema genito-urinario e degli arti. Suo elemento caratterizzante è la presenza di una corda fibrosa a livello della parte posteriore dell'arto inferiore, spesso evidente anche nell'arto controlaterale, a decorso ischio-calcaneare ed inglobante il fascio nervo-vascolare sciato-popliteo. Le altre anomalie consistono nella cheilo-gnato-palatoschisi di varia entità, fossette salivari paramediali del labbro inferiore, sindattilia delle dita dei piedi e displasia delle unghie dei piedi; a carico dei genitali è stata descritta ipoplasia delle grandi labbra, displasia dello scroto e criptorchidismo.

Possono associarsi anchilobefaron palpebrale, frenuli orali, sindattilia delle mani ed alterazioni scheletriche a carico delle vertebre ( scoliosi, spina bifida ), displasia delle anche, rotula bifida od assente ed ipoplasia tibiale.

L'intelligenza dei soggetti affetti è generalmente normale e la prognosi quoad valetudinem, dopo gli opportuni interventi correttivi, buona.

Nei familiari si possono riscontrare le malformazioni tipiche della sindrome, con espressività variabile.

Data la rarità della sindrome ci è sembrato opportuno descrivere un nuovo caso ( cart. clinica 95/18746 ), riguardante una neonata, C.S., la cui madre presenta ipoplasia delle grandi labbra rilevata in senso epicritico.

La piccola, dopo gravidanza normodecorsa, nasce alla 39<sup>a</sup> settimana mediante Taglio Cesareo per presentazione podalica; l'APGAR è 8/10, il peso di gr. 3500, la lunghezza di cm. 50 e la circ. cranica di cm. 36. All'esame obiettivo si rileva:

Capo: diametro bi-temporale stretto e relativa ampiezza della regione zigomatica; occipite prominente.

Occhi: anchiloblefaron bilaterale con banderella fibrotica a livello delle porzioni interpalpebrali mediali.

Bocca: labio-palatoschisi bilaterale con frenulo linguale corto e riduzione dei movimenti di estroflessione linguale.

Arti inferiori: a destra stria longitudinale posteriore a partenza dal tallone

sino al solco gluteo, lievemente depressa ed ipocromica rispetto ai tessuti circostanti; a sinistra stria appena accennata e con decorso analogo; sindattilia tra 2° e 3° e tra 4° e 5° dito del piede destro; tra 2° e 3° dito del piede sinistro.

Genitali : netta ipoplasia delle grandi labbra ed ipertrofia delle piccole, con pigmentazione del solco interlabiale.

La neonata è stata alimentata con latte materno e parziale integrazione di latte formulato somministrato mediante tettarella "a farfalla" ben presto sostituita con una normale a cui si è ben adattata.

In quinta giornata di vita si è provveduto alla resezione chirurgica delle banderelle fibrotiche interpalpebrali ed alla valutazione oftalmologica che non ha rilevato danni o compromissioni di sorta.

Alla dimissione le condizioni generali erano buone, con regolare incremento ponderale e negatività clinica dei restanti organi ed apparati.

Ad un recente controllo effettuato all'età di 5 mesi la piccola ha mostrato normale accrescimento somato-ponderale ed ottimo sviluppo psico-neuro-motorio; in particolare regolare e simmetrico lo sviluppo degli arti inferiori.

#### Bibliografia essenziale:

- 1) - Popliteal pterygium associated with complete amelia of upper limb: early surgical treatment.  
Porat S., Mosheriff R., Peyser A.  
J. Pediatr-Orthop. 1995, Mar-Apr ;15(2) : 254 - 259
- 2) - A case of popliteal pterygium syndrome. Considerations of timing and method of therapy.  
Piza, Katzer H., Nader A., Roka S.  
Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. 1994, Mar. ; 26(2) : 68 - 74
- 3) - The popliteal pterygium syndrome: an analysis of two families.  
J. Craniomaxillofac. Surg. 1994 Oct. ; 22(5) : 276 - 280

## LA TERAPIA DELLA BRONCHIOLITE: MODIFICAZIONI DOPO APPLICAZIONE DI UN PROTOCOLLO

Canciani M., Guglia E., Germani C, Gaeta G, Messi G, Nassimbeni G, Renier S.

Servizio di P.S. e Primo Accoglimento, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

La terapia della bronchiolite è varia, probabilmente data le incertezze eziopatogenetiche e diagnostiche.

Nel 1991 avevamo eseguito un'indagine nel nostro reparto per valutare le scelte terapeutiche, che erano risultate molto varie, con farmaci non sempre consigliati dalla letteratura (38% antibiotico, 37% corticosteroide, 20% salbutamolo per aerosol, 5% nebulizzazione con fisiologica).

In base a questo studio e alle indicazioni più recenti, nel 1994 abbiamo definito l'approccio terapeutico con un protocollo che prevede la somministrazione di ossigeno e adrenalina per aerosol nelle forme gravi, di solito infettive, e salbutamolo per via aerosolica e corticosteroide per os nelle forme lievi, a componente broncoreattiva.

Nel 1995 abbiamo verificato l'adesione a questo protocollo in 137 bambini con bronchiolite giunti al nostro Pronto Soccorso.

109 pazienti (77%) sono stati dimessi subito dopo la visita o dopo un'osservazione di qualche ora ed è stata prescritta terapia aerosolica con salbutamolo da solo (32%) o associato a beclometasone (39%), o a beclometasone e betametasona (14%); il 13% dei pazienti è stato trattato con solo betametasona. Il restante 2% è stato trattato con adrenalina per via aerosolica o con salbutamolo per os.

28 pazienti sono stati ricoverati (20%), 20 in Primo Accoglimento e 8 in Clinica Pediatrica. La terapia si è basata su corticosteroide da solo (13 pazienti) o associato a salbutamolo (1 paziente) o a adrenalina e beclometasone (7 pazienti); 4 pazienti hanno eseguito aerosol con salbutamolo e beclometasone. Singoli casi sono stati trattati con salbutamolo o adrenalina per via aerosolica o con sola umidificazione.

In conclusione, dopo l'attuazione del protocollo terapeutico c'è stato un miglioramento delle prescrizioni, anche se non completo. Nostro compito sarà quello di migliorare ulteriormente le prescrizioni fornendo una condotta terapeutica aggiornata, ben codificata e facilmente accessibile agli operatori, tale da permettere di ottimizzare le scelte terapeutiche e di ridurre le degenze.

## LE BRONCHIOLITI

C. Montinaro, F. Famularo, N. D'Alessio, M. Praticelli,  
P. Coppola, V. Raiola, D. Leo

Divisione di Pediatria - Sarno - ASL 1 SALERNO -

Nella nostra Divisione, nel semestre che va dal 1 ottobre 1995 al 31 marzo 1996, si sono osservati in totale n. 165 casi di affezioni respiratorie su 389 ricoveri totali ed in particolare n. 83 casi di affezioni delle alte vie e n. 135 delle basse vie (n. 30 casi di bronchiolite). L'attenzione è stata rivolta alla fascia di età compresa tra un mese e un anno di vita. I bambini giunti alla nostra osservazione presentavano all'esame obiettivo: modica dispnea, tosse, subcianosi; all'ascoltazione del torace: rantoli a medie e piccole bolle e broncospasmo diffuso.

Tutti i bambini sono stati sottoposti alle seguenti indagini di laboratorio: Azotemia, Glicemia, Emocromo completo (in molti casi si è riscontrata anemia ipocronica), Elettroliti, Transaminasi (aumentate nel 20% dei casi sia GOT che GPT, nel 40% dei casi aumento solo della GOT), Q.I.G., PCR, TAS, VES 1H (aumentata), Creatinemia, Fosfatesi alcalina. Per quanto riguarda il quadro proteico si è notato che: nel 70% dei casi si avevano alfa 1 e alfa 2 aumentate e gamma diminuite, nel 20% alfa 2 e beta aumentate e gamma diminuite, nel 10% dei casi, in cui si è osservato un focolaio broncopneumonico, si è riscontrato ipoalbuminemia, alfa 1 ed alfa 2 aumentate ed ipergammaglobulinemia. L'Rx torace nell'80% dei casi ha dimostrato la presenza di un infiltrato peribronchiale con esagerazione della trama vascolare. Solo in un gruppo di sei bambini sono emersi focolai broncopneumonici. In due lattanti si è verificata una tachiaritmia di breve durata, risoltasi spontaneamente senza somministrazione di farmaci.

L'incidenza della morbilità è stata maggiore nel mese di gennaio e il rapporto M/F è prevalso per il 51% a favore dei maschi. La degenza dei piccoli è durata da un minimo di quattro giorni ad un massimo di dieci giorni, con un range di sette giorni.

## ANALISI DEI DATI DI DUE ANNI DI MONITORAGGIO TRA INCIDENZA DI BRONCHIOLITI E LIVELLI DI PTS E NO<sub>2</sub>

F. ORAZZO, O. AMETRANO, A. IURA, C. MARINO, D. GALLETTA, P. PETRILLO, B. SCHETTINI  
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE SANTOBONO NAPOLI

**Obiettivi:** Studiare l'incidenza di casi di bronchioliti pervenuti al P.S. da vari distretti di Napoli e Provincia correlandoli con fattori individuali e ambientali quali le polveri sospese PTS e l'NO<sub>2</sub> nelle zone della Città monitorate da centraline, durante l'epidemia di VRS, in gennaio-marzo '95 e '96.

**Metodi:** Si sono confrontati, per analizzare i fattori individuali, i risultati dati dalla compilazione di un campione di schede raccolte tra gennaio-marzo '95 e '96 e i valori degli inquinanti emessi µg.

**Risultati:** Dai dati si evince che pur essendovi un aumento totale delle urgenze 1274 in confronto alle 914 del '95, anche quest'anno c'è stata una maggior prevalenza dei bimbi provenienti dalla Provincia: il 58% rispetto al 56% del '95; dalla Città c'è stata un'affluenza del 43% nel '95 e del 45% nel '96. I ricoverati sono diminuiti del 10%, passando dal 59% del '95 al 48% del '96, anche quest'anno si è registrata una maggiore affluenza di ricoveri tra le urgenze provenienti dalla Provincia: il 61%, rispetto al 68% del '95; dalla Città si è verificato anche un lieve calo dal 48% del '95 al 43% del '96. Sono stati ricoverati 4 lattanti in Rianimazione, come lo scorso anno. Il picco di positività del VRS prelevato dal muco nasale si è verificato nello stesso periodo. I dati raccolti dal questionario hanno confermato che il livello socio economico delle urgenze affluite rimane tendenzialmente basso. La maggior parte delle abitazioni è stata descritta idonea e nel 60% il rapporto v/p è di 0,5. L'allattamento materno è stato praticato dal 60% delle mamme, mentre lo scorso anno si era riscontrato il contrario. È rimasta invariata la prevalenza dei familiari fumatori: 86%; è diminuita la % di madri fumatrici. Quest'anno con maggior precisione è stato possibile raccogliere dati sul sistema di riscaldamento a cui sono stati esposti i lattanti affetti: il 40% ha il centralizzato, il 18% non ha nessun tipo di riscaldamento e non vive in ambiente idoneo, una bassissima % ha il camino lo 0,02. Il 25% delle urgenze ha già presentato una patologia broncostruttiva (Whoezing). Molto piccola è la % di lattanti che hanno presentato distress e prematurità alla nascita.

Quest'anno, l'indice d'inquinamento della città, comprendente tutti gli inquinanti misurati dalle centraline: PTS, NO<sub>2</sub>, biossido di zolfo, CO, ozono nei mesi di gennaio, febbraio, marzo ha oscillato tra una condizione d'inquinamento Mediocre e Cattiva mantenendosi entro valori di 100, lievemente migliorato rispetto allo scorso anno che segnalò picchi d'inquinamento Cattivo e Allarmante > a 100 e a 150 in tutta la città. Picchi molto alti si verificarono al C. Novara nel distretto Orientale: i valori di NO<sub>2</sub> raggiunsero molti superamenti dei livelli d'allarme l'anno scorso, e la media mensile di PTS raggiunse livelli di 250 µg/mc in febbraio, quest'anno è passata a 73 µg/mc e non è stato segnalato nessun superamento di NO<sub>2</sub>. L'andamento delle affluenze pervenute da questo distretto è rimasto elevato nel '96. Quest'anno è aumentato il numero dei soggetti provenienti dal Centro, pur essendo invariati i valori di PTS, mentre è notevolmente diminuito l'NO<sub>2</sub>, passato dai 10 superamenti del febbraio '95 a nessun superamento di quest'anno. Tra le zone di più bassa affluenza è da ascrivere la zona Ovest del Silio Italo. I valori d'inquinanti in questa zona sono lievemente diminuiti rispetto allo scorso anno, mentre le urgenze sono rimaste invariate: 22 urgenze nel '96, 29 nel '95, con valori di PTS nel febbraio '95 di 104 e di 45 quest'anno, mentre l'NO<sub>2</sub> è passato dai 31 superamenti del '95 a nessun superamento mantenendosi una media mensile oraria intorno ai 110.

**Conclusione:** L'osservazione dei dati di due anni di monitoraggio, secondo gli AA, fa rilevare l'importanza di evidenziare fattori individuali oltre che ambientali, valutandone per anni i risultati con studi epidemiologici, sensibilizzando le autorità competenti a potenziare le centraline nelle zone individuate a rischio.



## ANDAMENTO DELLE URGENZE PER BRONCHIOLITE E LIVELLI DI PTS E NO<sub>2</sub>

F. ORAZZO, B. SCHIETTINI, N. MINOPOLLA, VITALE, R. RODOLICO, A. SACCA\*, E. CELENTANO,  
D. GALLETTA, S. ZEPPESELLA  
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE - SANTOBONO-NAPOLI

**Oggettivi** - Gli AA riportano l'andamento delle urgenze per bronchioliti affluite al P.S. Med. ped. e i livelli di PTS ( Particolato Totale Sospeso, formato da polveri < 25 $\mu$  misurate con metodo gravimetrico, livelli d'attenzione >90 $\mu$ g/m<sup>3</sup>, d'allarme >180, in media giornaliera ) e di biossido d'azoto con analizzatore a chemiluminescenza, livelli d'attenzione >200- d'allarme di 400  $\mu$ g/mc per media oraria.

**Metodi** - Sono stati inseriti nello studio soggetti affetti da bronchiolite, entro i due anni di vita, presentanti i sintomi dati dalla definizione SIP, pervenuti nel periodo di maggiore incidenza (gennaio-marzo '96) dai distretti limitrofi a 7 centraline presenti nella città di Napoli raggruppando la media dei valori degli inquinanti in decadi per verificarne gli effetti in un ristretto lasso di tempo sulle urgenze pervenute in quel periodo. Nello studio si sono analizzati solo i livelli di questi due inquinanti, in progressivo aumento per l'incremento del traffico autoveicolare poiché, nel periodo invernale, tra gli inquinanti Outdoor, hanno la maggiore azione irritante sull'epitelio broncoalveolare dei lattanti, innescando il processo infiammatorio e deprimendo le difese immunitarie, per verificare l'effetto sinergico sull'infezione da VRS durante il picco epidemico.

Su un campione casuale si è compilato una scheda indicante possibili altri fattori individuali favorenti, e si sono testati gli antigeni del VRS nel muco nasale nel 60% dei soggetti ricoverati in Ospedale.

**Risultati** - Sono pervenuti su di un totale di 13.842 urgenze mediche, 1274 bronchioliti, il 9,2%, di questi il 58%, 734 proviene dalla Provincia e 595 dalla città di Napoli. E' stato ricoverato il 48%, 613 soggetti, di cui la % più alta proveniente dalla Provincia: 455, il 61%, arrivati in Ospedale dopo aver già tentato una terapia domiciliare, mentre dalla città si è ricoverato solo il 46%.

Il progressivo riscontro della positività del VRS fa capire che l'acme dell'infezione è avvenuta tra la fine di gennaio e il mese di febbraio ed è andato diminuendo a marzo. A gennaio abbiamo avuto su 46 testati: 27 positività, a febbraio su 72/39, a marzo su 67/23.

Si è osservato un incremento anche se lieve delle urgenze, con l'aumento dei valori di PTS e dell'NO<sub>2</sub>, quando quest'ultimo supera la media oraria di 100 $\mu$ g/mc, anche se si è mantenuto quasi sempre entro le medie consentite con solo sporadiche segnalazioni di picchi di superamenti. Le urgenze, nell'ultima decade di marzo sono progressivamente diminuite, a prescindere dai valori degli inquinanti.

Dalla zona Orientale sono pervenute 127 urgenze totali di cui 68 a gennaio con media mensile di PTS di 63 $\mu$ g/mc, ma con valori mensili di 117 $\mu$  di NO<sub>2</sub>, a febbraio 60 urgenze con PTS di 73 $\mu$ g/mc, e 43 $\mu$ g di NO<sub>2</sub>, a marzo 27 urgenze con 81 $\mu$ g/mc di PTS e 70 $\mu$ g di NO<sub>2</sub>. Dalla zona del Centro è pervenuto un totale di 125 urgenze, di cui 48 a gennaio con media mensile di PTS 40 $\mu$ g/mc e di 41 $\mu$  g/mc di NO<sub>2</sub>, a febbraio 49 urgenze con 43  $\mu$ g di PTS e 58  $\mu$ g di NO<sub>2</sub>, a marzo 28 urgenze con 41 $\mu$ g di PTS e 46 $\mu$ g di NO<sub>2</sub>. Dalla zona Occidentale c'è stata una minore affluenza d'urgenze.

**Conclusioni** - La relazione tra l'andamento delle urgenze si è potuta osservare solo nei distretti della città in prossimità delle centraline che a Napoli, come in altre grandi città Italiane, sono poche e limitate ad alcune zone della città, mentre molte zone limitrofe della Provincia andrebbero controllate per l'alto traffico autoveicolare. Gli AA ritengono che tali dati devono essere osservati nel tempo confrontando l'andamento delle urgenze per bronchioliti nei P.S. Pediatrici in tutte le grandi città con i livelli degli inquinanti.

## ANDAMENTO DELLE URGENZE PER BRONCHIOLITE E LIVELLI DI PTS E NO<sub>2</sub>

F. Orazio, N. Minopoli, B. Schettini, A. Vitale, R. Rodolico, A. Sacci, E. Celentano, D. Galletta

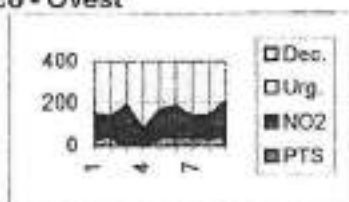
Azienda Ospedaliera "Santobono" - P.S. ed Osservazione Medica - Napoli

### CORRELAZIONI TRA INCIDENZA DI BRONCHIOLITE, PTS E NO<sub>2</sub>

#### CENTRALINA n°2 - Silio Italo - Ovest

PTS	37	47	n.p.	n.p.	44	41	38	34	52
NO <sub>2</sub>	113	92	175	72	122	138	104	100	144
Urg.	4	1	8	4	2	2	4	5	3
Dec.	1	2	3	1	2	3	1	2	3

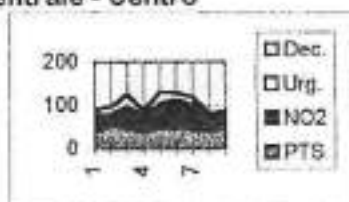
Mese Gennaio Febbraio Marzo



#### CENTRALINA n°3 - Museo Centrale - Centro

PTS	39	51	49	37	46	46	42	40	43
NO <sub>2</sub>	42	30	50	41	60	68	62	35	41
Urg.	9	15	24	10	25	14	15	5	0
Dec.	1	2	3	1	2	3	1	2	3

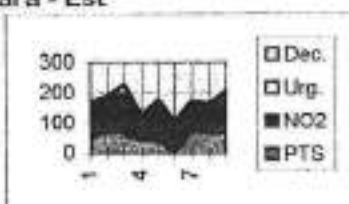
Mese Gennaio Febbraio Marzo



#### CENTRALINA n°5 - C.so Novara - Est

PTS	49	71	64	46	41	n.p.	79	61	71
NO <sub>2</sub>	103	113	138	72	123	90	89	98	127
Urg.	18	7	24	12	15	15	7	5	7
Dec.	1	2	3	1	2	3	1	2	3

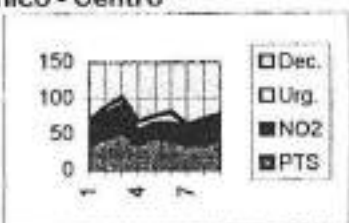
Mese Gennaio Febbraio Marzo



#### CENTRALINA n°6 - 1° Policlinico - Centro

PTS	35	43	54	34	45	40	35	35	43
NO <sub>2</sub>	28	36	37	22	22	27	25	29	29
Urg.	6	8	9	12	8	13	3	6	4
Dec.	1	2	3	1	2	3	1	2	3

Mese Gennaio Febbraio Marzo





## **RUOLO DELL'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA NEL MIGLIORAMENTO DELLA PROGNOSI DELL'ASMA IN SOGGETTI CON RINITE ALLERGICA ED ASMA EPISODICO LIEVE.**

M. Turini \*, M. Bacciardi \*\*.

\* Servizio di Allergologia Pediatrica U.O. Pediatria Azienda U.S.L. 11 - Empoli (Primario: Prof. C. Moggi); \*\* Pediatria di base Azienda U.S.L. 11 - Empoli.

**Introduzione.** La rinite allergica è la più comune manifestazione atopica delle vie aeree, l'asma la più severa. Sappiamo che è comune l'associazione tra rinite allergica e iperreattività bronchiale. Recenti dati confermano che qualora i pazienti con sintomi prevalenti di rinite allergica siano adeguatamente trattati, si ottiene un miglioramento anche della sintomatologia asmatica <sup>(1)(2)</sup>.

**Scopo del lavoro.** Sappiamo essere l'immunoterapia specifica (ITS) l'unica terapia allergene-specifica in grado di interferire sulla patogenesi delle malattie allergiche, deve essere considerata una terapia integrativa a quella farmacologica e non una terapia sostitutiva a quest'ultima. In accordo alla letteratura in materia <sup>(3)</sup> la nostra esperienza vuole sottolineare come l'associazione della ITS alla terapia farmacologica in soggetti con rinite allergica e asma lieve porti ad un miglioramento della sintomatologia respiratoria a carico delle alte e basse vie aeree e forse modifichi la storia clinica della malattia stessa.

**Materiali e metodi.** Abbiamo arruolato per il nostro studio 16 bambini di età compresa fra gli 8 e i 12 anni, 10 maschi e 8 femmine, affetti da rinite allergica stagionale (diagnosticata con l'anamnesi e l'esame clinico in correlazione alla positività degli skin prick tests che evidenziavano monosensibilizzazione per graminacee in ciascuno dei soggetti presi in esame), presentavano inoltre asma episodico. Abbiamo suddiviso i bambini in 2 gruppi di 8 soggetti ciascuno. Gruppo 1 (età media 10,4 anni) in trattamento con terapia farmacologica (cetirizina per os e DSCG per via topica nasale dal 1 aprile al 30 luglio) in associazione a ITS (estratto attivo in soluzione acquosa di mix di allergeni di graminacee somministrato per via sublinguale, iniziando in autunno con riduzione dell'80% delle dosi massime raggiunte durante il periodo di pollinazione); i soggetti potevano assumere farmaci sintomatici per uso topico al bisogno. Gruppo 2 (età media 9,8 anni) in trattamento con la stessa terapia farmacologica, ma senza ITS. Lo studio ha avuto una durata di tre anni. Ogni anno abbiamo valutato con score sintomatologico e farmacologico (punteggio 0-3) l'andamento delle manifestazioni allergiche.

**Risultati.** Dopo 3 anni abbiamo osservato un progressivo miglioramento della sintomatologia rinitica (starnutazione, ostruzione, secrezione, prurito) e significativa riduzione dei sintomi asmatici nei pazienti del gruppo 1; nei bambini del gruppo 2 abbiamo rilevato un maggior consumo di farmaci sintomatici per uso topico associato ad un peggioramento della sintomatologia asmatica.

**Conclusioni.** Vogliamo rilevare come, nel bambino in età scolare che presenti oltre alla sintomatologia rinitica episodiche manifestazioni di asma lieve, l'introduzione precoce della ITS associata al trattamento farmacologico classico delle riniti allergiche, possa portare sia al miglioramento della sintomatologia rinitica che ad una miglior prognosi dell'asma stesso.

**Bibliografia.** 1) Corren J. et al.: *J Allergy Clin Immunol.* 90: 250-256; 1992. 2) Reed C.E. et al.: *J Allergy Clin Immunol.* 81: 1042-1047; 1988. 3) International Rhinitis Management Working Group: *International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis.* Allergy 1994; Suppl. 19: 5-34.

## ALLERGIA AGLI ACARI " MINORI "

V.Stornaiuolo, N.D'Ettore, C.Cioffi, G.Della Corte, M.Vendemmia, S.Vendemmia

Divisione di Pediatria -Ospedale "S. G.Moscato "-Aversa -ASL. CE/2 -  
Ambulatorio di Broncopneumologia ed Allergologia Pediatrica

Per anni si è ritenuto che allergia agli acari della polvere sia sinonimo di allergia ad una sola delle sue componenti : i dermatofagoidi. Questo lavoro intende porre l'accento sull'importanza degli acari cosiddetti "minori " in grado di scatenare anche da soli asma bronchiale allergico.

Gli acari di interesse allergologico si suddividono in tre principali famiglie : i Piroglifidi nei quali si situano i generi *Dermatophagoides* ed *Euroglyphus* , i Glycyphagidi con i generi *Glycyphagus* e *Lepidoglyphus*, e gli Acaridi con i generi *Tyrophagus* ed *Aearus*.

I più noti sono gli acari appartenenti al genere *Dermatophagoides* dei quali sono stati identificati tutti i componenti allergenici responsabili di sensibilizzazione.

Gli acari testati dagli autori sono stati , oltre ai maggiori ( *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* ) il *Lepidoglyphus destructor* ed il *Tyrophagus putrescentiae*.

Con estratti contenenti i suddetti allergeni sono stati sottoposti a tests cutanei 102 pazienti asmatici di età compresa tra 4 e 10 anni. Di questi 61 ( 59,80 % ) sono risultati sensibili a tutti i tipi di acari testati , 39 ( 38,24 % ) sono risultati sensibili ai soli acari maggiori ed in 2 casi ( 1,96 % ) inoltre , è stata riscontrata sensibilità isolata ai due acari minori testati . Questa percentuale elevata di sensibilizzazione agli acari minori ha indotto gli autori ad approfondire l'indagine eseguendo su 30 dei 61 pazienti il Rast per *Dermatophagoides pteronyssinus* , *Dermatophagoides farinae* , *Lepidoglyphus destructor* ed il *Tyrophagus putrescentiae*: in 27 casi su 30 si è avuta concordanza con il Rast pari al 90 % . Nei due casi sopradescritti di sensibilizzazione isolata agli acari minori , la concordanza con il Rast è stata del 100 % .

In conclusione, gli autori ritengono che gli acari cosiddetti minori debbano essere sempre inclusi tra gli allergeni destinati alle indagini allergologiche e che il loro ruolo merita di essere approfondito possibilmente con un'accurata indagine ecologica ed epidemiologica.

## FIBROSI CISTICA - VALUTAZIONE DELLA VARIAZIONE DELLA FREQUENZA E DELLA SENSIBILITA' AGLI ANTIBIOTICI DEI GERMI ISOLATI NEL NOSTRO CENTRO IN DUE STUDI 1993-1995

G. Oramia, E. Ruffini, R. Gagliardini, P. Frontini\*, M.P. Amati\*

Divisione Pediatria-Neonatalogia, \*Laboratorio Analisi - Azienda Ospedaliera "G. Salsi" - Ancona

Le infezioni polmonari rappresentano la principale causa di morbidità e di mortalità nella fibrosi cistica (FC). Nelle prime fasi della malattia si hanno in genere episodi infettivi acuti ricidivanti più o meno subdoli, in seguito si instaurano infezioni croniche con ricattizzazioni più o meno frequenti, responsabili col tempo di alterazioni anatomiche polmonari irreversibili. I maggiori responsabili di queste infezioni sono i batteri e tra questi quelli maggiormente implicati sono dapprima lo *Staphylococcus aureus* al quale si associa poi la *Pseudomonas aeruginosa*, a quest'ultima con il progredire della malattia si affiancano poi altri patogeni come la *Pseudomonas cepacia* o *metophilia*, ecc. La terapia antibiotica specifica presenta tuttora problemi di non facile risoluzione principalmente perché i germi implicati tendono a diventare più o meno rapidamente resistenti ai vari antibiotici ed inoltre perché sempre più spesso accade che molecole attive in vitro siano inattive in vivo, sia da fattori locali che generali. Scopo del presente lavoro è quello di verificare le variazioni della frequenza d'isolamento degli stitipi batterici e la sensibilità dei due germi più implicati nei processi infettivi polmonari nei pazienti FC, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, agli antimicrobici comunemente impiegati in questo tipo di patologia in due ricerche annuali a distanza di tre anni cioè 1993 e 1995 (tutto ciò al fine di codificare nel nostro Centro per la FC un approccio terapeutico efficace non solo in rapporto alle prevalenze microbiologiche ed alle resistenze batteriche riscontrate ma anche confrontando i nostri risultati con i dati della Letteratura).

### PAZIENTI E METODI

Questo studio è il risultato di due ricerche condotte rispettivamente negli anni 1993 e 1995 su pazienti FC seguiti presso il nostro Centro Regionale per la FC. Nel 1993 sono stati eseguiti 280 esami microbiologici su campioni di escreato (89.4%) e faringe (10.6%) di 46 pazienti mentre nel 1995 gli esami culturali sono stati 300 su 50 pazienti prelevati su sputa (91.5%) e faringe (8.5%). La frequenza dei prelievi variavano da un massimo di un campione al mese ad un minimo di tre in dodici mesi in base al diverso grado di compromissione polmonare e quindi alla diversa frequenza di infezioni o ricattizzazioni. I pazienti entrati nello studio sono stati trattati con antibiotici per via o.v. o i.m. a dosaggi congrui e per un tempo adeguato, scatti sulla base del germe isolato, delle condizioni cliniche del paziente dalle indagini di laboratorio, dell'antibiogramma e delle concentrazioni minime inibenti.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

Dalla tabella 1 si evidenzia che la *P. aeruginosa* è il germe più frequentemente riscontrato nel nostro studio e questi dati sono in accordo con la Letteratura così come quelli che riportano l'aumento di frequenza dei ceppi di tipo mucoidi sia con l'aumentare dell'età, della gravità dell'infezione polmonare e della cronicizzazione. Per quanto riguarda la *P. maltophilia*, il cui potenziale patogeno sui pazienti FC è sconosciuto, appare un fattore negativo la sua aumentata incidenza data la notevole antibioticoresistenza posseduta. Dopo la *P. aeruginosa* lo *S. aureus* è il germe più frequentemente riscontrato nel nostro studio così come riportato da altri AA. Anche dai nostri dati appare evidente che tale germe rappresenta un apripista nel senso che si evidenzia nelle prime fasi della malattia. Tra gli agenti micotici particolarmente elevata è l'incidenza della *Candida* spp comunque anche nei nostri pazienti non si è mai verificata una superinfezione causata da tale micete né tantomeno da *Aspergillus*. Come dimostra la tabella 2 la sensibilità di tutti gli stipi di *Pseudomonas* (non solo della *P. aeruginosa*) agli antibiotici è bassa in accordo con i dati della Letteratura. Tra i betalattamici il ceftazidime rimane uno dei farmaci più attivi seguito dall'imipenem. Particolare interessante è la buona attività verso tale germe delle associazioni piperacilina-tazobactam e ticarcilina-acido clavulanico non studiate nel 1993. Tra gli aminoglicosidi la tobramicina rimane il farmaco più efficace mentre la ciprofloxacina, un fluorochinolone, mantiene la sua attività anche se in misura minore nel 1995 rispetto al 1993. La sensibilità agli antibiotici dello *S. aureus* (tabella 3) nonostante piccole differenze e l'aumento dei ceppi meticilino-resistenti, passati dal 10% circa del 1993 al 30% circa del 1995, rimane elevata. Il miglior farmaco attivo verso questo germe rimane la teicoplanina con una sensibilità molto elevata tranne due ceppi a sensibilità intermedia.

## CONCLUSIONI

Lo studio conferma che il problema dell'antibioticoresistenza riguarda in parte lo *S. aureus* ma soprattutto la *P. aeruginosa*. Inoltre è importante che la flora batterica polmonare nei pazienti con FC sia costantemente monitorizzata così come la variabilità nella sensibilità antibatterica al fine di ottimizzare al massimo la strategia terapeutica ed evitare l'insorgenza dell'antibioticoresistenza.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Fritzsimmans S. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;122:1-9.
- Pedersen SS, Koch C, Holby N. Prevention and early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Excerpta Medica* 1992;135.

Tabella 1. Stipiti batteri e fungini isolati nello studio

	1993	1995
<i>P.aeruginosa</i>	176	192
<i>P.maltophilia</i>	5	16
<i>P.spp</i>	7	10
<i>A.xilosoxidans</i>	0	8
<i>S.aureus</i>	88	94
<i>H.influenzae</i>	10	12
Enterobacteriaceae spp	15	18
<i>St.pyogenes</i>	6	4
<i>Candida spp</i>	86	97
<i>As.fumigatus</i>	24	28
<i>As.niger</i>	2	3
<i>As.flavus</i>	1	2

Tabella 2. Sensibilità agli antibiotici degli stipiti di *Pseudomonas*

	1993	1995
Piperacillina	60,80%	68,60%
Piperacillina+Tazob.	0	75,70%
Ticarcillina+ac.clav.	0	64,60%
Ceftazidime	66,30%	78%
Imipenem	71,20%	67,60%
Tobramicina	65,20%	67,60%
Netilmicina	45,60%	58,50%
Ciprofloxacina	75,50%	64,60%
Ofloxacina	47,80%	41,60%
Colistina	91,80%	93,80%

Tabella 3. Sensibilità agli antibiotici degli stipiti di *S. aureus*

	1993	1995
Penicillina G	6,80%	7,40%
Meticillina	90,90%	73,40%
Cefalotina	90,90%	73,40%
Netilmicina	97,70%	90,40%
Clindamicina	90,90%	86,10%
Cotrimoxazolo	98,80%	88,20%
Ac. Fusidico	92%	89,30%
Josamicina	94,30%	93,60%
Teicoplanina	100%	90,60%

## HIV NEL NEONATO: LA SITUAZIONE NELLE MARCHE

G. Caramia, E. Ruffini, P. Osimani

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

La nostra sezione di malattie infettive ha iniziato la sua attività di cura ai pazienti HIV positivi nel 1986 e da allora sono stati seguiti 68 bambini provenienti da tutta la Regione e anche da fuori Regione (Puglia ed Abruzzo). La tabella 1 mostra la distribuzione per anno dei vari casi e da tale grafico si evidenzia che negli anni 1993-94 si è assistito alla maggiore incidenza. Tale tabella si impone di fare una considerazione di ordine epidemiologico in quanto l'incidenza di neonati HIV+ in Italia è di circa 1 su 1000 nati; nella nostra Regione il numero di nati/aa è di 12000 quindi il numero atteso di neonati HIV+/aa da noi atteso sarebbe di 12. Negli ultimi due anni sono venuti alla nostra osservazione un numero inferiore di casi, rispetto all'atteso, probabilmente dovuto al fatto che alcuni casi vengono controllati in altre Regioni.

Dei 68 bambini seguiti 36 sono nati nel nostro Ospedale, 21 sono nati in Ospedali della Regione Marche ed 11 sono nati fuori dalla nostra regione.

I 57 bambini HIV+ nati nella nostra Regione la trasmissione dell'infezione è per tutti quella verticale e in 30 casi pari al 53% le madri avevano o abusavano di droghe e.v. mentre nei restanti 27 casi pari al 47% le madri avevano avuto rapporti sessuali a rischio. Questo dato dimostra che negli ultimi anni la trasmissione dell'infezione tramite contatto sessuale a rischio è in aumento. Di tutti i bambini da noi seguiti 4 erano figli di extracomunitari pari a circa il 6%.

Nei nati nella nostra Regione la percentuale di trasmissione dell'infezione è stata del 12% valori inferiori rispetto ai dati del Registro Italiano (18.5%) e dello studio Collaborativo Europeo (15%).

Di tutti i bambini seguiti dal nostro centro 17 si trovano ancora allo stadio Prefix-E mentre 38 si sono sieronegativizzati. I restanti bambini affetti dalla malattia sono o erano classificati allo stadio N (un caso), allo stadio A due casi, allo stadio B due casi, allo stadio C otto casi (tabella 2). I bambini deceduti sono stati 5 e la causa principale dell'exitus è stata l'infezione opportunistica da Pneumocisti carinii (4 casi) e il linfoma non-Hodgkin (1 caso).

I bambini osservati nel nostro centro vengono seguiti in regime di D.H. o di ricovero in base allo stadio clinico della malattia. Allo stadio Prefix-E i controlli sono ravvicinati dalla nascita fino ai 3 mesi poi ogni 3 mesi se la PCR-HIV è negativa mentre se quest'ultima è positiva i controlli tengono conto anche dello stato generale del bambino. I bambini allo stadio SR vengono visti almeno una volta l'anno fino all'età scolare. I bambini malati vengono al ricovero una volta al mese per praticare gli esami ematochimici, virologici (Ag P24; CMV-DNA) ed immunologici (tipizzazione linfocitaria). Attualmente sono in terapia antivirale specifica 6 bambini di cui 4 con AZT e due con associazione AZT+ddI.

In conclusione appare evidente che anche nella nostra Regione è presente l'infezione da HIV in una percentuale che rispecchia, anche se leggermente più bassa, i dati epidemiologici nazionali ed internazionali.

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

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

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

Tab. 1. N. nati HIV+ nelle Marche

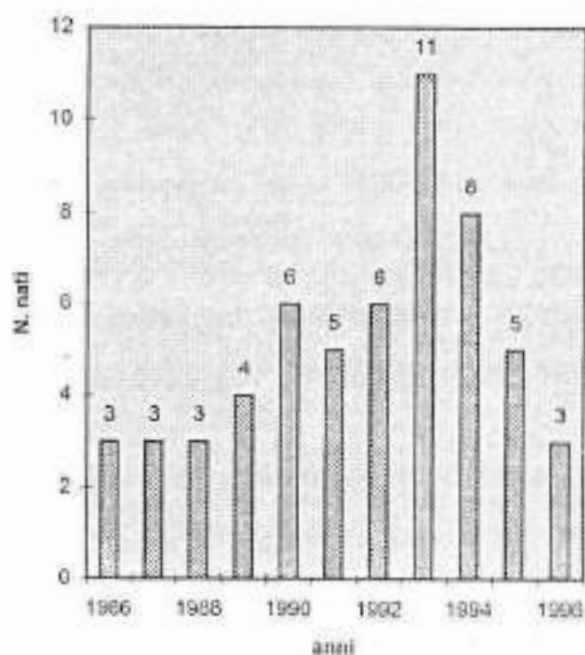


Tabella 2. Distribuzione dei bambini HIV+ seguiti nel nostro Centro in base alla classificazione CDC.

Categoria	N. (%)
Prefix-E	17 (25%)
N	1 (1,5%)
A	2 (3%)
B	2 (3%)
C	8 (11,5%)
SR	38 (50%)



**GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA ED INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE B: DESCRIZIONE DI UN CASO ED APPROCCIO TERAPEUTICO.**

G. Pellegrini, A. Sterpa, E. Amirante, R.M. Porzia, M. Masarone.

Divisione Pediatrica, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano.

In età pediatrica le manifestazioni extraepatiche della infezione da virus dell'epatite B sono estremamente rare. L'associazione tra l'infezione del virus dell'epatite B ed una nefropatia è stata descritta, nei bambini, la prima volta nel 1974. La patogenesi della glomerulonefrite associata a HBV non è stata ancora definitivamente chiarita, anche se la presenza di depositi di immunocomplessi nei capillari delle membrane glomerulari di questi pazienti è fortemente indicativa di un meccanismo autoimmune.

Riportiamo il caso di Z.M., maschio, di 13 a, che giungeva alla nostra osservazione per la comparsa, in pieno benessere di edemi palpebrali ed agli arti inferiori, proteinuria e microematuria. Gli esami ematochimici erano indicativi per una sindrome nefrosica. Inoltre si riscontrava un innalzamento delle transaminasi (ALT 130, AST 143). La successiva ricerca dei markers dell'epatite B evidenziava una positività dell'HBsAg, HBeAg e della HBV DNA. La persistente proteinuria (durata superiore ai due mesi) ci induceva ad eseguire una biopsia renale che evidenziava un quadro istologico di nefropatia membranosa e depositi mesangiali e capillari di immunoglobuline e complemento. I markers dell'epatite B ricontrollati a distanza mostravano la persistenza dell'infezione da HBV. La persistente proteinuria, il quadro biptico di una glomerulonefrite membranosa, la positività protratta dell'HBsAg e dell'HBV DNA ci inducono ad iniziare un trattamento. Recenti esperienze pediatriche circa l'utilizzo di interferon alfa nel trattamento della nefropatia autoimmune associata ad infezione cronica da HBV riferiscono di ottime risposte ad un anno dall'inizio della terapia con spegnimento dell'infezione virale e risoluzione della nefropatia associata. Riteniamo pertanto giustificato iniziare una terapia con interferon alfa alla dose iniziale di 5 MU/m<sup>2</sup> X 3 volte/settimana.

## RESPONSABILITA' EMATOLOGICA DEL PARVOVIRUS B 19.

Felici L\*;Amadio C;Lombardi Mistura E;Candio F;Maddaloni D\*\*;Lombardi M\*\*.

Sez.Ped,Ospedale Civile Amandola- A.S.L 13 (AP).

\*Istituto di Clinica Ped. Universita' degli Studi-Ancona.

\*\*Div.Pediatria Osp.Civile A.S.L 6-Fabriano (AN).

S.S.Q,2anni e 10 mesi,si presenta alla n.s osservazione in seguito al riscontro occasionale di grave anemia.All'A.P.P viene riferito unicamente un episodio infettivo risalente a circa 1 mese prima.All'ingresso nel Reparto la piccola si presenta in condizioni generali discrete,in buono stato di nutrizione ed idratazione.E' presente intenso pallore cutaneo diffuso soprattutto alle estremita' e mucoso.Alla ascoltazione cardiaca é udibile su tutti i focolai un soffio sistolico di 2/6 di intensita'.Il restante E.O risulta nella norma.L'esame emocromocitometrico ci da' questi risultati:G.R 2.230.000/mmc;Hb 5,7g/dl;Ht 18,4%;MCV 83 fl; MCH 25,6 pg;MCHC 31g/dl;RDW 13,9%;G.B 11.600/mmc (N 49%, L 37%, E 1%, M 12%, B 1%);PLT 568.000/mmc;Reticolociti 12% Striscio periferico:assenza di alterazioni morfologiche degli eritrociti.Gli esami biochimici di funzionalita' epatica,renale e gli indici emolitici risultano normali. Il S.O fecale é negativo,gli AGA sono assenti.Una scintigrafia con TC99 non evidenzia immagini di accumuli circoscritti in addome riferibili a diverticolo di Meckel. La pz. viene sottoposta ad aspirato midollare che esclude processi proliferativi maligni ed evidenzia una iperplasia eritroblastica compensatoria con normali serie mieloide e megacariocitica.La pz. viene poi trsfusa con emazie concentrate che compensano l'anemia si' da non richiedere ulteriori supporti trasfusivi. Gli Ab anti CMV,EBV,HCV,HIV,HBV sono negativi.Risultano invece indicativi per pregressa infezione (IgG+) gli Ab anti HPV B19. L'intensa reticolocitosi riscontrata rivela che l'insulto midollare risale ad almeno 2 settimane;poiche' l'episodio infettivo raccolto nell'anamnesi viene fatto risalire a circa 1 mese prima é verosimile che si sia gia' verificata allo stato attuale,sieroconversione (IgM→ IgG) nei confronti dell'HPV B 19.

## LE LINFOADENOPATIE TUBERCOLARI LATERO CERVICALI : UNA PATOLOGIA CHE SEMBRAVA SCOMPARSA

Ramundo V.\* , Cerrato S.\* , D'Ettore N. , Stornaiuolo V. , Cioffi C. , Colella A. , Canta L. , Tirabasso S., Vendemmia S.

\*Reparto di Chirurgia Pediatrica -Ospedale Pausilipon -Primario : dott. GRASSI M.

Divisione di Pediatria e Neonatologia -Ospedale " G. Moscati " -Aversa -ASL CE/2

Primario : dott. VENDEMMIA S.

Gli autori , in questa sede, intendono richiamare l'attenzione sulle linfo-adeniti tubercolari latero-cervicali, una patologia che dopo un lungo periodo di declino, comincia a riemergere. L'interesse verso questa patologia è motivato dal fatto che la tubercolosi rappresenta, a livello mondiale, una delle malattie infettive a più alto indice di morbosità e se ne prevede, nei prossimi dieci anni, un aumento notevole di incidenza, dovuto al fenomeno dell'immigrazione ed alla diffusione sempre più drammatica dell'AIDS. La localizzazione ghiandolare, dovuta sia al microbatterio tubercolare che a microrganismi atipici, si verifica in modo particolare nei soggetti di giovane età, con sede preferenziale a livello cervicale, seguita poi dalla sede ascellare e inguinale. La localizzazione cervicale alta, che è parte integrante del complesso primario extra-polmonare rappresenta probabilmente una estensione del processo dai linfonodi para-tracheali. La diagnosi di linfoadenopatia tubercolare il più delle volte è clinicamente dubbia e solo nei casi di adenopatie colliquate e fistolizzate si può pensare con più certezza alla forma tubercolare.

Un utile criterio differenziale è costituito senz'altro dalla localizzazione che mentre nelle forme medio-alte depone per una infezione tubercolare, nelle forme basse deve far sospettare una patologia neoplastica. Gli esami biumorali sono scarsamente significativi, così come poco dirimente risulta la Rx-grafia standard del torace. Accanto alla anamnesi, che conserva il suo alto valore diagnostico, rimane utile l'esecuzione del test cutaneo secondo Mantoux con PPD-T e PPD- NT ( derivato proteico purificato da microrganismi non tubercolari responsabili questi ultimi, secondo gli AA della maggior parte delle linfoadeniti latero-cervicali dell'infanzia). L'esame colturale, inoltre richiede tempi molto lunghi ed è stato perciò recentemente soppiantato da una tecnica diagnostica che utilizza una reazione di amplificazione del DNA estremamente sensibile e rapida: la reazione a catena polimerasica ( PCR). La diagnosi definitiva, richiede comunque la conferma istologica e batteriologica, la cui migliore realizzazione avviene con una biopsia escissionale del o dei linfonodi coinvolti, ed in caso di linfonodi caseosi permette di evitare un trattamento antimicrobico a lungo termine.

## STAPHYLOCOCCAL SCALDED SKIN SYNDROME: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO

RICCI T., CASCIATI A.M., TORDINI M.L., RIPANTI G., QUINTINI G.

DIVISIONE PEDIATRICA FANO (Primario : Tullio Ricci)

La sindrome delle 4 S (Staphylococcal scalded skin syndrome-sindrome della cute ustionata) comprende uno spettro di alterazioni dermatologiche associate ad infezione stafilococcica.

Le manifestazioni cutanee possono differire in grado ed estensione, ma tutte provocano lesioni superficiali simili a quelle causate dalle ustioni. Responsabile è una esotossina solubile, la "tossina epidermolitica"(ET) prodotta da alcune famiglie di stafilococchi, in prevalenza da un fagotipo di gruppo 2. Il termine ET è oggi preferito a quello di tossina "esfoliativa" e a quello di "esfoliatina" in quanto fornisce una più precisa descrizione della patologia cutanea. La tossina è una proteina a basso peso molecolare (25.000 dalton) che provoca la lisi dei legami intercellulari tra le cellule dello strato granulare dell'epidermide, ma non provoca la morte della cellula, né tantomeno stimola una risposta infiammatoria.

Dal punto di vista patogenetico suggestiva è l'ipotesi secondo la quale la malattia potrebbe essere causata appunto da tossine batteriche, che agirebbero da superantigeni, analogamente a quanto avviene in malattie quali la sindrome da shock tossico da streptococco e da stafilococco, la scarlattina, la malattia di Kawasaki.

La forma più grave e generalizzata di sindrome da cute ustionata è una desquamazione acuta, drammatica, bollosa di ampie superfici cutanee, come nel caso clinico da noi osservato.

CASO CLINICO: D.G., sesso maschile, nato il giorno 8/5/95 viene ricoverato nella nostra Divisione il 4/1/96 per rash in aumento da 2 gg e febbre da circa 24h. All'ingresso il bambino si presenta febbrile (38°C), irritabile, con note di disidratazione. La cute appare diffusamente eritematosa ed accesa con aspetto in varie zone di tipo grinzoso per la presenza di bolle flaccide, mal delimitate, a contenuto limpido. E' presente edema facciale con labbra secche e fissurate. Rapidamente nei giorni successivi si ha distacco dell'epidermide a grossi lembi specie al collo, ascelle, arti superiori (Nikolsky positivo), glutei ed infine mani e piedi, evidenziando aree scoperte umide e brillanti. Già in 5ª giornata si assiste ad iniziale processo riparativo che si completa dopo circa 13 gg. Gli esami di laboratorio documentano presenza di Staphylococcus Aureus sia nel tampone faringeo che in quello cutaneo (non della bolla), modesta leucocitosi, lieve iperalfa2. Terapia: fleboclisi per circa 36 h, Teicoplanina 20mg/kg/die in 2 dosi il 1°giorno, 10mg/kg/die in dose unica per altri 9 gg. Normalizzazione della temperatura corporea (mantenutasi sempre inferiore a 38°C) in modo definitivo dalla 5ª giornata di degenza.

Il caso da noi presentato non si discosta nelle sue grandi linee da quanto descritto in letteratura anche se dal punto di vista terapeutico il trattamento con Teicoplanina (glicopeptide dotato di notevole attività in vitro nei confronti dei Gram+) è stato riscontrato solo in un precedente lavoro di Bartolotta e Coll. del '91.

La D.D. della Sindrome delle 4S che raggruppa la malattia di Ritter del neonato, la malattia di Lyell del bambino più grande e la scarlattina stafilococcica varia a seconda dell'esordio e dell'età del bambino.

Nel bambino più piccolo i problemi di diagnosi differenziale riguardano soprattutto l'impetigine bollosa, l'epidermolisi bollosa, l'ipercheratosi epidermolitica, le scottature solari, la sindrome da shock tossico, l'avvelenamento da acido borico e, non ultimo, la m. di Kawasaki.

STAPHYLOCOCCAL SCALDED SKIN SYNDROME: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO

RICCI T., CASCIATI A.M., TORDINI M.L., RIPANTI G., QUINTINI G.

DIVISIONE PEDIATRICA FANO (Primario : Tullio Ricci)

Nel bambino piú grande, invece, va tenuto presente l'eritema multiforme, la necrolisi epidermica tossica indotta da farmaci, il pemfigo ed altra patologia bollosa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Arcangeli F., Longo F.: "Dermatologia per il Pediatra" NIS Roma, 89-92, 1991
- 2) Behrman R.E.: "Nelson -Trattato di Pediatria" 1761-62, 1993
- 3) Feigin R.D., Cherry J.D.: "Trattato di infettivologia pediatrica" 860-61, 927-29, 1418-21, Vol 2 1993
- 4) Itani O., Crump R., Mimouni F., Tunnessen-WW Jr.: "Picture of the month -Ritter's disease (neonatal staphylococcal scalded skin syndrome)" A-J-Dis-Child 146(4):425-6, 1992
- 5) Kotzin B.L.: "I superantigeni ed il loro ruolo nella malattia" Minuti, 118, 15:25, 1995
- 6) Pecora R., Cherubini V., Beccacece S., Cardinale G., Guazzarotti L., Offidani A.M., Bartolotta E. "Impiego della teicoplanina nella -staphylococcal scalded skin syndrome- : un caso clinico" Fano Pediatrica 221-22, 1991
- 7) Pietrogrande M.C., Cattaneo E., Salice P.: "La malattia di Kawasaki" in Aggiornamenti di Fisiopatologia e terapia in Pediatria di Assal B.M. 1, 40, 1995
- 8) Resnick S.D.: "Staphylococcal toxin-mediated syndromes in childhood" Semin-Dermatol. 11(1) 11-8, 1992



## CELLULITE PRESETTALE E ORBITARIA: NOSTRA ESPERIENZA.

G. Pellegrini, A. Sterpa, E. Amirante, M. Masarone.

Divisione Pediatrica, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano.

Le celluliti orbitali (presettale e orbitaria) sono una non rara evenienza in età pediatrica. Per cellulite presettale si intende un'infezione dei tessuti molli confinanti con le strutture periorbitali che sono situate anteriormente rispetto al setto orbitario. La forma orbitaria è invece caratterizzata da un'infezione dei tessuti molli che coinvolge le strutture orbitarie. I bambini con cellulite orbitale possono rapidamente subire una compromissione dello stato generale e l'infezione può diffondersi a livello intracranico. È pertanto necessaria una tempestiva diagnosi per attuare una efficace terapia onde evitare gravi complicanze. La causa più frequentemente riportata come fattore predisponente è l'infezione dei seni paranasali.

Da gennaio 95 ad aprile 96 sono stati ricoverati presso la nostra Divisione 11 bambini di età compresa tra i 4 mesi e i 16 anni. A 8 è stata posta diagnosi di cellulite presettale (febbre, eritema ed edema palpebrale, modesta chemosi congiuntivale), a 3 di cellulite orbitaria (febbre alta, edema ed eritema palpebrale, chemosi intensa, dolori ai movimenti oculari, alterata mobilità oculare, esoftalmo assiale). Tutti i bambini sono stati sottoposti ad esami ematochimici di routine (elevazione indici di flogosi), 6 ad emocoltura (sempre negative), tutti a tampone nasale e faringeo (2 soli positivi: uno per *S. aureus*, l'altro per *S. pneumoniae*), 8 a Rx cranio per seni paranasali, 5 a TC encefalo, tutti a visita ORL ed oculistica. In 10 bambini si è evidenziata una sinusite (2 pansinusiti, 4 sinusiti mascellari, 4 etmoiditi) ed in uno un'area di osteolisi da granuloma eosinofilo interessante la sede fronto orbitaria. Tutti i pazienti sono sottoposti per almeno tre giorni (media 5 giorni) a terapia per via ev. o im. con una cefalosporina di 3° generazione che ha prontamente fatto regredire la tumefazione. Si è poi proseguito con un antibiotico per os per almeno 10 giorni. Solo in un caso (cellulite orbitaria da pansinusite) si è dovuto riprendere la terapia per via im. per la persistenza della cellulite. In conclusione dall'analisi dei nostri dati, così come riportato recentemente in letteratura, si evince che la cellulite orbitale non è una evenienza rara in pediatria, come le forme presettali siano più frequenti di quelle orbitarie, come le sinusiti etmoido-mascellari siano da ritenere le cause maggiormente responsabili di tutte e due le forme di cellulite, come una tempestiva ed adeguata terapia antibiotica comporta una pronta risoluzione senza esiti.

## LA PAROTITE EPIDEMICA OGGI: VACCINAZIONE, COMPLICANZE E SPESA SANITARIA.

A. Carlucci; L. Sichetti; C. Iacobitti.

Divisione di Pediatria; Ospedale di Lanciano.

### Introduzione:

Alla parotite, malattia infettiva endemica nella maggior parte delle popolazioni urbane, viene riconosciuto un andamento epidemico relativamente più frequente nel periodo fine inverno-primavera. La malattia può essere utilmente prevenuta con la vaccinazione che, pur essendo da molti anni disponibile nel nostro Paese, è stata ed è tuttora scarsamente utilizzata. Negli Stati Uniti un programma di vaccinazione all'uopo predisposto, ha consentito per l'anno 1983 di ridurre di circa 60 volte i casi di parotite e conseguentemente le complicanze ed i casi di mortalità ad essa riferibili (1). In Italia la situazione risulta più difficile da analizzare per motivi diversi. Il più rilevante è che, pur essendo la parotite una malattia infettiva per la quale vige l'obbligo della denuncia, esiste di fatto una notevole evasione da tale incombenza. Va considerata inoltre una quota di malati che non giunge all'attenzione del medico. E' stato calcolato che i casi di parotite per anno, sarebbero in media circa 300/400.000 (2). Questa quota potrebbe essere, se non azzerata, fortemente ridotta se solo si ricorresse con maggiore convinzione alla vaccinazione. A tutt'oggi la vaccinazione antiparotitica come pure l'antimorbillosa e l'antirubeolica, non rientra, come noto, tra quelle obbligatorie. Merita di essere segnalato lo sforzo costante nell'opera di sensibilizzazione effettuato da parte dei pediatri che ha portato molte Regioni ad includere questo tipo di provvedimento nel proprio piano sanitario.

Se la parotite, specie nella forma non complicata, non rappresenta una malattia temibile, non altrettanto si può dire delle sue complicanze. E' stimato che la meningite, fra tutte la più frequente, si ritrova nel 10-30%, l'encefalite in 1/6.000 casi, con mortalità media pari all'1.4%(3). L'orchite e l'ooforite, comuni dopo la pubertà (14-35%), non sono di frequente riscontro nel piccolo bambino. La pancreatite, raramente grave, si manifesta spesso associata all'interessamento delle ghiandole salivari. Decisamente più rare la mastite, la miocardite, l'artrite, la porpora trombocitopenica idiopatica (PTI).

### Casistica:

Nel trimestre marzo-giugno 95, abbiamo avuto nell'area che afferisce alla nostra Divisione una epidemia di parotite con un elevato numero di complicanze che hanno determinato un notevole prolungamento della degenza ospedaliera. In particolare su un numero totale di 375 ricoveri, 36 (9.6%) sono stati i casi di parotite, 9 dei quali (25%) decorsi senza complicanze. Queste, quando presenti, hanno rispettato la seguente distribuzione:

meningite	9	(25%)
meningoencefalite	2	(5.5%)
pancreatite	13	(36%)
cardite (turbe del ritmo)	3	(8.3%)
PTI	1	(2.7%)
microematuria	1	(2.7%)
orchite	2	(5.5%)

L'età dei soggetti era distribuita nella fascia fra 3 mesi e 14 anni.



## Discussione:

Numerosi sono gli elementi che emergono dalla casistica riportata. Dall'esame dei dati si osserva che i ricoveri per parotite ma soprattutto per le sue complicanze sono in percentuale molto alta (9.6) rispetto a quelli per altre patologie. Le complicanze stesse spaziavano dalla più frequente meningite (25.%) a quelle meno abituali quali l'interessamento renale o la PTI. Le alterazioni del ritmo (wandering pace-maker, bradicardia sinusale) segnalate in tre casi uno dei quali con impegno cardiologico clinicamente apprezzabile e che ha richiesto trattamento steroideo, hanno tutti avuto esito favorevole e non hanno dato luogo a reliquati. L'orchite monolaterale, riscontrata in due ragazzi già puberi conferma la predilezione di questa complicanza per il tessuto testicolare maturo.

Di particolare interesse ci sembrano infine due situazioni: la prima caratterizzata dalla comparsa di ematuria microscopica in una bambina di 8 anni che non ha presentato segni clinici o laboratoristici di glomerulonefrite e nella quale l'ematuria ancora persiste; la seconda riguardante una bambina di 7 anni che a circa due settimane dalla parotite ha presentato una PTI, scarsamente sensibile allo steroide, guarita dopo circa tre mesi.

In conclusione, da questa analisi, possiamo trarre le seguenti considerazioni:

- La parotite è a tutt'oggi malattia molto diffusa nel nostro Paese nonostante siano a disposizione validi mezzi di prevenzione.
- Non sarà mai abbastanza sottolineata la necessità di procedere alla vaccinazione, da eseguire preferibilmente, dopo il 15° mese in associazione a quella per morbillo e rosolia.
- L'incidenza in termini di spesa sanitaria e di costi sociali è tale che oggi ancor più che nel passato, alla luce dei nuovi sistemi di finanziamento delle Aziende USL, i costi vanno valutati non solo in termini strettamente medici, ma di economia sanitaria più in generale.

## Bibliografia essenziale:

- (1) Wite C.C. et al.: Benefits, risks and costs of immunization for measles, mumps and rubella. *Am. J. Public. Health* 1985, 75: 739-744.
- (2) Principi N. Vaccinazione tripla antimorbillo-antiparotite-antirosolia. Le vaccinazioni in pediatria CSH Edit. 1995, 61-70.
- (3) Red Book, XXIII Rapporto del Comitato sulle Malattie Infettive; CIS Edit. 1995: 346-350.

## L' AUTISMO INFANTILE: Studio di una casistica

A. D' Apuzzo    R. De Nicola

ASL NA 5 - Equipe multidisciplinare psicopedagogica: coordinatore Dr. Alfonso D' Apuzzo

L' autismo è un disturbo generalizzato dello sviluppo che colpisce da 2 a 5 bambini su 10000 prima del compimento del 3° anno di vita. E' caratterizzato da difficoltà comunicative, sensoriali e cognitive e comporta problemi legati al linguaggio, alla vita sociale, all' indipendenza personale. L' autismo viene oggi ritenuto una sindrome ad etiologia multifattoriale e non una singola malattia causata da dinamiche intrafamiliari alterate. Sono stati individuati sottogruppi di pazienti con sintomi autistici nei quali l' analisi psichica e comportamentale risulta connessa con fattori causali dimostrati e fortemente sospetti (etiologia infettiva: Torch, Lue, HIV), lesioni strutturali del sistema nervoso centrale (difetti di migrazione e di proliferazione neuronale, cisti aracnoidee comprimenti il lobo temporale, malattie metaboliche (fenilchetonuria, acidosi lattica, mucopolisaccaridosi, autismo purinico), malattie genetiche (associazione tra autismo e il locus dell' oncogene HRAS - 1); aberrazioni cromosomiche (sindrome dell' X fragile (8%), trisomia 21 (1%) ed in associazione con altre sindromi: S. di Rett, di Sotos, etc.).

Le attuali ipotesi etiopatogenetiche riguardano le alterazioni del sistema di neurotrasmissione cerebrale implicato nello svolgimento di funzioni cognitive, emozionali e comportamentali e nella regolazione del sistema dopaminergico, serotoninergico, disfunzione oppioidea). La commissione multidisciplinare dell' ASL NA 5 assiste una platea scolastica di 19.532 alunni. 340 alunni (1,74%) sono stati riconosciuti affetti da patologia neuropsichiatrica; di questi n° 18 alunni con un' età media di anni 6.5 sono stati riconosciuti affetti da sindrome autistica. Tutti hanno praticato indagini biochimiche e neuroradiologiche; 8 pazienti presentavano alla TAC una dilatazione dei ventricoli laterali; una paziente era affetta da sindrome di Rett, una da sindrome di Angelmann; una affetta da anoftalmia congenita e una affetta da sindrome dell' X fragile. Negli altri pazienti le indagini neuroradiologiche e biochimiche non davano valori significativi. Tutti sono stati sottoposti ad esame neurologico e neuropsicologico (test di Brunet-Lezine, Childhood Autism Rating Scale (CARS). Tutti i bambini sono stati sottoposti ad una attenta valutazione educativa con un programma di

educazione speciale che privilegiava il rapporto individualizzato per quelle aree di maggiore deficit del bambino. A tutti è stato praticato un ciclo terapeutico con vitamina B6 e pidolato di magnesio per 6 mesi alla dose di 10 mg/kg/die. Ai controlli effettuati al termine della terapia abbiamo osservato un miglioramento delle aree maggiormente interessate nella sindrome autistica: performances cognitive, coordinazione occhio - mano, percezione e attività motoria fine, relazione, capacità di emozionalità e consapevolezza del proprio Io.

#### BIBLIOGRAFIA

A. Iester: *L' autismo infantile; prospettive in Pediatria*, 22, 105-114, 1992

A. Iester, R. Devescovi: *Autismo - nuove prospettive etiopatogenetiche*; Rivista pediatrica siciliana 50: suppl. n°2, 1995.

American Psychiatric association (1994)- *Diagnostic statistical manual of mental disorders*, 4th edition (DSM IV) A.P.A., Washington 1994.

## IL BAMBINO IN ETÀ SCOLARE ED IL TEMPERAMENTO: VALUTAZIONE DEGLI INSEGNANTI.

A. D' Apuzzo R. De Nicola

ASL NA 5 - Equipe multidisciplinare psicopedagogica (coordinatore Dr. Alfonso D' Apuzzo).

Numerose ricerche suggeriscono che le differenze individuali nel temperamento possono essere messe in relazione con l' apprendimento e il rendimento scolastico (Chess et al. 1976, Keogh, 1982, 1984; Thomas e Chess 1977). Il temperamento, definito da Thomas e Chess come "stile comportamentale", è un fattore dinamico che modula i rapporti dell' individuo con il suo ambiente in termini di compatibilità o incompatibilità. Ciò vale a dire che se le caratteristiche temperamentali si trovano in assonanza con le richieste dell' ambiente, il bambino avrà uno sviluppo armonioso; viceversa il suo sviluppo sarà problematico se i tratti temperamentali sono in opposizione con ciò che l' ambiente esige; in quest' ultimo caso dovrà essere l' ambiente a dover adottare delle strategie di intervento adeguate, proponendo richieste più adatte al temperamento del bambino. In quest' ottica la scuola rappresenta il contesto ambientale dove il bambino si trova a fronteggiare richieste sempre diverse ed alcune caratteristiche temperamentali giocano un ruolo importante ai fini dell' inserimento scolastico. Lo scopo del nostro studio è stato quello di individuare le dimensioni temperamentali che hanno maggiore influenza sull' adattamento del bambino all' ambiente scolastico e sul suo rendimento. È stato studiato un campione costituito da 164 bambini di cui 80 di sesso femminile e 84 di sesso maschile di età compresa fra i 10 e i 12 anni. È stato utilizzato il questionario del temperamento per insegnanti (TTQ) di B. Keogh, modificato dal prof. Ottaviano S. e col. e adottato come metodica di screening, corredato da un foglio in cui il docente è invitato ad esprimere un giudizio su alcune caratteristiche dell' alunno. Il questionario comprende 23 domande riguardanti otto delle nove dimensioni del temperamento individuate da Thomas e Chess (1987): Attività, approccio/evitamento, adattabilità, intensità delle reazioni, umore, persistenza, distraibilità e soglia sensoriale. Per ogni domanda la risposta prevedeva una scelta fra: Quasi mai, raramente, variabile in genere no, variabile in genere sì, frequentemente e sempre, e relativi punteggi da uno a

sei. Sono state calcolate le medie di punteggio riportate in ciascuna categoria e sulla base dei suddetti valori definiti i profili temperamentali: Facile, Difficile, Lento a scaldarsi, intermedio alto, intermedio basso. Ogni soggetto otteneva un determinato punteggio totale in ogni dimensione temperamentale; Abbiamo attribuito valori da 1 a 4. Il rendimento scolastico è stato valutato mediante un questionario che comprende 14 parametri: 1) livello di lettura; 2) livello di comprensione della lettura; 3) livello logico-matematico; 4) interesse; 5) comportamento; 6) attenzione; 7) relazione con l' autorità; 8) relazione con i compagni; 9) capacità esecutiva; 10) frequenza a scuola; 11) capacità visiva; 12) capacità uditiva; 13) coordinazione motoria; 14) linguaggio. Gli insegnanti esprimevano un giudizio per ciascun parametro attribuendo un valore da 1 a 4. I punteggi per il temperamento erano compresi tra 21 e 35; I punteggi del rendimento erano compresi tra 16 e 44. Relazioni significative sono presenti tra rendimento scolastico e temperamento; infatti a punteggi elevati dell' uno corrispondono elevati dell' altro. Non sono emersi rapporti significativi tra comportamento e umore e comportamento e persistenza; tra distraibilità ed intensità; tra relazione con l' autorità e umore, persistenza e distraibilità; lo stesso tra relazione con i compagni e intensità, umore, persistenza, distraibilità e soglia; ciò vale anche per capacità esecutiva ed intensità e soglia e tra coordinazione motoria e intensità e soglia. Inoltre non è emersa nessuna correlazione tra gli items del rendimento scolastico e la soglia. Tutti gli altri sono significativi.

#### BIBLIOGRAFIA

Ottaviano, Innocenzi et al.: *Questionario italiano per la valutazione del temperamento*; Functional Neurology, 1993.

Antignani M., Innocenzi M., Ottaviano P., Ottaviano S.: *Dimensioni temperamentali e profitto scolastico*. Congressi SINPI, Brescia 21-24 sett. 1994.

Keogh B.K.: *Children's Temperament and Teacher's Decisions*, In R. Porter e G.M. Collins (Eds), *Temperamental Differences in Infants and young children*. London: Pitman, 1982a.

## SVILUPPO DEL PRIMO LINGUAGGIO NEL NEONATO A RISCHIO: OSSERVAZIONI PRELIMINARI.

Patrizia Zaramella, Giovanna Axia\*, Federica Freato\*, Nadia Battajon e Paola Cavicchioli.

Unità di Terapia Intensiva Neonatale Dipartimento di Pediatria Università di Padova

\*Dipartimento di Psicologia Università di Padova

La nascita pretermine rappresenta un fattore di rischio dello sviluppo ovvero di disagio, entro certi limiti reversibile, variabile dal 7 al 33% dei casi. E' ancora molto dibattuto il peso delle variabili da considerare, ma attualmente esiste accordo sulla maggiore influenza degli eventi biomedici perinatali nei primi 2 anni di vita; successivamente viene enfatizzato il ruolo del SES (stato socioeconomico) e del livello culturale ambientale. Scopo del nostro lavoro è la valutazione dello sviluppo del primo linguaggio in una coorte di 72 neonati ricoverati nel corso del 1993 presso il nostro centro e controllati longitudinalmente. L'incidenza di IVH (Papile,1978) risultava di 32%, sviluppo di idrocefalia nel 4%, "flares" all'eco cerebrale o perdita parenchimale o atrofia corticale erano presenti nel 58% dei pazienti. Alterazioni elettriche cerebrali o presenza di convulsioni neonatali interessavano complessivamente il 21% dei casi. E' stato utilizzato il TPL (OS,1995), che misura lo sviluppo linguistico in soggetti dai 12 ai 36 mesi in 3 aree:1-comprensione e produzione degli aspetti sociali e della comunicazione del linguaggio.2-comprensione e produzione del vocabolario.3-comprensione e produzione della prima sintassi (azioni). Vengono riportati i primi risultati del follow up concernente 28 bambini (17 m. e 9 f.), range di PN: 630-3620 g. (media 1430.4, ds  $\pm$ 684.7), 25 pretermine e 1 nato a termine con range di EG: 26-41 sett. (media 31.8, ds  $\pm$ 3.24). L'età dei controlli è risultata tra 25.5 e 36 mesi di età corretta (m.=32.4, ds $\pm$ 3.6). L'adesione al test è volontaria. I nostri risultati vengono espressi come percentuale di bambini aventi una risposta subottimale in confronto ai percentili dei bambini di pari età della popolazione normale. Per quanto riguarda la prima area non ci sono differenze con la popolazione normale; la seconda area presenta uno sviluppo <33%ile nel 7.7% nella subscala "comprensione" e nel 15.4% nella subscala "produzione". La terza area ("sintassi") evidenzia che 11.5% dei bambini si situa <33%ile nella "comprensione" e nel 30.8% nella "produzione". Abbiamo riscontrato una percentuale elevata di disturbi del linguaggio nella popolazione studiata con i seguenti quadri ecografici cerebrali: IVH 4° e idrocefalia in 1, che presentava deficit della totalità delle aree indagate; IVH 1° o 2° o subaracnoidea con convulsioni in 3, con disturbi del linguaggio (area sintassi); alterazione dell'ecodensità in 4, con linguaggio subottimale in tutti, concernente 1 o 2 aree; eco normale in 1 con linguaggio subottimale nella sintassi. 17 bambini avevano normale sviluppo del linguaggio e i seguenti quadri eco, clinici ed EEG:emorragia cerebrale 1°-2° in 4 bambini e in 1 di 4°, evolvente in perdita parenchimale o atrofia cerebrale in 3. 1 presentava perdita/atrofia parenchimale senza IVH. Altri 10 neonati presentavano ecodensità con alterazioni EEG in 1 e convulsioni neonatali in un altro e 1 con eco cerebrale normale. Il rischio relativo di disturbi del linguaggio in presenza di alterazioni ecografiche risulta 1.13 ed il confronto tra le prevalenze non evidenzia un carico maggiore nel caso di alterazioni eco ( $\chi^2=0.96$ ,  $p=0.32$ ). I 26 pazienti dal punto di vista neuroevolutivo presentavano: diplegia spastica 1, emiplegia spastica 2, tetraplegia spastica 1 e ritardo motorio 1. A parte il paziente con tetraplegia spastica, che presentava grave ritardo in tutte le aree testate, negli altri bambini i disturbi dello sviluppo neuromotorio erano indipendenti dai disturbi del linguaggio che concernevano pazienti in condizioni di normalità motoria. Controverso risulta il ruolo dell'età gestazionale e delle alterazioni ecografiche cerebrali sullo sviluppo motorio dei neonati pretermine, ancora più complesso risulta valutare l'influenza che nello sviluppo del linguaggio operano gli eventi perinatali e l'ambiente.



I DISORDINI DELLA SFERA ALIMENTARE: UNA RIDEFINIZIONE  
PSICOLOGICA DEL PROBLEMA.

L.PIATTELLA, L.CENCI, O.PAPA, A.PANZINI

DIVISIONE NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

AZIENDA OSPEDALIERA "G.SALESI"-H SPECIALIZZATO MATERNO-INF.  
ANCONA

In relazione al fatto che ad ogni malattia corrisponde una fantasia inconscia specifica, la patologia pediatrica ben si presta a costituire, nei primi anni di vita, l'espressione dell'interferenza fra lo sviluppo psicofisico del bambino e fantasie parentali ad esso correlate; in tale ottica la linea evolutiva della sfera oro-alimentare ed i disturbi ad essa connessi (coliche primo trimestre, vomito periodico, anoressia, colon irritabile, reflusso gastro-esofageo, ecc) costituiscono un favorevole terreno di studio nella valutazione di correlazioni cliniche concernenti sia le caratteristiche biopsicologiche del bambino che della coppia genitoriale e dell'ambito di appartenenza. Esiste nel bambino una fantasia specifica che si plasma sull'esperienza dell'oralità intesa sia come incorporazione che espulsione; vi sono condizioni clinicamente assai gravi (trattamenti prolungati in nutrizione parenterale, gavage, patologie malformative del tratto gastro-intestinale) che impongono la necessità di una revisione critica sul ruolo dell'oralità nello sviluppo affettivo-cognitivo-relazionale dell'individuo, in quanto rispettose, entro certi limiti, dell'avvio di strutturazioni simboliche sufficientemente buone, nonostante le premesse iniziali svantaggiose.

L'analisi dei disordini alimentari permette di distinguere fra forme semplicemente reattive e forme che sottendono un più complesso disturbo della relazione.

E' evidente che una estrema variabilità di comportamenti caratterizza individualmente ogni tipo di bambino nel momento in cui si alimenta ed evoca contemporaneamente fantasie e risposte differenziate in chi si prende cura di lui; senza voler giungere ad una eccessiva medicalizzazione dell'evento alimentare, è tuttavia auspicabile avviare una collaborazione tra la professionalità del Pediatra e del Neuropsichiatra Infantile finalizzata alla verifica fin



dai primi interventi della dimensione psicologica del problema. A tal uopo si identifica nella somministrazione di valutazioni ponderate di semplice esecuzione (ad es. questionario) uno strumento utile al fine di ottenere dati anamnestici di segnale precoce di rischio psicopatologico alimentare significativamente prognostico, in rapporto a coerenza clinica (turbe alimentari in famiglia, abortività, natimortalità, prematurità, ecc.), articolato secondo un calendario che segua le diverse fasi di età che corrispondono a modificazioni nelle abitudini alimentari (allattamento, svezzamento, fruizione della mensa scolastica, transizione di scuola).

Tale tipo di intervento si annovera nella prevenzione di primo livello per la salute e può costituire una valida alternativa alla modalità operativa della raccolta catamnestica di sintomi correlabili con la patologia emergente.

## TRATTAMENTO DI UN CASO DI SINDROME DI GUILLAIN-BARRE' CON ALTE DOSI DI IG

e.v.

M. Cerutti, F. Chirio, P. Quaglia, S. Crivelli, F. Cadario, E. Chlorboli, G. Bona

Clinica Pediatrica di Novara, Dipartimento Scienze Mediche Università di Torino

La Sindrome di Guillain-Barré (GB) è una neuropatia demielinizzante acuta, a patogenesi autoimmune, prevalentemente post-infettiva, a carico dei nervi motori e sensitivi. I sintomi principali della malattia sono l'areflessia e la debolezza muscolare che esordiscono a livello delle estremità inferiori e progressivamente coinvolgono il tronco, gli arti superiori ed i muscoli bulbari in modo relativamente simmetrico.

Il decorso clinico della malattia è solitamente benigno e il recupero spontaneo si manifesta dopo circa 4 settimane con una iniziale ripresa della forza muscolare e una più lenta e graduale ricomparsa dei riflessi tendinei.

Riportiamo il caso di A.D., una bambina di anni 7, che è giunta alla nostra osservazione per ipostenia degli arti inferiori e superiori, del tronco, del capo, ed impossibilità a mantenere la stazione eretta. All'esame obiettivo si riscontrava ptosi palpebrale bilaterale, diplopia incostante, areflessia dei 4 arti e parestesie agli arti inferiori.

L'indagine anamnestica evidenziava, nelle due settimane precedenti l'esordio della sintomatologia, episodio influenzale transitorio risolto senza assunzione continuativa di farmaci. L'areflessia e l'ipostenia generalizzate deponevano per una polineuropatia tipo Guillain-Barré confermata peraltro dalla rchicentesi e dall'elettromiografia eseguiti nella fase iniziale e nella fase acuta della malattia.

Lo studio del liquido cefalorachidiano eseguito all'ingresso risultava infatti nella norma, mentre si evidenziava una iperproteino-rachia con dissociazione albumino citologica a distanza di due settimane.

Gli esami ematochimici generali risultavano nella norma.

L'elettromiografia (EMG) e l'elettro-neurografia (ENG) eseguite all'ingresso dimostravano velocità di conduzione motoria normale, aumento della latenza prossimale ai nervi sciatico popliteo esterno (SPE) ed interno (SPI) di destra, aumento della latenza distale del nervo ulnare dx e SPE dx. La velocità di conduzione sensitiva e la latenza del potenziale di azione sensitivo erano normali.

Al controllo, a distanza di un mese, si evidenziava comparsa di una ridotta velocità di conduzione motoria allo SPE dx senza alterazioni muscolari, presenza di alcuni potenziali di unità motorie da reinnervazione, indicativi di arresto del processo di degenerazione del nervo.

La bambina è stata trattata con Ig endovena alle dose di gr. 0,5/Kg per 5 giorni.

Il decorso è stato favorevole con graduale e progressivo miglioramento della sintomatologia dopo 10 giorni dall'inizio del trattamento.

Attualmente, a distanza di 4 mesi, permane unicamente lieve ipostenia limitata all'arto superiore destro con riflessi tendinei ai quattro arti non ancora evocabili.

La bambina ha ripreso la frequenza scolastica subito dopo la dimissione e continua a praticare fisioterapia complementare riabilitativa.

La probabile eziopatogenesi autoimmune della sindrome, ha indotto tentativi terapeutici con immunoglobuline ev ed alte dosi in alternativa sia ai corticosteroidi, la cui efficacia è contraddittoria, sia alle plasmaferesi attualmente ritenuta la terapia più efficace nell'adulto.

Nel nostro caso abbiamo potuto assistere ad una rapida ripresa della forza muscolare in seguito a somministrazione di immunoglobuline ev.

Questo tipo di terapia, in età pediatrica, può quindi rappresentare una valida alternativa alle plasmaferesi la cui comprovata efficacia è invalidata dalla maggiore complessità della procedura.

I TUMORI PARAIPOFISARI: ESPERIENZE NEL MANAGEMENT  
ENDOCRINOLOGICO PRE E POSTOPERATORIO

A. Sterpa, G. Pellegrini, E. Amirante, G. Collo, M. Masarone

Div. Pediatrica, Osp. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano .

I tumori paraipofisari sono rari e presentano all'esordio una sintomatologia variabile. I più comuni sono i craniofaringiomi che insorgono al di sopra e più raramente all'interno della sella turcica. Nel 50% dei casi il craniofaringioma si manifesta in pazienti al di sotto dei 15 anni di vita. La diagnosi viene generalmente effettuata quando compaiono i sintomi legati all'ipertensione endocranica sebbene, in molti casi, sia già presente una patologia più sfumata come il deficit staturale. Nel nostro centro seguiamo attualmente 14 pazienti ( 6 femmine, 8 maschi ) operati presso l'istituto Neurologico Besta di Milano e valutati presso il nostro centro nel pre e postoperatorio per le problematiche endocrinologiche. L'età di insorgenza della sintomatologia è variabile dall'età neonatale ( diagnosi all'ecografia fetale ) a 12 anni 1/12. In 11 casi la diagnosi è stata posta in seguito alla comparsa di segni neurologici mentre in 2 casi ( ritardo staturale-pubertà ritardata ) in corso di valutazione auxologica. In 11 pazienti la diagnosi è stata di craniofaringioma, nei restanti casi si trattava di medulloblastoma, astrocitoma e subependimoma. In 8 pazienti è stato eseguito un solo intervento; 10 pazienti sono in terapia sostitutiva; tutti sono in controllo longitudinale presso il nostro centro.

## IPERALDOSTERONISMO SECONDARIO IN PAZIENTE CON TUMORE CEREBRALE

Fracassini F., Bertoni C., Caruso L., Solforati M., D'Errico A., Moretti U.

Azienda Ospedaliera Ospedale S. Salvatore ; 61100-Pesaro

S.R. è una bambina di 12 anni e mezzo che ha una lunga e triste storia. Un dato importante nell'anamnesi familiare: il padre è affetto da M. di Von Reckdinghausen.

S. R. nasce a termine da parto spontaneo. Non sono segnalati eventi patologici importanti fino all'età di 9 anni, quando compaiono cefalea e turbe visive con annebbiamento della vista a carico dell'occhio sinistro. Le indagini neuroradiologiche evidenziano un processo espansivo perichiasmatico che alla biopsia risulta essere un astrocitoma pilocistico. Il trattamento radioterapico determina temporanea riduzione della massa, poi il tumore ha uno sviluppo tumultuoso interessando il 3° ventricolo ed il corpo calloso. Le turbe visive si accentuano, la bimba perde la vista, diventa sonnolenta. Si rende necessario eseguire un intervento di derivazione liquorale per idrocefalo; poi la lunga trafila di consulti in Italia ed all'estero per decidere sulla operabilità della neoplasia che, infine, viene asportata (marzo '95; S.R. ha ora 12 anni) non completamente (80% della massa).

Il beneficio è evidente: la bimba riprende a camminare ed a frequentare la scuola. Sta bene per alcuni mesi poi, sette giorni prima del ricovero da noi (11 novembre '95; cart. clin. 8638), compare stato soporoso e debolezza muscolare sempre più marcata.

I primi accertamenti effettuati presso un reparto di Neuropsichiatria evidenziano elevati valori ematici di Na (191 mEq/l) e Cl (15 mEq/l), di azoto ureico (100 mg.% ml) e creatininemia (1,7 mg.% ml) e bassi di K (3,1 mEq/l). All'esame obiettivo la bimba è sonnolenta e disidratata; la parola è scandita, le pupille midriatiche per amaurosi. Presenta ipotonia marcata con riflessi superficiali ed osteo-tendinei nella norma. A livello cutaneo spiccano alcune macchie caffè-latte.

La terapia reidratante con fruttosio e potassio e.v., abbinata alla dieta iposodica, determina un discreto miglioramento delle condizioni generali

fugando i dubbi che la sintomatologia fosse causata dall'espansione della massa tumorale residua; dubbi che né la TAC né la RNM avevano chiarito. I successivi esami confermano lo squilibrio elettrolitico e mettono in evidenza aumento dei livelli sierici dell'aldosterone ( 243 pg/ml da supina ;v.n. 12-125) e della renina ( 5,80 ng/ml/ora da supina ; v.n. 0,24-3,24 ) orientando la diagnosi verso un iperaldosteronismo secondario a sofferenza renale. A seguito di puntiglioso approfondimento anamnestico i genitori riferiscono che da molti giorni la bimba rifiutava quasi completamente i liquidi pur continuando ad alimentarsi normalmente . Sotto il profilo patogenetico si può ipotizzare ,quindi, che l'ipovolemia conseguente alla scarsa introduzione di liquidi abbia provocato sofferenza renale da ipoperfusione con attivazione del sistema renina-aldosterone da cui sarebbe derivato lo squilibrio elettrolitico con ipokaliemia e conseguente ipotonia muscolare.

La terapia con un antagonista dell'aldosterone , lo spironolattone , assieme agli altri provvedimenti riferiti precedentemente , ha condotto ad una graduale normalizzazione degli elettroliti ed alla scomparsa dell'ipotonia muscolare permettendo alla bimba di riprendere le sue consuete attività.

## IMAGING NELLA SCOLIOSI IDIOPATICA

V.Bolli, M.Misericordia, M.Pasqualini, G.Pironi, M.C.Pupillo, G.Fabrizzi

Azienda Ospedaliera "G.Salesi" Servizio di Radiologia

Lo scopo del lavoro è quello di valutare le tecniche di Imaging nello studio della scoliosi idiopatica. Vengono considerate tecniche non radiologiche come l'esame clinico-funzionale, la fotografia Moire, la teletermografia e la elettromiografia di superficie e tecniche radiologiche come la radiologia convenzionale, la radiologia computerizzata e metodiche neuroradiologiche.

Gli AA. considerano le tecniche radiologiche indispensabili per la valutazione della scoliosi in quanto l'esame clinico non consente sufficienti valutazioni sulle curve secondarie e le altre metodiche non radiologiche non permettono la diagnosi delle alterazioni morfologiche o strutturali dei corpi vertebrali. La radiologia è insostituibile nel controllo degli apparati protesici e fornisce il metodo più accurato per la definizione della maturità scheletrica. Le valutazioni clinico-radiologiche permettono di definire la presenza di anomalie congenite, valutare la sede della curva identificando la vertebra apicale e le terminali e oggettivando il riscontro con la valutazione numerica in gradi della curva (metodo di COBB) e della eventuale rotazione dei somi (m. di Nash); forniscono inoltre criteri di evolutività con controlli seriatati nel tempo determinando la presenza dello strapiombo, la correggibilità in bending e il test di Risser.

## VALUTAZIONI DOSIMETRICHE NELL'IMAGING RADIOLOGICO DELLA SCOLIOSI

M.C.Pupillo, V.Bolli, M.Misericordia, M.Pasqualini, G.Pironi, G.Fabrizzi

Azienda Ospedaliera "G.Salesi" Servizio di Radiologia

Lo scopo del lavoro è quello di valutare la differenza tra la dose radiante somministrata con le tecniche radiologiche convenzionali e la dose utilizzata nella radiologia computerizzata nello studio della scoliosi. La telespinografia convenzionale è la metodica con il maggior impegno proteximetrico per il paziente, superiore a qualsiasi altro studio radiografico addominale.

Nella letteratura sono presenti numerosi lavori che propongono metodiche particolari e l'utilizzo di tecniche e materiali atti a ridurre la dose di esposizione.

Gli AA riportano la propria esperienza di radiologia convenzionale ed illustrano le tecniche utilizzate per contenere la dose somministrata.

Viene successivamente considerata la radiologia computerizzata; le piastre ai fosfori, "stimolate" dalla radiazione X incidente e lette con laser elio-neon, compensano la minore risoluzione spaziale ( 2,5 paia di linee per millimetro rispetto alla radiologia convenzionale con 5 ppll/mm ) con un' ampia latitudine di esposizione ed un alto contrasto. L'ampia latitudine di esposizione e la gestione dell' immagine con PC permettono di ottenere radiogrammi con dosi di esposizione relativamente più basse rispetto alla radiologia convenzionale e azzerano l'errore tecnico ( necessità di ripetere il radiogramma ).

Gli autori riportano riduzione della dose a circa la metà di quella necessaria per le metodiche convenzionali.



**RISCONTRO OCCASIONALE DI FISTOLA ARTERO-VENOSA EPATICA  
CONGENITA IN UN NEONATO DI 4 MESI DI ETÀ.**

M. Misericordia, V. Bolli, M. Pasqualini, G. Pieroni, M.C. Pupillo, G. Fabrizzi.

Servizio di Radiologia Azienda Ospedaliera "Salesi" ANCONA

Il riscontro di fistola arterovenosa epatica (FAV) nel bambino è estremamente raro. È una malformazione congenita, mentre nell'adulto è secondaria ad eventi traumatici, iatrogeni o conseguente alla presenza di epatocarcinoma o cirrosi. In pediatria le manifestazioni cliniche della FAV sono legate all'instaurarsi di ipertensione portale acuta con insufficienza cardiaca.

Gli Autori riportano un caso di FAV epatica in una bambina di 4 mesi giunta all'osservazione per patologia concomitante. La bambina presentava angiomi piani alle palpebre e un angioma rilevato in regione parieto-temporale. L'ecografia dell'addome mostrava formazione a margini sfumati ad ecostruttura disomogenea, in prevalenza liquida, del diametro di ca 3 cm. del parenchima epatico; l'indagine color-doppler confermava la natura vascolare della lesione con presenza di flusso ad alta velocità. Nel contesto del parenchima epatico si apprezzavano altre immagini focali con caratteristiche ecografiche tipiche degli emangiomi capillari. L'evoluzione delle lesioni più piccole, è generalmente favorevole, con tendenza alla regressione; le indicazioni al trattamento delle lesioni maggiori sono legate all'insorgenza di complicanze: cardiache, emorragiche o trombotiche. Il caso clinico presentato, data l'assenza di significative alterazioni emodinamiche, è stata posto in follow up ecografico semestrale.

VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA D'IMPIEGO, TOLLERABILITÀ ED EFFICACIA DIAGNOSTICA DI UN NUOVO M.D.C. E.V. NELLO STUDIO DELL'APPARATO URINARIO DEL BAMBINO

M. Pasqualini, G. Pironi, V. Bolli, M. Misericordia, M.C. Pupillo, G. Fabrizzi.

Servizio di Radiologia Azienda Ospedaliera "Salesi" ANCONA

Vengono riportati i risultati di due studi (A e B) in doppio cieco, randomizzati, volti a confrontare la sicurezza d'impiego, la tollerabilità e l'efficacia diagnostica di una nuova molecola (Ioversolo) a diverse concentrazioni iodiche in pazienti di età pediatrica sottoposti ad urografia. Le due concentrazioni sono state confrontate rispettivamente nello studio A in 38 bambini di età inferiore a 1 anno e nello studio B in 40 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni. In entrambi gli studi i due gruppi sono risultati omogenei per numero, età, sesso, peso e volume di mdc iniettato. La qualità dell'enhancement è stata giudicata attribuendo un punteggio compreso tra 0 (scarsa) e 10 (eccellente) e tutti gli esami effettuati sono risultati diagnostici, con efficacia contrastografica buona o ottima nella maggior parte dei pazienti senza differenze significative tra le due concentrazioni. La sicurezza di impiego è stata valutata rilevando gli eventi avversi conseguenti all'iniezione del mdc. Nessun paziente ha presentato reazioni avverse ed in un solo caso (studio B) è stata riferita sensazione di calore e dolore di lieve entità. Si può concludere che la molecola testata clinicamente è un mezzo di contrasto sicuro, ben tollerato ed efficace nell'impiego in urografia pediatrica; l'ottimo effetto nefro-urografico permette l'utilizzo di basse concentrazioni (240 mg/ml) e volumi iniettati ridotti (1.0 - 1.5 ml x kg di peso corporeo).

MODIFICHE ALL'APPROCCIO DEL PAZIENTE UROPATICO CON L'UTILIZZO DELLA  
ECOGRAFIA: VALUTAZIONE STATISTICA SU DUE POPOLAZIONI DI PAZIENTI  
PEDIATRICI A DIECI ANNI DI DISTANZA L'UNA DALL'ALTRA

G.Pieroni, V. Bolli, M.Misericordia, M. Pasqualini, M.C.Pupillo, A.Arzeni, G. Fabrizzi.

Servizio di Radiologia Azienda Ospedaliera "Salesi" ANCONA

Scopo del lavoro è stato quello di confrontare i risultati relativi a due popolazioni di pazienti esaminate con uretrocistografia minzionale (CUM) a dieci anni di distanza l'una dall'altra: gruppo A (450 bambini esaminati nel 1985), gruppo B (630 pz. esaminati tra il 1994/1995). Sono stati valutati: rapporto M/F e distribuzione dei pazienti nelle diverse fasce d'età, indicazione clinica e distribuzione della diagnosi di reflusso vescico-ureterale (RVU) in relazione all'età e al sesso. Dall'analisi dei dati è emerso che nel gruppo B è aumentato il rapporto M/F ed il numero di pazienti studiati entro il primo anno di vita, mentre è ridotto il numero di bambini esaminati oltre i 3 anni di età. Per quanto concerne le indicazioni cliniche, mentre nel gruppo A erano legate alla sola presenza di infezione delle vie urinarie, nel gruppo B comprendevano anche le dilatazioni calico pieliche asintomatiche, la presenza di malformazioni dell'apparato urinario, etc. Dai dati comparati emerge che attualmente la diagnosi di RVU effettuata tramite CUM è più precoce; ciò è strettamente correlato all'uso estensivo degli US, sia in epoca prenatale che postnatale. La logica conseguenza sarà il miglioramento della prognosi della funzionalità renale nell'adulto.

LA RX NEFROSTOMIA PERCUTANEA (NP) NEL TRATTAMENTO DELLE  
IDROPIONEFROSI IN PEDIATRIA.

G. Fabrizzi, V. Bolli, M. Misericordia, M. Pasqualini, G. Pieroni, M.C. Papillo.

Servizio di Radiologia Azienda Ospedaliera "Salesi" ANCONA

L'applicazione della nefrostomia percutanea (NP) in campo pediatrico è scarsamente riportata in letteratura scientifica. La NP ha potenzialità diagnostiche e terapeutiche e le indicazioni, ben codificate, possono essere diagnostiche/ prognostiche e/o terapeutiche. Scopo del lavoro è quello di valutare l'utilità della NP nella pionefrosi in pediatria. La casistica è composta da 7 pazienti sintomatici per infezione delle vie urinarie (IVU) con diagnosi clinica e strumentale (laboratorio ed US) di pionefrosi: 4 con patologia del giunto pieloureterale (GPU) complicata, 1 con esiti cicatriziali da pieloplastica, 1 operato di estrofia vescicale con ostruzione del GPU da calcolosi. La pionefrosi è stata risolta con il drenaggio delle cavità calico pieliche con scomparsa della sintomatologia entro 48-72 ore e normalizzazione dei parametri urinari entro 4-6 giorni. La NP è stata eseguita previa anestesia cutanea sulla sede di introduzione del catetere. Non si sono verificate complicanze maggiori ma solo transitoria macroematuria, 6 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, 1 è in attesa della litotrissia. La funzionalità renale è stata monitorata con controlli ematochimici e scintigrafici. Gli autori propongono la NP anche in campo pediatrico come procedura indispensabile nei casi in cui sia necessario dilazionare l'intervento chirurgico mantenendo una adeguata funzionalità d'organo.

## CONTRIBUTO DELL'ECOGRAFIA E SCINTIGRAFIA RENALE NELLA DIAGNOSI OCCASIONALE DI IDRONEFROSI.

°P.PALADINI, °°A.MITA, °R.LONGO, °°°S.RINI, °°°A.EPIFANI, °°G.ARDITI.  
°Divisione di PEDIATRIA - °°Divisione di Medicina Nucleare Azienda Ospedaliera "V. FAZZI" LECCE. °°°Divisione di Chirurgia Pediatrica ASL LE/2 CASARANO.

A sostegno dell'utilità dello screening ecografico neonatale, utilizzato ormai da diversi centri, al fine di individuare precocemente le U.M. , cause di insufficienza renale cronica nell'infanzia, segnaliamo un caso, di idronefrosi con rene escluso, conseguente a malformazione dell'uretere, da noi occasionalmente osservato.

### Caso clinico:

M.F. di anni 15 in seguito a trauma accidentale in regione lombare sinistra ha presentato in tale sede alcuni episodi di dolore attribuiti a coliche renali. Durante il ricovero predisposto per tale sintomatologia l'es. delle urine mise in evidenza microematuria ed una ecografia renale evidenziò una imponente idronefrosi del rene sinistro, con reperto normale a destra, per cui veniva eseguita una urografia che confermava i dati riscontrati all'ecografia renale. Successivamente veniva eseguita cistografia minzionale che escludeva la presenza di reflusso vescico ureterale. A completamento di tali indagini veniva eseguita una scintigrafia renale (dinamica e statica), utilizzando un tracciante di filtrazione glomerulare (Acido Dietilentriaminopentacetico) ed un tracciante a concentrazione elettiva nella cortecchia (Acido 2-3 Dimercaptosuccinico) , marcati con Tecnezio-99m, che ha permesso di evidenziare a destra un quadro normale, a sinistra una gravissima idronefrosi, caratterizzata essenzialmente da megaurettere e notevole dilatazione delle cavità calico-pieliche fino all'assottigliamento estremo della corticale ed importante riduzione della quota funzionale.

### Conclusioni:

Il caso clinico da noi descritto, non indagato ecograficamente in epoca precedente, ci permette di affermare l'importanza dello screening ecografico renale in epoca neonatale che, laddove effettuato, può sicuramente individuare casi di malformazione congenite dell'apparato urinario prima dell'evoluzione verso alterazioni irreversibili.

## DOLORE ADDOMINALE : NON SEMPRE E' COLPA DELL'APPENDICE

Cerrato S., Ramundo V., D'ettore N., Stornaiuolo V., Cioffi C., Vendemmia M., Schiavone L., Vendemmia S.

\*Reparto di Chirurgia Pediatrica - Ospedale Pausilipon-Primario: Dr. M. Grassi

Divisione di Pediatria e di Neonatologia - Ospedale " G. Moscati " - Aversa - ASL CE/2

Primario: Dr. Vendemmia S.

Il dolore addominale è uno dei sintomi che ricorrono con maggiore frequenza in età pediatrica e può essere espressione di una grande varietà di patologie, sia mediche che chirurgiche. Gli autori in questa sede intendono porre l'accento su una causa di dolore addominale meno frequente, ma possibile: la radicolite che è, secondo le nostre osservazioni, meno rara di quanto si possa pensare. Per quanto riguarda l'approccio diagnostico è fondamentale, l'anamnesi.

I genitori riferiscono spesso che il dolore sempre privo del carattere "colico", si intensifica con la tosse o in tutte quelle condizioni che determinano contrazione della muscolatura addominale, regredendo, invece, col riposo.

L'esame della regione dorsale consente di evidenziare i segni della duplice sofferenza, articolare e radicolare, generalmente presente. Una sia pur minima curvatura antalgica della colonna può già essere un segno indicativo.

Quando c'è sofferenza radicolare a livello della XII<sup>a</sup> vertebra dorsale o della l<sup>o</sup> lombare o di entrambe, la digito-pressione esercitata sulla parete addominale, in corrispondenza del nervo ileo-ipogastrico e dell'ileo-inguinale o in profondità nella fossa iliaca, lungo il decorso del nervo genito-crurale, può provocare un'accentuazione del dolore anche spiccata, che se localizzato a livello della fossa iliaca destra, può talora erroneamente, far pensare alla appendicite acuta.

In tali casi, gli esami di laboratorio non consentono generalmente alcun chiarimento diagnostico; la X-grafia del rachide, invece, permette di evidenziare, se presente, una scoliosi strutturale.

Gli autori concludono che una migliore conoscenza del dolore, nelle sue varie associazioni somato-viscerali, farebbe certamente diminuire il numero delle appendicectomie inutili che non risolvendo il problema clinico, minano il rapporto di fiducia tra il pediatra e i genitori dei piccoli pazienti, che in tale patologia, assume un'importanza ancora più rilevante.

## IL TRATTAMENTO ENDOSCOPICO DEL REFLUSSO VESCICOURETERALE. ESPERIENZA PERSONALE: RISULTATI PRELIMINARI.

Martino A.

Divisione di Chirurgia pediatrica - Azienda Ospedaliera "G. Salesi" Ancona  
Primario Dott. D. Lomiento

Negli ultimi 10 anni è stata sicuramente dimostrata l'efficacia del trattamento endoscopico del reflusso vescicoureterale. Il politetrafluoroetilene (Teflon, Polytef), la prima sostanza utilizzata, è stato progressivamente abbandonato in rapporto alla sua possibile migrazione a distanza (linfonodi, polmone, sistema nervoso centrale) con conseguente reazione granulomatosa e rischi correlati. Attualmente l'unica alternativa utilizzabile nella pratica clinica è rappresentata dal collagene bovino altamente purificato a legami crociati, ottenuti previo trattamento con glutaraldeide; è stata così prodotta una sostanza sicura (l'unico rischio è rappresentato da reazioni allergiche prevalentemente locali con una incidenza inferiore all' 1-2%) e relativamente stabile. Più precisamente, se con il Teflon i risultati positivi a 3 mesi si sono dimostrati persistenti nel tempo, con il collagene bovino circa l'80% dei risultati positivi a 1 mese risulta tale anche dopo 1 anno. In particolare si ritiene che mentre la recidiva entro i primi 3 mesi è da considerare reflusso persistente dovuto ad errore di tecnica, la recidiva più tardiva è legata al rimaneggiamento dell'impianto. Per quanto riguarda l'efficacia terapeutica, è stato riportato un successo dopo 1 iniezione e dopo 2 iniezioni rispettivamente dell'85 e del 92% con il Teflon e del 78 e dell'84% con il collagene. Si considera successo del trattamento la scomparsa o la riduzione del reflusso al 1° grado della classificazione secondo l'International Reflux Study.

Nel 1994 è stato approvato in Italia l'uso nella pratica urologica del collagene bovino a legami crociati (Contigen Bard Collagen Implant). E' stato quindi deciso di utilizzare questa sostanza per il trattamento mini-invasivo del reflusso vescicoureterale presso il nostro servizio. Si è cercato innanzitutto di selezionare i pazienti al fine di ottenere una efficacia terapeutica superiore a quella riferita in letteratura in modo da raggiungere risultati più simili a quelli del trattamento tradizionale. E' noto infatti che in più del 90% dei casi si ottiene la scomparsa del reflusso indipendentemente dal grado nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico e del reflusso di grado 1°-3° con il trattamento medico entro 5 anni.

Vengono pertanto riportati i risultati preliminari del trattamento endoscopico del reflusso vescicoureterale in una casistica selezionata.

### MATERIALI E METODI

Il trattamento endoscopico è stato riservato al reflusso vescicoureterale di 2°-3° grado nelle bambine di età superiore a 5 anni (reflusso persistente), in quelle di età inferiore ma con infezione urinaria ricorrente nonostante la profilassi antimicrobica (reflusso resistente alla terapia) ed in tutti i casi in cui era presente un rischio aumentato (infezioni urinarie, uropatie malformative e funzionali, nefropatie ecc.). Il grado 1° è stato trattato solo se associato ad un reflusso controlaterale di grado maggiore. Sono stati così selezionati nell'ultimo anno 11 pazienti (17 ureteri refluenti) previa valutazione videocistometrica del reflusso e della funzione vescicosfinterica; i pazienti sono stati sottoposti a skin test per evidenziare una eventuale ipersensibilità al collagene bovino e dopo almeno 4 settimane è stata effettuata l'iniezione sottomucosa sottoureterale di collagene



durante una cistoscopia in narcosi; il giorno successivo i bambini sono stati dimessi con profilassi antimicrobica continua per 1 settimana previa valutazione ecografica dell'alto apparato urinario e dell'impianto vescicale realizzato; tutti i pazienti sono stati valutati videocinematicamente a distanza di 1 mese, ecograficamente ogni 3 mesi; a 6 mesi dal trattamento è stata eseguita una ulteriore videocistometria se alla valutazione precedente era emersa una instabilità detrusoriale o un reflusso persistente di 1° grado o se nel frattempo si erano verificate recidive di infezione urinaria. Per tutti i pazienti è stata programmata una valutazione morfodinamica ad 1 anno di distanza dal trattamento.

## RISULTATI

Nella tabella sono riportati il sesso, l'età, il grado e la lateralità del reflusso prima e dopo 1 mese dal trattamento; per i casi in cui è stata effettuata, è riportato anche il risultato della valutazione a 6 mesi dal trattamento.

Nessuno dei nostri pazienti ha mostrato ipersensibilità al collagene bovino, tre di essi avevano un'anamnesi positiva per manifestazioni allergiche diverse; in media sono stati utilizzati 2,2 ml di collagene per uretere; in nessun caso si è verificata ostruzione del tratto urinario superiore; si è ottenuta la scomparsa del reflusso in 16 ureteri e la recidiva di un reflusso di 1° grado in 1 caso; l'efficacia del trattamento finora è stata rilevata nel 100% degli ureteri trattati.

## CONCLUSIONI

Il trattamento endoscopico del reflusso vescicoureterale è tanto più efficace quanto più sono selezionati i candidati.

Nel tempo è da attendersi la comparsa di qualche recidiva anche se presumibilmente in percentuale minore a quella riferita in letteratura, sarà allora sufficiente effettuare un secondo trattamento in day-surgery. È opportuno tuttavia rammentare che tali recidive non sono legate alla tecnica ma al rimaneggiamento della sostanza e non si verificheranno più allorché sarà disponibile nella pratica clinica una sostanza altrettanto sicura ma più stabile (Deflux).

Il trattamento endoscopico del reflusso vescicoureterale non è da considerare una alternativa al trattamento medico o a quello chirurgico, piuttosto rappresenta un trattamento complementare ad essi, da riservare più precisamente ai cosiddetti "gradi medici" di reflusso persistenti nel tempo o resistenti alla terapia o che presentano un maggior rischio di danno nefrourologico.

<u>PZ.</u>	<u>S.</u>	<u>ETA'</u>	<u>RVU</u>	<u>VCD 1/3 m.</u>	<u>6 m.</u>
T.E.	F	8	M 3gS	0	1
G.G.	F	5	M 2gS	0	0
B.G.	F	6	M 2gS	0	
M.E.	F	8	M 2/3gD	1	0
C.A.	F	5	B 3gD 2gS	0/0	
L.D.	F	5	B 2gD 2gS	0/0	
C.E.	F	5	B 2gD 2gS	0/0	
S.M.	F	16 m.	M 3gS	0	
V.S.	M	9	B 2gD 2gS	0/0	
A.Y.	M	3	B 1gD 2/3gS	0/0	
V.G.	M	9	B 3gD 1gS	0/0	

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- O'Donnell B.,Puri P. : Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux. *Br.J.Urol.* 58:601-604,1986
- Frey P.,Whitaker R.H.: Prevention of vesicoureteric reflux by endoscopic injection. *Br.J.Urol.* 69:1-6,1992
- Capozza N. et al: Il collagene bovino in urologia pediatrica. *Rass.Ital.Chir.Ped.* 36:233-239,1994

"SINERGIE TRA CHIRURGIA FUNZIONALE E RIABILITAZIONE NEGLI ESITI DI P.C.I."

V. CIUFFOLETTI\*      E. LUNIEW\*      A. CIUFFOLETTI\*\*

Azienda ospedaliera Materno infantile " G. Salesi" \*\*

Clinica ortopedica - Università degli Studi - AN. \*\*

Chirurgia funzionale significa chirurgia capace di restituire o migliorare una funzione motoria compromessa dall'Handicap.

Poichè il bambino va curato come persona e non come un insieme di organi, noi dobbiamo valutare non solo le capacità residue e adattive del soggetto ma, anche, le aspettative, le speranze dei familiari.

L'intervento chirurgico fa parte quindi di un progetto Riabilitativo più ampio, nel quale l'atto chirurgico tende al massimo dell'autonomia possibile per il piccolo paziente.

In tale ottica la chirurgia può e deve rinunciare, talvolta, ad esprimere tutte le sue possibili potenzialità, in quanto la finalità non è il miglior atto chirurgico in senso assoluto, ma il miglior atto chirurgico nell'ambito del progetto riabilitativo. Il Chirurgo così non lavora più da solo, ma lo fa insieme con il riabilitatore, spesso presente in sala operatoria.

Le deformità più frequenti agli arti inferiori, negli esiti di PCI, sono il piede equino, il piede piatto riflesso, il ginocchio flesso, l'anca flessa in anca displasica, caratterizzata da colli femorali valghi ed antiversi e cotili incontinenti, con retrazione dei muscoli adduttori.

La chirurgia funzionale, provvederà alla correzione di tutte queste deformità concentrando nel minor numero possibile di sedute operatorie, spesso non più di 2 - 3, gli atti chirurgici necessari a ricostruire un nuovo equilibrio che, attraverso la conquista di un nuovo schema motorio, consentirà al disabile di limitare il suo handicap.

Osteotomie di bacino con osteotomie di centrazione del femore e tenotomia degli adduttori, sono i gesti più usuali a livello dell'anca, l'allungamento dei tendini poplitei, del tendine d'Achille con capsulectomia posteriore e l'uso di ortesi correttive Intraarticolari, abbinato a plastiche tendinee con capsulotomie, i gesti più usuali per riequilibrare ginocchia e piedi.

Il nuovo progetto di autonomia individuale, in questi casi, non può prescindere dalla soluzione di tutte quelle deformità acquisite come esito della malattia, che ostacolano il recupero motorio.

Esse possono trovare una soluzione migliorativa solo attraverso la chirurgia funzionale mentre spetta poi al Fisiatra guidare il bambino verso il recupero di una nuova e più soddisfacente motricità.

## ADENOMA EPATICO IN UNA BAMBINA DI 7 ANNI - TRATTATO CON CHEMIOEMBOLIZZAZIONE TRANSFEMORALE

S. Crivelli, M. Cerutti, O. Haitink, V. Stangalini, G. Gandini, P. Fonio, G. Bona

Clinica Pediatrica di Novara, Dipartimento Scienze Mediche Università' di Torino

G.D. bambina di anni 7, giunge alla nostra osservazione nel Gennaio '94 per dolori addominali ricorrenti.

All'esame obiettivo l'addome risultava trattabile, non dolente alla palpazione superficiale e profonda, fegato e milza nei limiti. Gli esami ematochimici eseguiti risultavano nella norma.

All'ecotomografia dell'addome veniva riscontrata una neoformazione al 3° segmento epatico di sinistra, di diametro massimo di mm 25, ipoecogena, solida, a contorni regolari riferibile ad adenoma.

La TC dell'addome superiore con m.d.c. confermava la presenza di una lesione nodulare ovariare con diametro maggiore di mm 25.

La bambina ha eseguito periodici controlli ecografici che hanno evidenziato un progressivo aumento delle dimensioni della neoformazione (da mm 25 a mm 45) nel 2 anni di follow-up.

Nel Settembre '95 ha quindi eseguito Angio-TC spirale del fegato che ha confermato un aumento delle dimensioni della lesione proporzionalmente superiore alla crescita corporea della paziente.

Le condizioni cliniche si sono mantenute nella norma senza alcun disturbo degno di nota. Nel Gennaio '96 viene eseguito intervento di chemioembolizzazione. Previo cateterismo arterioso percutaneo transfemorale destro vengono eseguite le arteriografie selettive del tronco celiaco e della mesenterica superiore. Confermata la presenza dell'adenoma al 3° segmento epatico dotato di una ricca vascolarizzazione propria, mediante microcatetere di 3F posto con l'apice nel dotto del III segmento, viene chemioembolizzato l'angioma iniettando una miscela di ml 4 di Luf e mg 5 di Famarubicina.

I controlli successivi sia TC che ecografici e doppler hanno evidenziato la riduzione di volume della lesione epatica. Saranno pertanto necessarie valutazioni ecografiche per documentare la progressiva riduzione dell'adenoma.

La chemioembolizzazione delle lesioni solide benigne e maligne del fegato è una tecnica di introduzione relativamente recente. Seppure la casistica finora pubblicata riferita all'età pediatrica risulta ancora estremamente ridotta, la metodica sembra di applicazione relativamente semplice, efficace e sicura, ponendosi così come valida alternativa alla terapia laparotomica.

## SPLENECTOMIA: PARADISO PERDUTO DELLA PTI?

Maddaloni D., Bolzonetti P., Grassi R., Lombardi Mistura E., Lombardi M.

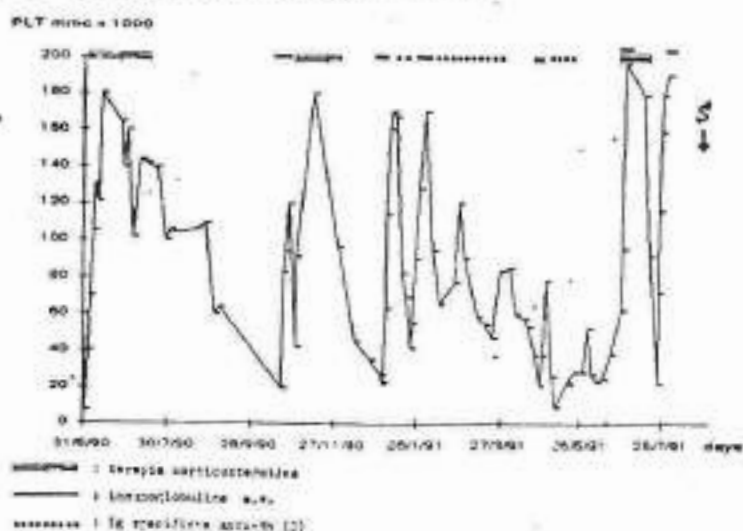
Divisione di Pediatria. Ospedale di Fabriano (AN)

La splenectomia (S) ha rappresentato un provvedimento efficace nella terapia della PTI cr. La milza infatti riveste un importante ruolo patogenetico nella PTI dovuto alla piastrinocateresi, all'anticorpopoiesi ed al pool piastrinico-splenico: tutti importanti presupposti fisiopatologici per l'attuazione della S.

A.S., 0<sup>7</sup>, 14aa., emogruppo B Rh+; a 4aa. episodio di PTI ac., risolto con cortisone. Ad 8aa. presenta trombocitopenia severa; il quadro midollare depone per un Werlhof. La PTI, automantenente nel tempo, con fasi di attenuazione o remissione a seguito di terapia corticosteroidea e/o con Ig intere ad alte dosi e.v.o con Ig specifiche anti-Rh(D), diviene presto refrattaria a tali trattamenti (v. grafico).

L'informazione radioisotopica rivela un sequestro splenico che porta, nell'agosto '91, ad attuare la S. Come risultato si ha una risposta "completa" (PLT > 150000) valutata a brevissimo (1. settimana) breve (1. mese) e medio termine (1. anno); a lungo termine (3aa.) invece si ha una risposta "nulla" (PLT < 80000) a 5aa. di follow-up, escludendo per di più un'attività piastrinolitica di milze accessorie.

Questo caso ci ha riportato alla realtà della S spesso dimenticata: essa non porta ad una guarigione biologica della PTI, ma solo al raggiungimento di una trombocitopenia compensata e non sempre.



## LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA CONGENITA: DESCRIZIONE DI UN CASO

Lobreglio G., Paladini P.<sup>o</sup>, Longo R.<sup>o</sup>, Accogli E., Pensa P.

Laboratorio Analisi, <sup>o</sup>Divisione di Pediatria, Azienda Ospedaliera "V. Fazzi" Lecce

Fino al 1995 sono stati segnalati meno di 200 casi di leucemia congenita, nei quali i segni di malattia erano presenti alla nascita o immediatamente dopo. Queste leucemie, che originano in utero, rappresentano approssimativamente lo 0,8% di tutte le leucemie dei bambini, e sono, prevalentemente, forme mieloblastiche acute o mielomonocitiche; le forme linfoblastiche, al contrario, di quanto avviene nei bambini, sono meno frequenti; rarissime sono le eritroleucemie e la leucemia mieloide cronica.

Descriviamo un caso di leucemia congenita con le caratteristiche morfologiche della forma mieloide cronica in un soggetto nato alla 25<sup>a</sup> settimana di gestazione, in novembre 1995, per rottura intempestiva delle membrane.

La madre, di trenta anni, era in apparente buona salute: non aveva assunto farmaci durante la gestazione; i tests sierologici per HIV e sifilide erano negativi. Il neonato pesava 850 gr, con score Apgar 1 - 2; presentava cianosi spiccata con grave ipossia e acidosi, bradicardia, ipotonia muscolare, epatosplenomegalia, assenza di attività respiratoria; fu pertanto intubato per via E.T. e ventilato in modo prolungato; gli fu somministrato Adrenalina e Curosurf (120 mg).

All'esame emocromocitometrico furono riscontrati i seguenti valori: globuli bianchi  $196,33 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  con la seguente formula leucocitaria: neutrofili 51%; eosinofili 2%; basofili 2%; monociti 1%; linfociti 4%; metamielociti N 20%; mielociti N 16%; promielociti 2%; blasti 2%; eritroblasti orto e policromatofili 4 ogni 100 globuli bianchi; HGB 13 g/dl; globuli rossi  $3,56 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ ; HCT 38,8%; piastrine 470.000/ $\mu\text{l}$ .

Il paziente morì dopo poche ore, in seguito a ripetute crisi di cianosi e bradicardia; non fu pertanto possibile eseguire l'esame dell'aspirato midollare, né l'analisi citogenetica per la ricerca del cromosoma Filadelfia o di altre anomalie cromosomiche. A differenza della forma dell'adulto, tuttavia, la LMC dei bambini è sprovvista del cromosoma Filadelfia e, nella maggioranza dei casi, non presenta anomalie cromosomiche di rilievo.

Mentre per alcune forme di leucemie congenite si ritiene che il processo si sviluppi successivamente alla nascita, nel caso che abbiamo descritto le alterazioni ematologiche erano già presenti alla nascita ed essendo l'anamnesi familiare negativa per leucemie, bisogna ipotizzare l'esistenza di una causa intrauterina che abbia determinato l'insorgenza del processo morboso.



## **NPT : L'IMPORTANZA E IL SIGNIFICATO DI UN SISTEMA CENTRALIZZATO DI PRODUZIONE**

A. Pompilio, F. Mannucci, L. M. Picchi

**Servizio Farmacia - Azienda Ospedaliera "G. SALESÌ" - Ancona**

La Nutrizione Parenterale rappresenta sempre più un supporto clinico importante nella gestione della terapia del paziente e contemporaneamente un impegno gravoso e a volte ben poco gestibile all'interno delle problematiche di reparto.

A tale proposito si è sentita l'esigenza nel tempo di identificare nel servizio di Farmacia un punto di riferimento comune per tutti i reparti per l'allestimento delle sacche per NPT.

La centralizzazione della produzione è scaturita da una duplice necessità: leggittimità del prodotto ed economicità della produzione. Trattandosi infatti di "mescolanza di farmaci" in soluzioni sterili, l'allestimento deve rispondere alle Norme di Buona Fabbricazione previste dalla Farmacopea Ufficiale e garantito da contaminazioni di qualsiasi tipo, così da ottemperare ai requisiti richiesti per carica sia particellare sia microbica.

In particolare presso il Servizio di Farmacia era già presente una stanza "dedicata", adibita alle sole preparazioni, nonché una cappa a flusso laminare orizzontale.

Per quel che concerne l'aspetto economico si è introdotto negli anni un sistema di riempimento automatico collegato ad un computer in grado di elaborare i dati del paziente, costruire la formula, trasmettere il tutto al sistema di riempimento.

Questo ha permesso di ridurre notevolmente i costi dei farmaci, del



materiale monouso, nonché del personale grazie alla contemporanea produzione di più sacche nella medesima struttura .

A tale proposito sono stati messi a confronto gli anni 91-95 divisi per reparti, evidenziando il n° di sacche allestite nonché di pazienti trattati.

Il 95 rappresenta l'anno in cui tutti i reparti, compresa la Rianimazione, si sono avvalsi del sistema di centralizzazione del servizio di Farmacia

## FARMACIA INTERNA SALES

Calcolo grafico dell'andamento delle parenterali degli anni 1991 - 95

### RIEPILOGO GENERALE PAZIENTI ANNI 91-95

ANNI	TOT. PAZIENTI
1991	13
1992	54
1993	94
1994	158
1995	256
<b>TOTALI</b>	<b>575</b>

### RIEPILOGO GENERALE PAZIENTI ANNI 91-95

REPARTI	TOT. PAZIENTI
NEONATOLOGIA	148
RIANIMAZIONE	141
CLINICA PEDIATRICA	61
MEDICINA PEDIATRICA	22
ISOLAMENTO	22
NEUROPSICHIATRIA	60
ONCOEMATOLOGIA	21
CHIRURGIA PEDIATRICA	90
ORTOPEDIA	4
DIVISIONE GINECOLOGICA	4
CLINICA OSTETRICA	2
<b>TOTALE</b>	<b>575</b>

# FARMACIA INTERNA SALES

Calcolo grafico dell'andamento delle parenterali degli anni 1991 - 95

## RIEPILOGO GENERALE PARENTERALI ANNI 91-95

ANNI	TOT. PARENTERALI
1991	153
1992	544
1993	1094
1994	1566
1995	2913
<b>TOTALI</b>	<b>6270</b>

## RIEPILOGO GENERALE PARENTERALI ANNI 91-95

REPARTI	TOT. PARENTERALI
NEONATOLOGIA	784
RIANIMAZIONE	1738
CLINICA PEDIATRICA	1266
MEDICINA PEDIATRICA	261
ISOLAMENTO	284
NEUROPSICHIATRIA	284
ONCOEMATOLOGIA	690
CHIRURGIA PEDIATRICA	850
ORTOPEDIA	14
DIVISIONE GINECOLOGICA	58
CLINICA OSTETRICA	41
<b>TOTALE</b>	<b>6270</b>

ESPERIENZA DELL'AMBULATORIO DI EDUCAZIONE ALIMENTARE  
DELLA DIVISIONE PEDIATRICA DELL'OSPEDALE NIGUARDA.

P.C. CASTAGNA : (\*) M. GUFFANTO . . . H. PENATI  
DE PALMA

DIVISIONE PEDIATRICA OSPEDALE NIGUARDA CA'GRADA (\*)  
SERVIZIO ASSISTENZA SANITARIA DI BASE USSL 37 MILANO

Il nostro Ambulatorio di Educazione alimentare è in funzione da più di 10 anni; sono stati tentati vari approcci e conduzioni. Attualmente si indaga: 1) sulle motivazioni alla nostra visita, 2) su come è vissuto lo stato di obesità dal bambino e dalla sua famiglia, 3) sulla giornata del bambino. Si arriva quindi alla proposta di un cambio radicale della vita familiare e soprattutto personale del bambino e si valuta assieme questa possibilità. Si propongono poi gratificazioni ai successivi controlli. Sinteticamente sui bambini visitati nell'ultimo anno: il 40% ha abbandonato dopo la prima o la seconda visita; un'altro 40% ha stabilizzato il peso e infine un 20% ha avuto un buon risultato in modo relativamente rapido. Con il nostro approccio puntiamo alle due componenti più importanti: quella personale e quella familiare; abbiamo così deciso di puntare anche sulla terza componente, quella scolastica, che riteniamo anch'essa incidente per la possibile trasmissione di corrette informazioni sulla alimentazione e per l'organizzazione dell'attività fisica e della mensa. Nostro intendimento è soprattutto a livello preventivo (ancora il più valido!). Abbiamo così iniziato una collaborazione con i medici scolastici di due scuole elementari della zona dove è stata riscontrata una condizione di obesità in 76 bambini su 405 alunni pari al 18,7%; 59 presentavano una modesta obesità mentre il 17 una severa obesità (oltre il 40%). Il 63% erano maschi. Le classi più colpite erano le ultime, in accordo con la letteratura più recente. Concludendo ci siamo resi conto che oltre ad una sensibilizzazione personale del B. per una motivazione il più responsabile possibile e una familiare per una fattiva e completa collaborazione sia molto importante il coinvolgimento scolastico.

## LA SINCOPE IN ETÀ PEDIATRICA: NOSTRA ESPERIENZA, ITER DIAGNOSTICO ED IMPORTANZA DEL TILT-TEST.

G. Pellegrini, A. Sterpa, E. Amirante, G. Collo, M. Masarone.

Divisione Pediatrica, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico Milano.

Per sincope si intende una improvvisa e temporanea perdita di coscienza e del tono muscolare con incapacità a mantenere la posizione eretta dovuta ad una riduzione temporanea del metabolismo cerebrale con conseguente ridotta ossigenazione di quelle aree encefaliche che sottendono alla coscienza. Quando non vi è perdita di coscienza e del tono muscolare ma vi sono i segni vegetativi che accompagnano le sincopi si parla di presincope. In età pediatrica le crisi sincopali rappresentano una causa molto frequente di visite al pronto soccorso.

Negli ultimi due anni presso la nostra Divisione sono giunti 62 bambini, di età compresa tra gli 8 e 16 anni, per sincope o presincope. I 42 pazienti ricoverati, dopo una accurata anamnesi ed esame obiettivo (comprensivo di visita cardiologica), oltre agli esami di routine sono stati sottoposti ad un ECG, ad un esame ecocardiografico, all'applicazione di un Holter per 24 ore ed ad un Tilt-test. Nei casi di crisi di perdita di coscienza di lunga durata n/o di raccolta anamnestica difficoltosa è stato richiesto un EEG. Escludendo dalla nostra casistica il 7% dei pazienti a cui è stata diagnosticata una crisi convulsiva (importanza dell'EEG nei casi dubbi) i nostri dati evidenziano che al 36% delle nostre sincopi non si è riusciti a stabilire una causa precisa, nel restante 64% dei casi il 72% è di origine vasovagale, il 25% è da ipotensione ortostatica ed il 3% da disturbi del ritmo. L'elevata incidenza di accertate sincopi di origine vasovagale è dovuta all'applicazione routinaria del Tilt-test, esame di semplice esecuzione, che permette di documentare l'esistenza di un meccanismo vasovagale. Tale accertamento, efficace nel riprodurre la sincope o presincope, consiste nell'effettuare ripetute variazioni posturali (clino-ortostatismo) mediante letto basculante sia in condizioni di base che durante infusioni crescenti di isoproterenolo con monitoraggio continuo dell'ECG e della pressione arteriosa. L'ipotensione e la bradicardia si associano ai sintomi evocati dal test che spesso sono quelli manifestatesi spontaneamente. In base alla nostra esperienza abbiamo standardizzato una condotta di comportamento (sensibilizzazione dei genitori per una definizione diagnostica ambulatoriale o tramite breve ricovero) ed un iter diagnostico (ECG, Tilt-test, ecocardiografia, Holter 24 ore) da adottare a tutti i pazienti che giungono alla nostra osservazione per una sincope. In considerazione del fatto che le sincopi di origine vasovagale sono le forme più frequenti in età pediatrica e che il Tilt-test è un esame di semplice esecuzione ed il più sensibile per documentarle con ragionevole sicurezza riteniamo tale test fondamentale nell'inquadramento delle sincopi nei bambini ed adolescenti.

## DEFICIT DI ARGININSUCCINATO LIASI : PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO

RICCI T., TORDINI M.L., CASCIATI A.M., BAROCCI G., FRANCHI G.

DIVISIONE PEDIATRICA FANO (Primario : Tullio Ricci)

Diversi sono i deficit enzimatici coinvolti nelle malattie congenite del catabolismo degli aminoacidi; il composto terminale, l'ammonio libero, come tale è estremamente tossico per il S.N.C. e deve perciò essere neutralizzato. Ciò avviene attraverso una serie di passaggi che portano alla formazione di urea: il ciclo di Krebs o appunto dell'urea.

Possono essere interessati i seguenti enzimi:

- 1) Carbamil-fosfato-sintetasi (CPS)
- 2) Ornitina-transcarbamilasi (OTC)
- 3) Argininsuccinato sintetasi (AS)
- 4) Argininsuccinato liasi (AL)
- 5) Arginasi, che dà luogo all'urea

L'enzima N-acetilglutammato sintetasi inoltre è l'attivatore della carbamilfosfato sintetasi.

La frequenza complessiva di tali deficit, che rappresentano la più frequente causa di iperammonemia nell'infanzia, è di 1:30.000 nati vivi.

Nel neonato la sintomatologia è aspecifica, a carico soprattutto del S.N.C. e non dipende dalla causa dell'iperammonemia. Sono presenti disturbi del sensorio fino al coma, vomito ed epatosplenomegalia. Nel bambino più grande il quadro clinico è dominato dal vomito, anche qui associato ad alterazioni neurologiche. Il dato di laboratorio dominante è l'iperammonemia (v.n. < 35 mcg/dl); l'azotemia è di solito molto bassa. Per identificare il difetto enzimatico in causa è necessario prima di tutto effettuare un emogasanalisi ed un aniongap onde escludere la presenza di una organico-aciduria; poi il dosaggio degli aminoacidi plasmatici ricercando l'eventuale aumento di essi. Il deficit di argininsuccinico liasi cui si riferisce il nostro caso determina la argininsuccinico-aciduria, malattia che si trasmette con carattere autosomico recessivo ed ha una incidenza di 1:70.000 nati vivi. Nella forma neonatale si ha una grave iperammonemia sin dai primi giorni di vita con mortalità elevatissima. Nel lattante domina il vomito, associato a scarsa crescita e ritardo neuro-psico-motorio; è presente inoltre alterazione dei capelli che appaiono secchi e fragili. Oltre all'iperammonemia troviamo aumento dell'acido argininsuccinico nel plasma, nelle urine e nel liquido cefalo-rachidiano.

CASO CLINICO: F.G., sesso maschile, nato il 21/7/95 con peso di Kg.3,480, viene ricoverato nella nostra Divisione il 24/1/96 per sopore, ripetuti episodi di vomito, irritabilità, dopo essere stato dimesso da altro ospedale alcuni giorni prima (12/1) con diagnosi di encefalite e degenza di circa un mese. Da segnalare che il bambino, fin dalla nascita, ha presentato vomito quotidiano, anche se spesso non più di una volta al giorno.

Gli esami iniziali documentano: iperammonemia (158mcg/dl) e modico aumento delle transaminasi (SGOT=73-SGPT=147); pH=7,44 - BE=-4,9; modesta disritmia bilaterale senza elementi irritativi all'EEG.

Posizionata fleboclisi, nel sospetto di una alterazione del ciclo dell'urea, si contatta il centro malattie metaboliche dell'ospedale Bambino Gesù di Roma (che si ringrazia per la collaborazione) onde procedere ad ulteriori indagini. Viene confermata l'iperammonemia (168mcg/dl) e l'ipertransaminasemia (SGOT=96 U/l - SGPT=200 U/l); inoltre: trigliceridi



## DEFICIT DI ARGININSUCCINATO LIASI : PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO

RICCI T., TORDINI M.L., CASCIATI A.M., BAROCCI G., FRANCHI G.

DIVISIONE PEDIATRICA FANO (Primario : Tullio Ricci)

259mg/dl, lattato 51mg/dl, BE=-9,8. Gli aminoacidi plasmatici mostrano: ac. argininosuccinico 80 umol/l; aminoaciduria: presenza di anidridi dell'acido argininosuccinico; acido orotico urinario 16 umol/mmol creat. Assenza completa di argininosuccinilcolasi nel dosaggio enzimatico effettuato su eritrociti.

Pressochè completa normalizzazione dei parametri ematochimici sopraesposti dopo inizio dieta a basso contenuto proteico (1→1,2gr/Kg/die) e terapia con arginina (1gr 4 volte al dì = 500mg/kg). Ad una valutazione di livello lo sviluppo psicomotorio secondo Brunet Lezine è risultato un QS di 93. Ad un controllo nella ns Divisione dopo circa due mesi di dieta e terapia il bambino presenta buone condizioni generali (kg.8,900), non sintomatologia, ammoniemia di 24mcg/dl.

Conclusione : La presentazione del caso clinico è sembrato interessante non solo per la relativa rarità , ma soprattutto perchè casi simili possono sfuggire ad indagini routinarie. Pertanto, di fronte a neonati e/o lattanti con sintomatologia caratterizzata da vomito, letargia, scarsa crescita oltre che pensare ad un processo infettivo è opportuno porre in diagnosi differenziale anche la possibilità che possa trattarsi di un errore congenito del metabolismo.

### Bibliografia:

- 1) Behrman : Nelson Textbook of Pediatrics - 327-332, 1992
- 2) Nebbia G., Di Leo M., Villa L. : "Malattie metaboliche ad interesse epatico" in Fisiopatologia e Terapia in Pediatria di B.M.Assael - 377-386, 1993
- 3) Parenti G., Ballabio A., Andria G. : "Le malattie genetiche del trasporto degli aminoacidi" in Fisiopatologia e Terapia in Pediatria di B.M. Assael - 153-155, 1991
- 4) Parini R., Burcina A.B. : "Il follow-up delle acidosi organiche e dei difetti del ciclo dell'urea" in Fisiopatologia e Terapia in Pediatria di A.B. Assael - 11-116, 1991



## L'OSPITALITA' IN ITALIA DI BAMBINI PROVENIENTI DA UN PAESE IN GUERRA PRODUCE EFFETTI STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVI SUI LORO PARAMETRI AUXOLOGICI?

A. Pulella, M. Saccarola, M. D'Atri\*

Divisione di Pediatria, Ospedale di Portogruaro (Ve) - CIF Pio XII, Bibione (Ve) -

\*Unità Controllo Gestione ULSS 10 del Veneto

Abbiamo studiato una popolazione di bambini provenienti dalla Bosnia, ospiti presso la Colonia CIF "Pio XII" di Bibione (Venezia). Sono entrati nello studio 70 bambini accolti direttamente da una regione in cui il conflitto era scoppiato da almeno un anno e che sono rimasti in Italia ininterrottamente per almeno due anni. Lo scopo del lavoro è quello di valutare se l'ospitalità in Italia abbia modificato in maniera statisticamente significativa i parametri auxologici di bambini provenienti da un paese in guerra, analizzando i centili di peso e altezza all'ingresso in Italia e dopo 24 mesi di ospitalità. Di ciascun bambino sono stati misurati peso e altezza entro una settimana dall'ingresso in Italia e poi esattamente dopo 24 mesi. Le misurazioni sono state eseguite sempre dalla stessa persona con bilancia e stametro precedentemente tarati con pesi differenti e metro rigido. Le misurazioni sono state effettuate a una distanza di due ore dalla colazione e a vescica vuota. Sono stati studiati 46 maschi con età compresa tra 6 mesi e 11 anni e 24 femmine con età compresa tra 18 mesi e 13 anni (media complessiva 5 anni e cinque mesi). Nella Tabella 1 sono rappresentate le medie dei centili di peso e altezza rilevati all'ingresso. Nella Tabella 2 sono rappresentate le medie dei centili di peso e altezza dopo 24 mesi.

Dalla Tabella 1 si può mettere in evidenza che soltanto pochi bambini avevano centili al di sotto del 50°. In particolare: i bambini del primo anno di vita erano ben nutriti; soltanto nei bambini fra il primo e il secondo anno di vita abbiamo riscontrato i maggiori problemi di crescita, verosimilmente legati al fatto che non erano più allattati al seno e soccombevano rispetto ai più grandi. In generale, comunque, fino ai 4 anni di età i centili del peso erano più bassi rispetto a quelli dell'altezza; dopo tale data sono stati invece i centili dell'altezza a risultare più bassi rispetto a quelli del peso (ad eccezione della fascia di età tra i 6 e i 7 anni); questo dato conferma come una malnutrizione e una situazione di disagio protratte per tempi più lunghi provochino un ritardo prevalentemente staturale. Il calcolo statistico dell'aumento dei centili dopo 24 mesi di ospitalità (rappresentati nella Tabella 2) dimostra una significatività con  $P < 0.0024$  per il peso e  $P < 0.0001$  per l'altezza.

Possiamo concludere che i centili di peso e altezza dei bambini profughi ospitati in Italia per due anni hanno subito un aumento significativo e ciò induce a ritenere che il potenziale di crescita dei bambini studiati era stato rallentato dalla guerra.

Tabella 1. Media dei percentili di peso e altezza rilevati all'ingresso distribuiti per fasce di età (nello studio non sono rientrati bambini con età compresa tra 7 e 9 e tra 11 e 12 anni).

□ = percentili di peso all'ingresso

■ = percentili di altezza all'ingresso

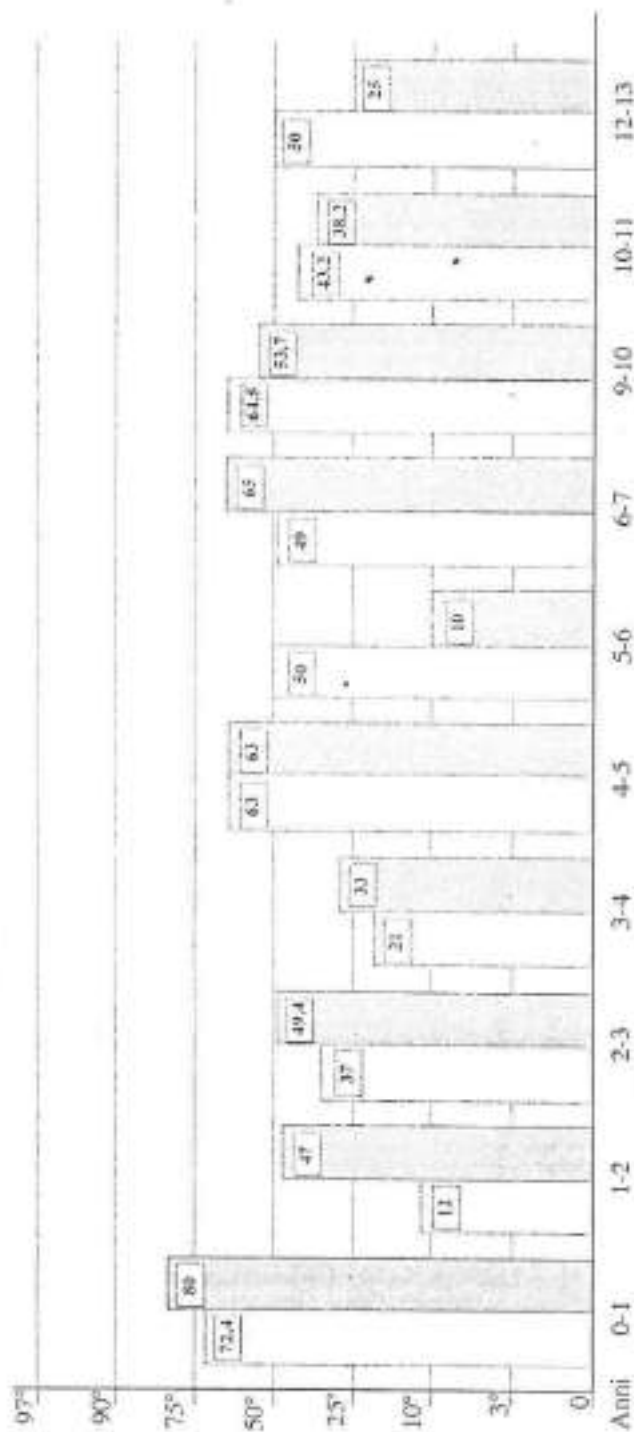
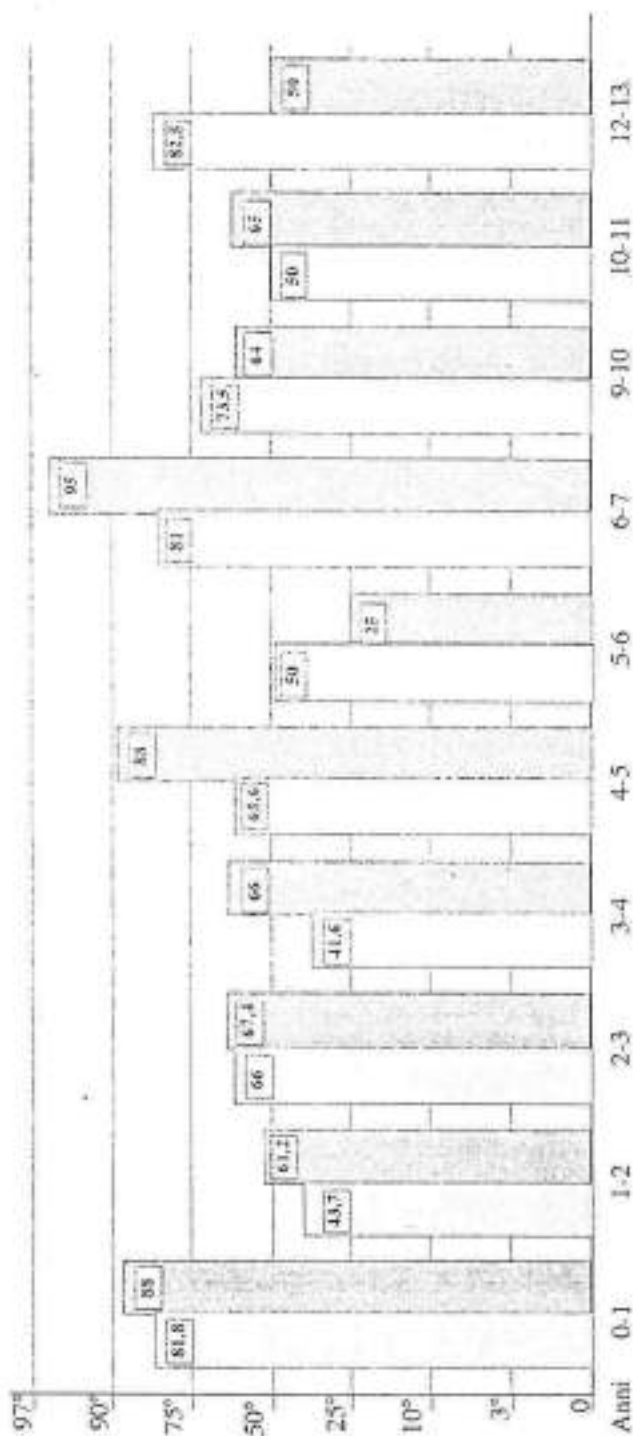


Tabella 2. Media dei percentili di peso e altezza rilevati dopo 24 mesi distribuiti per fasce di età (nello studio non sono rientrati bambini con età compresa tra 7 e 9 e tra 11 e 12 anni).

□ = percentili di peso dopo 24 mesi

▨ = percentili di altezza dopo 24 mesi



## IL FURTO IN PEDIATRIA

Maddaloni D., Lombardi M.

Divisione di Pediatria -ASL 6 -Fabriano (AN)

E' chiaro che la cosa migliore è tener lontano i bambini dall'ospedale o, comunque, assisterli a domicilio.

Tuttavia, qualora il ricovero sia indispensabile, è bene che bambino e madre stiano nel reparto pediatrico.

La legge regionale del 2 giugno '92 n°22 recita: "Le malattie dei minori da 0 a 14 aa. che necessitano di particolari interventi specialistici devono essere curate, con la collaborazione degli specialisti, nei reparti pediatrici escludendo il ricovero nei reparti per adulti".

Su tale premessa abbiamo deciso di verificare l'uso appropriato della struttura ospedaliera nei riguardi della popolazione pediatrica.

L'arco di tempo valutato abbraccia tutto il 1994, anno in cui nell'ASL 6 è stato introdotto l'uso della nuova scheda di dimissione ospedaliera (SDO), istituita col DL dic. '91 al fine di dedurre dati anagrafici, durata del ricovero, tipo di patologia e cure praticate.

Veniva così garantita l'uniformità dei dati, utilizzando sistemi di classificazione dei pazienti che definiscono gruppi diagnostici omogenei (DRGs).

Su 742 ricoveri in età compresa tra 0 e 14aa., 165 (22%) risultavano ottenere un'ammissione inappropriata per il tipo di reparto. Di questi 38 (23%) afferivano in chirurgia generale, 13 (11%) in ortopedia, 89 (54%) in otorinolaringoiatria, 1 (0,6%) in ostetricia-ginecologia, 8 (4,8%) in oculistica, 9 (5,4%) in osservazione e 2 (1,2%) in medicina gen. (sic!).

## LA RECIDIVA NEL REATO DI FURTO IN PEDIATRIA

Maddaloni D e Lombardi M.

Divisione di Pediatria-Ospedale E.Profili.ASL 6  
Fabriano (AN)

Dopo aver denunciato alla ns.Direzione Sanitaria l'inappropriatezza dei ricoveri pediatrici e/o reparti di degenza diversi dalla Pediatria,abbiamo continuato ad osservare l'ammissione dei pz.con età <14aa.al di fuori del nostro reparto.Da ciò si evince che non trattasi di furto semplice, bensì di furto **aggravato e continuato**.La reiterazione è dimostrata dalla percentuale di ricoveri impropri che per l'intero anno '95 raggiunge ancora il 14,4%.L'aggravante si rileva dalla registrazione della diagnosi di uscita,effettuata a cura dei reparti chirurgici,la quale presenta motivazioni di trattamento unicamente medico,senza menzione di alcun intervento chirurgico.

Sappiamo infatti che sulla scheda di dimissione ospedaliera(SDO)viene assegnato un DRG chirurgico oppure medico a seconda della "Presenza o assenza di procedura o intervento che richiede permanenza in sala operatoria"(la cosiddetta:«Operating Room Procedure»).

Ebbene nel 1995 il 65,5% dei ricoveri pediatrici in ortopedia/traumatologia,il 100% di quelli trattenuti in ps e osservazione,il 31,3%dei-bambini sottratti dall'orl,il 50% di quelli ricoverati in oculistica ed il 10,7% e/o la chirurgia generale,sono tutti stati dimessi con DRG medici! Considerato ciò e dato che la maggior parte delle patologie chirurgiche non richiede standard assistenziali specialistici particolarmente elevati e potrebbe trovare una migliore collocazione all'interno dell'area pediatrica (G.U. suppl.n° del 12.01.94 pg.42),nell'ambito di una collaborazione interdisciplinare,sarebbe auspicabile estendere,tale indagine nelle altre ASL al fine di impostare un modello assistenziale pediatrico coerente con quanto indicato dalla legislazione.

### REFERENZE:

A.Fornari:"Aspetti medico legali del ricovero del bambino affetto da patologia chirurgica nei reparti pediatrici".  
Riv.Ital Pediatr.1995;21:554

## DEA PEDIATRICO: PROPOSTE PER UN MODELLO OPERATIVO DI ATTIVITA' INTEGRATA OSPEDALE-TERRITORIO.

*Lattere M., Rosati U., Facco F., Raspino M., Terenzani L.*

P.S. Medico, Accettazione, Osservazione - Direzione Scientifica  
Istituto G. Gaslini - L.go G. Gaslini, 5 - 16148 Genova

I principi contenuti nella legge di riordino del Servizio Sanitario Nazionale non hanno ancora trovato concreta applicazione; è indispensabile che le aziende sanitarie si dotino di adeguati meccanismi operativi e che vengano sperimentati nuovi modelli gestionali. Tenuto conto del forte margine di incertezza ambientale in cui si opera, diventano fattori critici per il successo delle istituzioni la capacità di coordinamento e di integrazione delle varie componenti del sistema.

Tutto ciò assume particolare valenza nell'ambito dell'emergenza pediatrica, dove le caratteristiche peculiari epidemiologiche e strutturali richiedono organizzazioni dotate di alta flessibilità. In particolare, l'organizzazione dipartimentale, richiamata anche dal dispositivo di legge, deve essere intesa non già come mera aggregazione strutturale, ma come modalità operativa funzionale capace di interagire con le diverse componenti all'interno dell'ospedale e sul territorio. Per poter fare fronte a queste esigenze, proponiamo uno schema operativo che prevede la realizzazione di un "sistema a rete". Le reti rappresentano una modalità di cooperazione fra le istituzioni sanitarie basata sulla autonomia e la specializzazione, guardando a maggiori livelli di integrazione. Non ci sono partner in posizione subalterna, ma tutti partecipano al network con pari dignità, seppure con ben definita e diversificata assegnazione dei compiti. Per l'area metropolitana genovese questo schema può configurarsi con la presenza del DEA dell'Istituto Gaslini, quale impresa guida, collegato a quattro nodi periferici (U.S.L.). Oltre alle specifiche competenze il DEA è preposto al trasporto secondario neonatale pediatrico per tutta l'area regionale, al servizio di consulenza telefonica secondo modalità integrata con il 118, all'organizzazione di piani di intervento in caso di urgenze multiple e, in particolare, l'elaborazione e realizzazione di modelli organizzativi coordinati con il territorio.

A questo riguardo sembra utilizzabile una struttura funzionale modificata per progetto. I nodi periferici concorrono alla definizione del programma quali poli di urgenza di primo livello, dotati di auto medica, secondo una operatività concordata con il DEA.



"PERCORSO DEI RICOVERI OSPEDALIERI D'URGENZA IN UNA DIVISIONE PEDIATRICA"

S.R.Morandini, P.Cappadocia, G.Giacomini, C.Iacovelli, G.Lanza, M.R.Leone, L.Nardecchia, M.Russo, L.Taliercio, U.Tomasone, L.C.Pantano

Divisione di Pediatria, Ospedale "S.Maria Goretti", Latina

PREMESSE La decisione che porta a ricoverare un bambino in ospedale è un processo complesso che vede come attori il bambino con i suoi sintomi, la famiglia, il medico curante (M.C.), il medico dell'ospedale.SCOPI Analisi dei fattori determinanti e del processo assistenziale precedente il ricovero : modalità di contatto con il M.C., decisione sul ricovero e modalità di accesso allo stesso.MATERIALI E

METODI La ricerca è stata condotta su 324 ricoveri d'urgenza successivi, nel periodo 7/12/95-6/3/96, mediante un questionario-intervista compilato dal pediatra di guardia al momento del ricovero. RISULTATI Il M.C. è il pediatra di base nel 63,3% dei casi, il pediatra libero professionista nel 16,0%, il generico di base nel 16,0% e altre figure (rimanente). \*Nel 48,1% la richiesta di ricovero/accesso all'ospedale è stato effettuato dalla famiglia senza contattare, fin dall'inizio della malattia, il M.C. (perchè non ricercato nel 40,7% o non trovato nel 7,4%). La mancata ricerca è a sua volta determinata principalmente da un giudizio di necessità di ricovero immediato (36,4%), da non accessibilità del M.C. (35,2%) per ore notturne, giorno festivo, ore extra-ambulatorio, ecc., da preferenza per l'assistenza ospedaliera (11,4%), da mancanza di informazioni (17%) e altri motivi.\*In un ulteriore 34,2% la decisione del ricovero/accesso all'ospedale è stata presa dal M.C., dopo essere stato contattato dalla famiglia per la malattia del bambino.\*Nel restante 17,0% la decisione è stata presa dai familiari per sopraggiunti nuovi problemi clinici durante il decorso della malattia, inizialmente seguita dal M.C.

- I sintomi fondamentali che spingono la famiglia a condurre il b. in ospedale per decisione autonoma sono febbre(22,1%), tosse/dispnea(17,2%), vomito/diarrea(11,2%), patologia traumatica(10,3%), avvelenamenti(2,4%).CONCLUSIONI Non sembra esservi un filtro efficace al ricovero ospedaliero.L'ansia, le opinioni ed i comportamenti dei genitori in tema di salute dei propri figli e le difficoltà nell'accesso ai servizi sanitari di primo livello potrebbero rendere conto del circolo non virtuoso per cui la pressione psicologica della famiglia influenza la cultura medica del ricovero, che a sua volta conferma la prima.



APPROCCIO PRATICO AI DEFICIT STATORALI IN ETA' PEDIATRICA:  
RUOLO DELLA SOLA ASSOCIAZIONE ETA' OSSEA (TW2) E DATI  
AUXOLOGICI FAMILIARI.

A. Sterpa, G. Pellegrini, G. Ceriani<sup>a</sup>, F. Boioli<sup>a</sup>, M. Masarone  
Div. Pediatrica, <sup>a</sup>Serv. di Radiologia, Osp. Fatebenefratelli e  
Oftalmico, Milano

La determinazione dell'età ossea (EO) costituisce un aiuto diagnostico insostituibile nell'inquadramento dei deficit staturali in età pediatrica, siano essi di origine costituzionale, malformativa od endocrinologica. Tuttavia il controllo costante delle curve di accrescimento staturale ed i dati auxologici dei genitori permettono uno screening fondamentale nei ritardi staturali di origine costituzionale. Dall'1/1/90 al 31/12/92 abbiamo valutato 329 pazienti di età superiore ai 3 anni (infatti il TW2 è di scarsa precisione in soggetti di età inferiore ai 2 anni) affetti da ritardo staturale. Se si escludono 9 pazienti portatori di vere patologie (endocrinopatie, malassorbimento, etc.) con EO notevolmente ritardata rispetto all'età cronologica (EC), 115 pz (34.9%) presentavano EO-EC e 212 (65%) EO-ES (età staturale) ma età cronologica superiore. 250 soggetti (75.9%) presentavano un'altezza superiore al 3° percentile con almeno uno dei genitori di altezza normale. In tutti questi soggetti sono state escluse le cause più frequenti di ritardo staturale. La nostra esperienza, confortata dal metodo di studio dell'età ossea (TW2), unitamente ai dati auxologici familiari, ci permette di screenare la maggior parte dei pazienti giunti alla nostra osservazione come ritardo staturale di origine costituzionale, permettendo controlli periodici e minore invasività nell'approccio ai piccoli pz.

**Necessità di emotrasfusioni nel paziente gravemente prematuro: analisi della casistica del Reparto di Patologia e Terapia Intensiva Neonatale di Ancona negli anni 1994 - 1995.**

R. Freddara, M.P. Catalani, G. Brunelli, E. Ruffini, L. Compagnoni, S. Gregorini, G. Caramia.

Divisione di Pediatria - Neonatologia, Azienda Ospedaliera "G. Salesi", Ancona.

**PREMESSA**

I neonati, specie quelli gravemente prematuri, necessitano spesso di emotrasfusioni nelle prime epoche di vita. Le ragioni possono essere molteplici:

- il neonato può nascere anemico per vari motivi ( per esempio in caso di sanguinamento fetale da distacco di placenta, di trasfusione feto-materna o gemello-gemello, etc.)
- le sue condizioni cliniche possono essere tali da richiedere una assistenza intensiva con la necessità di eseguire ripetuti prelievi ematici
- il prematuro va fisiologicamente incontro ad una anemia (detta appunto del pretermine) più o meno marcata.

L'anemia della prematurità in senso stretto è multifattoriale ed ascrive fra le sue cause:

- la ridotta vita media dei globuli rossi
- il rapido incremento della massa corporea e quindi ematica dopo le prime settimane di vita, ma soprattutto
- una ipoplasia eritroide nel midollo osseo con bassi livelli di eritropoietina circolante.

Quest'ultimo fattore patogenetico rappresenta il razionale degli ormai numerosi trials volti a valutare l'efficacia di una profilassi della anemia del pretermine con eritropoietina (EPO) da DNA ricombinante.

Se è vero che dunque il neonato, specie quello gravemente prematuro, è un frequente candidato alla terapia trasfusionale per i motivi sopra esposti, è pur vero che a tutt'oggi non esistono linee guida universalmente accettate che indichino al neonatologo se è o non è giunto il momento di trasfondere il piccolo paziente. Ciò in conseguenza del fatto che mancano tests in grado di determinare oggettivamente se l'abbassamento dei livelli di emoglobina in un determinato paziente ha come conseguenza un effetto biologico negativo che debba essere "curato".

Sotto la spinta del rischio infettivo legato alle trasfusioni, comunque, si è assistito negli ultimi anni ad una modificazione dei "costumi trasfusionali" del neonatologo che tende, ove possibile, a prevenire la necessità di trasfusioni,

riducendo al minimo indispensabile i prelievi venosi, a ridurre il rischio trasfusionale utilizzando frazioni dello stesso donatore e a trasfondere per valori di emoglobina globalmente "più bassi" che in passato, cercando di volta in volta di valutare anche lo stato clinico del bambino.

Poiché sentiamo molto vivo il problema della "deintensificazione" dell'assistenza neonatale, specie terapeutica, al fine di contenere i costi biologici e, là dove le due cose coincidano, anche quelli economici, abbiamo voluto verificare quale è stato il "comportamento trasfusionale" nella popolazione di pretermine ad alto rischio da noi seguita negli ultimi due anni. Ciò al fine di valutare criticamente se esiste la possibilità di contrarre ulteriormente il rischio trasfusionale dei nostri piccoli assistiti e come eventualmente operare in tal senso per il futuro.

#### CASISTICA E RISULTATI

Negli anni 1994-1995, presso il Reparto di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale dell'Azienda Salesi di Ancona, abbiamo seguito, fino alla dimissione a domicilio, 71 neonati gravemente prematuri, con peso neonatale (PN) < 1500 grammi ed età gestazionale (EG) < 33 settimane. Per 69 di questi è stato possibile rivalutare la documentazione clinica relativa all'intero ricovero.

Di 69 pazienti, 28 (40,5%) non hanno ricevuto alcuna trasfusione e 41 (59,5%) hanno ricevuto 1 o più trasfusioni. Tali dati sono in linea con quelli riportati in letteratura.

La tabella 1 mette a confronto le caratteristiche delle due popolazioni.

	NON TRASFUSI	TRASFUSI	
numero pazienti	28	41	
EG m (+- ds) sett	30,5 (1,7)	29,0 (2,2)	p < 0,01 (t= 2,978)
range sett	26 - 32	24 - 32	
PN m (+- ds) g	1268 (200)	1060 (252)	p < 0,001 (t= 3,9)
range g	840 - 1490	640 - 1490	
Hb m (+- ds) g/dl	17,5 (2,102)	15,3 (2,106)	p < 0,001 (t= 4,26)
Vent. Mecc.	28,5%	51,2%	p < 0,05 (X <sup>2</sup> = 4,493)
BPD	3,5%	21,9%	p < 0,025 (X <sup>2</sup> = 6,139)
IVH	32,1%	36,5%	n. s. (X <sup>2</sup> = 0,015)
ml prelievi (+- ds)	10,3 (3,243)	15,5 (8,92)	P < 0,01 (t= 2,9)

Dalla tabella risulta che, come attendibile, la popolazione dei trasfusi era di fatto a "rischio" ancora più alto rispetto a quella dei non trasfusi essendo

costituita prevalentemente da prematuri di più bassa età gestazionale e di minore peso neonatale, con più bassi livelli emoglobina (Hb) già alla nascita e con più grave decorso clinico, come attestato dalla maggiore presenza fra essi di distress respiratorio grave e di broncodisplasia (BPD) e dalla necessità di maggiori prelievi ematici.

Fra le due popolazioni non si sono rilevate differenze per quanto riguarda la frequenza di emorragia peri-intraventricolare (IVH) verosimilmente perché le IVH di 1-2 grado che rappresentano la maggioranza, non provocano un sanguinamento di entità tale da ripercuotersi poi negativamente sul grado di anemia. 3 soli sono stati i pazienti con IVH di 3-4 grado, 2 nel gruppo dei trasfusi ed 1 nel gruppo dei non trasfusi.

Considerando ora la popolazione costituita dai 41 bambini trasfusi, 17 (41,5%) hanno ricevuto una sola emotrasfusione e 24 (58,5%) hanno ricevuto 2 o più trasfusioni.

Riguardo al rischio infettivo trasfusionale va però riferito che dei 24 pazienti "politrasmusi", ben 12 hanno ricevuto trasfusioni da un solo donatore. Sale così a 29 su 41 il numero dei pazienti esposti ad unico donatore, pari al 70,7%.

Dei 12 bambini esposti a più donatori, 8 hanno ricevuto sangue da 2 donatori, 3 da 3 ed 1 da 8 donatori.

Pur non essendo nostra abitudine incoraggiare la donazione di sangue da parte del padre, in accordo con il nostro Centro Trasfusionale, abbiamo acconsentito ad utilizzare globuli rossi paterni, irradiati, in 5 pazienti i cui genitori lo richiedevano espressamente (pari al 12% dei bambini trasfusi).

Mediamente abbiamo impiegato 26,7 ml/Kg di sospensione di eritrociti in mannitolo per paziente trasfuso, valore che risulta in media con i dati della letteratura ma che probabilmente corrisponde a volumi minori di globuli rossi poiché i nostri "concentrati" di emazie hanno valori di ematocrito attorno al 50% e perciò ben inferiori al 70% raccomandato dalla letteratura anglosassone.

Riguardo all'epoca della trasfusione, 12 pazienti su 41 (29%) sono stati trasfusi entro le prime due settimane di vita. Si trattava per lo più di bambini nati con più bassi livelli di Hb. 29 invece hanno ricevuto la o le trasfusioni in epoca più tardiva, tra la fine del primo e del secondo mese di vita. Quest'ultima categoria rappresenta la popolazione dei neonati affetti da "anemia del pretermine" propriamente detta, per la quale verosimilmente molto si può fare in termini di prevenzione della necessità di trasfusione.

#### CONCLUSIONI

Dall'analisi retrospettiva effettuata, emerge che il nostro "comportamento trasfusionale", con il 40,5% di non trasfusi ed il 70% di trasfusi da unico donatore, non si discosta essenzialmente dai dati della letteratura, rispetto ai quali probabilmente siamo addirittura più "contenuti".

Da una revisione critica comunque si rafforza la convinzione che ancora meglio si possa e si debba fare, attraverso le seguenti strategie che rappresentano per noi degli obbiettivi a breve termine:

1) ulteriore contrazione dei prelievi venosi tramite:

a- messa a punto di un programma che consenta un più vasto impiego di micrometodi in collaborazione con il nostro Laboratorio Analisi Centralizzato

b- estensione del monitoraggio continuo transcutaneo della  $pO_2$  e della  $pCO_2$  per la quale è necessario l'acquisto di almeno 2 altre unità di rilevazione

2) ulteriore contrazione del numero dei donatori. Ciò sarà sicuramente possibile poiché da qualche tempo il nostro Centro Trasfusionale dispone di un apparecchio frazionatore che permette di confezionare dalla "sacca madre" più di 3 sacche figlie (come era in passato). Abbiamo inoltre preso atto che in letteratura si consiglia di utilizzare le sacche dedicate fino alla loro scadenza, non essendo stato dimostrato un effetto negativo del loro impiego nel prematuro anche dopo i primi 10 - 20 giorni, ed in tal senso ci siamo accordati con il centro Trasfusionale

3) istituzione, previo consenso informato dei genitori, di una profilassi dell'anemia del pretermine, mediante somministrazione di EPO da DNA ricombinante. A tale scopo abbiamo preparato un protocollo di utilizzo da sottoporre al Comitato Etico, essendo ancora, tale terapia, considerata sperimentale in Italia

4) ulteriore restringimento dei criteri utilizzati in Reparto per decidere la necessità di transfondere un paziente prematuro sulla guida dei se pur rari e non univoci "protocolli trasfusionali" comparsi in letteratura. In ciò confortati anche dall'esistenza di conferme scientifiche dell'osservazione, comune a tutti i neonatologi, che il neonato prematuro sembra per lo più adattarsi bene, sia a livello metabolico, sia miocardico, all'anemia della prematurità anche per livelli di Hb veramente bassi ( $< 7,5$  g/dl).

#### BIBLIOGRAFIA

1) Liu EA, Mannino FL, Lane TA: Prospective randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates. *J Pediatr* 1994, 125: 92-96.

2) Lachance C, Chessex P, Fouron JC, Widness JA, Bard H: Myocardial Erythropoietic and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J Pediatr* 1994, 125: 278-82.

3) Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D: Follow up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995, 127: 291-97.

4) Stauss RG: Red blood cell transfusion practices in the neonate. In *Perinatal Hematology. Clinics in Perinatology* 1995, 22: 641-655.

- 5) Shannon K: Recombinant Human Erythropoietin in neonatal anemia. In Perinatal Hematology. Clinics in Perinatology 1995, 22: 627-640.
- 6) Phibbs RH: Potential for treatment of anemia of prematurity with recombinant human erythropoietin. Current Opinion in Pediatrics 1995, 7: 140-145.
- 7) Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD: Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during the first two weeks of life: a randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr 1995, 126: 421-26.
- 8) Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, Gleason CA, Bifano EM, Millard DD, Davis CB, Stevenson DK, Alverson DC, Simmons CF, Brim M, Abels RI, Phibbs RH: Recombinant Human Erythropoietin Stimulates Erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. Pediatr 1994, 95: 1-8.



## INDICE

Pag.	5	INTRODUZIONE
"	9	Elenco dei Presidenti, moderatori e relatori che hanno partecipato ai Congressi: "Bambino: Progetto Salute" e IV Congresso Nazionale
		<b>1ª Sessione - 1st session</b>
"	19	Perinatal medicine: State of the art in the world E. V. COSMI
	22	Epidemiology of cerebral palsy A. JOHNSON
"	34	The who project on "Brain damage in utero": mental health and psychophysiological status of the ukrainian prenatally irradiated children as a result of the Chernobyl accident A., NYAG, K. LOGANOVSKY, T. LOGANOVSKAJA , YE. ANTIPCHUK
"	59	Hereditary metabolic diseases affecting the nervous system: update on diagnosis and therapy Y. SUZUKI, M.D.
"	70	Il danno cerebrale fetale ed assistenza ostetrica G.G. GARZETTI, A. CIAVATTINI, A. VITTURINI, C. MORONCINI, R. BRACAGLIA, A. DOGA
"	73	Psychoactive substance use during pregnancy G. MARISTELA MONTEIRO, M.D
"	82	Prenatal and perinatal risk factors for the co-occurrence of partial epilepsy, cerebral palsy and mental retardation P. CURATOLO, C. ARPINO, M. A. STAZI, E. MEDDA
"	89	Long term neurodevelopmental outcome of VLBW infants D. EVANS
		<b>2ª Sessione - 2nd Session</b>
"	103	Diagnosi prenatale con valore prognostico: la sindrome dell'X fragile e della distrofia miotonica A. PIZZUTI
"	110	Prenatal neurological assessment H.F.R. PRECHTL AND F. KAINER



Pag. 114 Nuovi sviluppi della tecnologia diagnostica: l'ecografia tridimensionale  
D. DODERO, U. FRANCESCANGELI, C. GUSTAVINO, R. SIRITO

**3ª Sessione - 3th Session**

- " 123 Interdisciplinarity. European union's plans and strategies  
D. ARDUINI
- " 127 A global public health approach to the reduction of prenatal,  
perinatal and neonatal mortality and morbidity  
A. BORRA
- " 132 Essential newborn care strategies  
V. MANGIATERRA, M.D.
- " 141 Public health approach to prevention of neurological damage  
P.E. TREFFERS

**4ª Sessione - 4th Session**

- " 151 Care in normal birth  
P.E. TREFFERS
- " 154 Considerazioni essenziali sulla prevenzione e terapia della  
toxoplasmosi congenita  
M. STRONATI
- " 158 Infezione congenita da cytomegalovirus: recenti acquisizioni  
G. GARGANTINI, R. PANCERI
- " 166 Ultrasonografia color doppler del sistema venoso cerebrale nel  
neonato  
R. AGOSTINIANI, N. ROMEO
- " 171 Prevenzione del danno neurologico neonatale  
P. IANNETTI

**TAVOLA ROTONDA**

**Development of the respiratory system: anoxic-ischemic brain  
damage and post natal consequences**

- " 177 Sviluppo e maturazione polmonare normale  
G. RINALDI, G.F. MAFFEI, M. RINALDI
- " 185 Trattamento della patologia respiratoria nel neonato affetto da  
encefalopatia ipossico-ischemica  
C. DANI

**MAIN LECTURE**

- " 202 Psychosomatic disorders of ukrainian children after the Chernobyl

disaster: current state and future prospects  
A. I. NYAGU

#### **IV CONGRESSO NAZIONALE GRUPPO DI LAVORO PEDIATRIA OSPEDALIERA SOCIETA' ITALIANA DI PEDIATRIA**

##### **SIMPOSIO SATELLITE**

###### **La tosse cronica in pediatria**

- Pag. 211 La tosse in pediatria: epidemiologia e fattori di rischio  
A. FIOCCHI, M. TRAVAINI
- " 213 La tosse cronica del bambino: Meccanismi patogenetici  
D. SPALLAROSSA, V. IOVENE, G. A. ROSSI
- " 218 L'Asma e la tosse cronica in età pediatrica - Il razionale della  
terapia e dell'educazione sanitaria della famiglia  
R. RONCHETTI, M.P. VILLA

##### **TAVOLA ROTONDA**

###### **Organizzazione pediatrica del sistema pronto soccorso - ur- genza - emergenza in ambito territoriale ed ospedaliero**

- " 235 L'organizzazione dell'emergenza ed urgenza sanitaria  
P. LAVEZZO
- " 240 Pronto soccorso, urgenza-emergenza in ambito pediatrico: il  
punto di vista del pediatra di famiglia  
G. CHIAMENTI
- " 246 Ruolo del pronto soccorso pediatrico nelle urgenze del bambino  
e dell'adolescente  
A.G. MARCHI
- " 249 L'organizzazione del sistema pronto soccorso urgenza-emergen-  
za in ambito territoriale ed ospedaliero  
G. TEMPORIN
- " 254 Organizzazione pediatrica del sistema pronto soccorso - urgenza  
- emergenza in ambito territoriale ed ospedaliero  
M. COSTA

##### **TAVOLA ROTONDA**

###### **Le bronchioliti: approccio in urgenza**

- " 263 Epidemiologia delle bronchioliti

- Pag. 270 F. GRECO, G. LICASTRO, F. FUCA', P. AJOVALASIT  
Le bronchioliti: approccio in urgenza. Approccio diagnostico  
M. BERNI CANANI, P. VUILLEUMIER, R. MORMILE
- " 277 La terapia della bronchiolite  
M. CANCIANI, E. GUGLIA

#### **SIMPOSIO SATELLITE**

- Antibiotico: terapia ieri e oggi**
- " 282 Vecchi e nuovi antibiotici  
G. CARAMIA, E. RUFFINI
- " 293 Farmacocinetica delle betalattamine  
A. NOVELLI
- " 297 Considerazioni sulla terapia sequenziale in pediatria  
D. PAVESIO
- LETTURA MAGISTRALE**
- " 304 Immunodeficienze primitive: aspetti clinico-laboratoristici. Il  
percorso per la diagnosi  
L. D. NOTARANGELO

#### **ATTUALITA' IN GASTROENTOROLOGIA**

- " 310 Protocollo diagnostico terapeutico della allergia e intolleranza  
alimentare ad espressione gastroenterologica  
L. GOBIO CASALI
- " 324 Lactobacilli in the treatment of gastrointestinal disorders in children  
E. ISOLAURI, MD

#### **LETTURA MAGISTRALE**

- " 327 Il pediatria e l'adolescente  
C. VULLO

#### **TAVOLA ROTONDA**

- La vaccinazione nei bambini con patologie**
- " 335 La vaccinazione dei bambini con patologie  
G. AMBROSIONI, F.E. FINELLI, N. ROMEO
- " 340 Le vaccinazioni nel pretermine  
G. CHIRICO, G. RONDINI
- " 346 Le vaccinazioni nelle malattie  
F. TANCREDI, L. TARALLO

## COMUNICAZIONI

- Perinatology e Neonatology**
- Pag. 349 Effect of maternal administration of therapeutic doses of  
betamethasone on fetal behaviour  
D. ARDUINI, F. GIANNINI
- " 350 Diagnosi prenatale di igroma cistico nucale con regressione  
spontanea  
S. SCIORIO, M. VENDEMMIA, C. CIOFFI, S. CERRATO, R.  
COPPOLA, A. COLELLA, C. TESSITORE, F. PICCOLO, S.  
VENDEMMIA
- " 353 Ascite fetale: due casi  
C. CIOFFI, C. TESSITORE, S. CERRATO, M. VENDEMMIA,  
N. D'ETTORE, M.P. CAPASSO, L. CANTA, S. VENDEMMIA
- " 356 NPT in neonatology: la difficoltà di adottare soluzioni standard  
A. POMPILIO, F. MANNUCCI, L.M. PICCHI
- " 358 Chilotorace congenito: descrizione di un caso  
R. PERSIA, M. MANTOVANELLI, S. PLACIDI, B.  
PERSICHETTI
- " 359 Bilirubinemia cordonale, modalità di nascita ed ittero neonatale  
P. CINCINNATI, A. MEZZA
- " 360 L'iperbilirubinemia del neonato a termine sano dopo la dimissione  
C. DANI, L. BORREGGIO, G. TEMPORIN
- " 361 Il neonato immigrato in un reparto di neonatology del centro di  
Milano  
A. STERPA, G. PELLEGRINI, R.M. PORZIA, M. VALENTINI,  
M. MASARONE
- " 362 Valori delle CPK nel neonato a termine  
A. STERPA, G. PELLEGRINI, R.M. PORZIA, M. MASARONE
- " 363 Eritropoietina nel trattamento dell'anemia del pretermine: una  
nostra esperienza  
P. PALADINI, R. LONGO
- Patologia Malformativa**
- " 365 La radiologia interventistica nelle malformazioni vascolari con-  
genite cranio-facciali  
P.G. FALAPPA, A. SANTINI, C. DE STEFANO, V. PIERRO, F.  
STILLO

- Pag. 366 La sindrome cardio-facio-cutanea: descrizione di un caso  
A. D'APUZZO, R. DE NICOLA, V. ROSANOVA, G. CASO
- " 367 Sindrome di Holt-Oram: descrizione di un caso  
M. BACCIARDI, M. TURINI
- " 368 Sindrome degli pterigi poplitei: descrizione di un caso  
C. BERTONI, M. SOLFORATI, L. CARUSO, A. D'ERRICO, U. MORETTI, F. FRACASSINI

#### **Pneumo - Allergologia**

- " 370 La terapia della bronchiolite: modificazioni dopo applicazione di un protocollo  
M. CANCIANI, E. GUGLIA, C. GERMANI, G. GAETA, G. MESSI, G. NASSIMBENI, S. REINER
- " 371 Le bronchioliti  
C. MONTINARO, F. FAMULARO, N. D'ALESSIO, M. PRATICELLI, P. COPPOLA, V. RAIOLA, D. LEO
- " 372 Analisi dei dati di due anni di monitoraggio tra incidenza di bronchioliti e livelli di PTS e NO<sub>2</sub>  
F. ORAZZO, O. AMETRANO, A. IURA, C. MARINO, D. GALLETTA, P. PETRILLO, B. SCHETTINI
- " 373 Andamento delle urgenze per bronchiolite e livelli di PTS e NO<sub>2</sub>  
F. ORAZZO, B. SCHETTINI, N. MINOPOLI, A. VITALE, R. RODOLICO, A. SACCA', E. CELENTANO, D. GALLETTA, S. ZEPPESELLA
- " 375 Ruolo dell'immunoterapia specifica nel miglioramento della prognosi dell'asma in soggetti con rinite allergica ed asma episodico lieve  
M. TURINI, M. BACCIARDI
- " 376 Allergia agli acari "minori"  
V. STORNAIUOLO, N. D'ETTORE, C. CIOFFI, G. DELLA CORTE, M. VENDEMMIA, S. VENDEMMIA
- " 377 Fibrosi cistica: valutazione della variazione della frequenza e della sensibilità agli antibatterici dei germi isolati nel nostro centro in due studi 1993-1995  
G. CARAMIA, E. RUFFINI, R. GAGLIARDINI, P. FRONTINI, M.P. AMATI

### **Infettivologia**

- Pag. 380 HIV nel neonato: la situazione nelle Marche  
G. CARAMIA, E. RUFFINI, P. OSIMANI
- " 382 Glomerulonefrite membranosa ed infezione da virus dell'epatite B: descrizione di un caso ed approccio terapeutico  
G. PELLEGRINI, A. STERPA, E. AMIRANTE, R.M. PORZIA, M. MASARONE
- " 383 Responsabilità ematologica del Parvovirus B 19  
L. FELICI, C. AMADIO, E. LOMBARDI MISTURA, F. CANDIO, D. MADDALONI, M. LOMBARDI
- " 384 Le linfadenopatie tubercolari latero cervicali: una patologia che sembrava scomparsa  
V. RAMUNDO, S. CERRATO, N. D'ETTORE, V. STORNAIUOLO, C. CIOFFI, A. COLELLA, L. CANTA, S. TIRABASSO, S. VENDEMMIA
- " 385 Staphylococcal scalded skin syndrome: presentazione di un caso  
T. RICCI, A.M. CASCIATI, M.L. TORDINI, G. RIPANTI, G. QUINTINI
- " 387 Cellulite presettale e orbitaria: nostra esperienza  
G. PELLEGRINI, A. STERPA, E. AMIRANTE, M. MASARONE
- " 388 La parotite epidemica oggi: vaccinazione, complicanze e spesa sanitaria  
A. CARLUCCI, L. SICHETTI, C. IACOBITTI

### **Neuropsichiatria**

- " 390 L'autismo infantile: studio di una casistica  
A. D'APUZZO, R. DE NICOLA
- " 392 Il bambino in età scolare ed il temperamento: valutazione degli insegnanti  
A. D'APUZZO, R. DE NICOLA
- " 394 Sviluppo del primo linguaggio nel neonato a rischio: osservazioni preliminari  
P. ZARAMELLA, G. AXIA, F. FREATO, N. BATAJON, P. CAVICCHIOLI
- " 395 I disordini della sfera alimentare: una ridefinizione psicologica del problema  
L. PIATTELLA, L. CENCI, O. PAPA, A. PANZINI

- Pag. 397 Trattamento di un caso di sindrome di Guillain-Barrè con altre dosi di IG e. v.  
M. CERUTTI, F. CHIRIO, P. QUAGLIA, S. CRIVELLI, F. CADARIO, E. CHIORBOLI, G. BONA
- " 398 I tumori paraipofisari: esperienze nel management endocrinologico pre e postoperatorio  
A. STERPA, G. PELLEGRINI, E. AMIRANTE, G. COLLO, M. MASARONE
- " 399 Iperaldosteronismo secondario in paziente con tumore cerebrale  
F. FRACASSINI, C. BERTONI, L. CARUSO, M. SOLFORATI, A. D'ERRICO, U. MORETTI

#### **Diagnostica**

- " 401 Imaging nella scoliosi idiopatica  
V. BOLLI, M. MISERICORDIA, M. PASQUALINI, G. PIERONI, M.C. PUPILLO, G. FABRIZZI
- " 402 Valutazioni dosimetriche nell'imaging radiologico della scoliosi  
M.C. PUPILLO, V. BOLLI, M. MISERICORDIA, M. PASQUALINI, G. PIERONI, G. FABRIZZI
- " 403 Riscontro occasionale di fistola artero-venosa epatica congenita in un neonato di 4 mesi di età  
M. MISERICORDIA, V. BOLLI, M. PASQUALINI, G. PIERONI, M.C. PUPILLO, G. FABRIZZI
- " 404 Valutazione della sicurezza d'impiego, tollerabilità ed efficacia diagnostica di un nuovo M.D.C. E.V. nello studio dell'apparato urinario del bambino  
M. PASQUALINI, G. PIERONI, V. BOLLI, M. MISERICORDIA, M.C. PUPILLO, G. FABRIZZI
- " 405 Modifiche all'approccio del paziente uropatico con l'utilizzo della ecografia: valutazione statistica su due popolazioni di pazienti pediatrici a dieci anni di distanza l'una dall'altra  
G. PIERONI, V. BOLLI, M. MISERICORDIA, M. PASQUALINI, M.C. PUPILLO, A. ARZENI, G. FABRIZZI
- " 406 La RX nefrostomia percutanea (NP) nel trattamento delle idropionefrosi in pediatria  
G. FABRIZZI, V. BOLLI, M. MISERICORDIA, M. PASQUALINI, G. PIERONI, M.C. PUPILLO
- " 407 Contributo dell'ecografia e scintigrafia renale nella diagnosi occa-



sionale di idronefrosi

P. PALADINI, A. MITA, R. LONGO, S. RINI, A. EPIFANI, G. ARDITI

### **Chirurgia ed Ortopedia Pediatrica**

- Pag. 408 Dolore addominale: non sempre è colpa dell'appendice  
S. CERRATO, V. RAMUNDO, N. D'ETTORE, V. STORNAIUOLO, C. CIOFFI, M. VENDEMMIA, L. SCHIAVONE, S. VENDEMMIA
- " 409 Il trattamento endoscopico del reflusso vescicoureterale. Esperienza personale: risultati preliminari  
A. MARTINO
- " 412 Sinergie tra chirurgia funzionale e riabilitazione negli esiti di P.C.I.  
V. CIUFFOLETTI, E. LUNIEW, A. CIUFFOLETTI

### **Pediatria generale**

- " 413 Adenoma epatico in una bambina di 7 anni trattato con chemioembolizzazione transfemorale  
S. CRIVELLI, M. CERUTTI, O. HAITINK, V. STANGALINI, G. GANDINI, P. FONIO, G. BONA
- " 414 Splenectomia: paradiso perduto della PTI?  
D. MADDALONI, P. BOLZONETTI, R. GRASSI, E. LOMBARDI MISTURA, M. LOMBARDI
- " 415 Leucemia mieloide cronica congenita: descrizione di un caso  
G. LOBREGGIO, P. PALADINI, R. LONGO, E. ACCOGLI, P. PENSA
- " 416 NPT: l'importanza e il significato di un sistema centralizzato di produzione  
A. POMPILIO, F. MANNUCCI, L.M. PICCHI
- " 420 Esperienza dell'ambulatorio di educazione alimentare della divisione pediatrica dell'Ospedale Niguarda  
P.C. CASTAGNA, M. GUFFANTI, M. PENATI DE PALMA
- " 421 La sincope in età pediatrica: nostra esperienza, iter diagnostico ed importanza del tilt-test  
G. PELLEGRINI, A. STERPA, E. AMIRANTE, G. COLLO, M. MASARONE
- " 422 Deficit di argininsuccinato liasi: presentazione di un caso clinico

- T. RICCI, M.L. TORDINI, A.M. CASCIATI, G. BAROCCI, G. FRANCHI
- Pag. 424 L'ospitalità in Italia di bambini provenienti da un Paese in guerra produce effetti statisticamente significativi sui loro parametri auxologici?  
A. PULELLA, M. SACCAROLA, M. D'ATRI
- " 427 Il furto in pediatria  
D. MADDALONI, M. LOMBARDI
- " 428 La recidiva nel reato di furto in pediatria  
D. MADDALONI, M. LOMBARDI
- " 429 DEA pediatrico: proposte per un modello operativo di attività integrata ospedale-territorio  
M. LATTERE, U. ROSATI, F. FACCO, M. RASPINO, L. TEREZANI
- " 430 Percorso dei ricoveri ospedalieri d'urgenza in una divisione pediatrica  
S.R. MORANDINI, P. CAPPADOCIA, G. GIACOMINI, C. IACOVELLI, G. LANZA, M.R. LEONE, L. NARDECCHIA, M. RUSSO, L. TALIERCIO, U. TOMASONE, L.C. PANTANO
- " 431 Approccio pratico ai deficit staturali in età pediatrica: ruolo della sola associazione età ossea (TW2) e dati auxologici famigliari  
A. STERPA, G. PELLEGRINI, G. CERIANI, F. BOIOLI, M. MASARONE
- " 432 Necessità di emotrasfusioni nel paziente gravemente prematuro: analisi della casistica del Reparto di Patologia e Terapia intensiva Neonatale di Ancona negli anni 1994-1995  
R. FREDDARA, M.P. CATALANI, G. BRUNELLI, E. RUFFINI, L. COMPAGNONI, S. GREGORINI, G. CARAMIA

Finito di stampare  
nel mese di giugno 1996  
presso la tipografia Emmepiesse  
di Ancona  
Via Isonzo, 200

