ANNO I - NUMERO 2/2006

2/2006
SUPPLEMENTO

Mattioli 1885

PEDIATRIA & PREVENTIVA SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Poste Italiane S.p.A. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB Parma

ATTI DEL XVIII CONGRESSO SIPPS

Lecce, 28-31 ottobre 2006

UN'INFANZIA DA DIFENDERE: IL RUOLO DEL PEDIATRA

PEDIATRIA & PREVENTIVA SOCIALE
ATTI DEL XVIII CONGRESSO SIPPS - Lecce, 28-31 ottobre 2006
ANNO I - NUMERO 2/2006

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

2/2006
SUPPLEMENTO

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE
Giuseppe Di Mauro

PAST PRESIDENT
Giuseppe Chiumello

VICE PRESIDENTI
Sergio Bernasconi
Teresa De Toni

CONSIGLIERI
Giuseppe Banderali
Giacomo Biasucci
Mirella Strambi
Giovanna Weber

SEGRETARIO
Paola Sgaramella

TESORIERE
Nico Sciolla

REVISORI DEI CONTI
Lorenzo Mariniello
Leo Venturelli

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE
ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE
Guido Brusoni

DIRETTORE
Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE
Giuseppe Di Mauro
Giuseppe Chiumello
Sergio Bernasconi
Teresa De Toni
Giuseppe Banderali
Giacomo Biasucci
Mirella Strambi
Giovanna Weber
Paola Sgaramella
Nico Sciolla
Lorenzo Mariniello
Leo Venturelli

Registrazione Tribunale di Parma - N. 7/2005

ATTI XVIII CONGRESSO NAZIONALE SIPPS
"UN'INFANZIA DA DIFENDERE: IL RUOLO DEL PEDIATRA"

INTRODUZIONE

7 *G. Di Mauro* - Benvenuti a Lecce

RELAZIONI

11 *Cicognani A, Balsamo A* - I nuovi percentili italiani
12 *Bona G* - L'accrescimento: nuovi approcci in campo genetico
13 *Cavallo L* - Risultati a lungo termine della terapia con GH
17 *Moretto R* - Come la mamma vive il rapporto con la nutrizione
19 *Marseglia GL, Borali E, Civarello P, Grignani M* - Gli antiistaminici
26 *De Mattia D* - La prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti: "il ruolo degli immunomodulatori"
29 *Miniello VL, Natile M, Cafagna R, Lieggi MS, Lippolis P, Armenio L* Evidenze della fitoterapia nelle infezioni respiratorie ricorrenti
33 *Esposito S, Bosis S, Chiarelli G, Principi N* - Le infezioni respiratorie ricorrenti: l'utilità degli antibiotici
36 *Margiotta A* - Un'infanzia da difendere: il ruolo del pediatra
40 *Russo G, Pitea M, Mastropietro T, Colombo I, Picca M, Marinello R, Chiumello G* - Tempo dello sviluppo puberale nelle bambine italiane
42 *Virdis R, Cagozzi L, Franzini C, Fantoni S, Villani M L, Kosmarikou A, Ceresini L, Street ME* - Crescita e sviluppo dei bambini adottati dall'estero
46 *Venturelli L* - È nato: un manuale per la famiglia dalla nascita a 6 anni
49 *De Giovanni L, Casile C, De Giovanni D* - Rilevanza epidemiologica ed incidenza dell'obesità infantile nel Salento
51 *Mariniello L* - Obesità essenziale: il ruolo del pediatra di famiglia
56 *Guarino A, Volpicelli M, Sgueglia V, Spagnolo MI* - Strategie per ridurre la medicalizzazione in età pediatrica: i farmaci
58 *De Toni T, Gardella C* - Che cosa sappiamo e che cosa dovremmo sapere sulla psicopatologia in adolescenza
64 *Lay G M* - Il lavoro minorile: l'Organizzazione Internazionale del Lavoro e l'importanza dell'impegno sociale
68 Vitali *Rosati G* - La varicella
72 *Esposito S, Bosis S, Droghetti R, Principi N* - La vaccinazione antipneumococcica
76 *Zuccotti GV, Dilillo D, Raimondi C* - Le bronchioliti
79 *Guarino A, Lo Vecchio A, Russo Rauchi A* - Epidemiologia dell'infezione da Rotavirus
82 *Gabutti G* - Le infezioni da Rotavirus: il vaccino
85 *Rosati GV* - Le infezioni da Rotavirus: le strategie vaccinali
90 *Giovannini N, Salvini F* - Le infezioni da Papillomavirus
92 *Brusoni G* - I bambini alle terme e l'uso inalatorio delle acque termali
94 *Mariniello L, Di Mauro G* - Il self-help infettivologico per il pediatra
99 *Caramia G* - L'olio extravergine di oliva nell'infanzia: alimento preventivo fra mito e scienza
112 *Pastore F* - La prevenzione degli incidenti in età pediatrica

ABSTRACTS E COMUNICAZIONI

117 *Alfarano A, Calabrò MP, De Luca FL, Gitto E, Bruno L, Russo S, Panetta F, Barberi I* - Il dotto arterioso pervio nel neonato pretermine: "timing" della chiusura farmacologia

119 *Aniballi F, Gatti S, Saturni L, Fabiani E, Catassi C* - Epoca di introduzione del glutine e frequenza di celiachia: studio prospettico multicentrico nei familiari di pazienti celiaci

120 *Banderali G, Giulini Neri I, Carmine V, Radaelli G, Agostini C, Giovannini M* - Basso indice di massa corporea pregravidico materno e successivo allattamento al seno

121 *Berni S, Falesi M, Lullo M, Strambi M* - Incidenza dell'obesità e abitudini alimentari in una popolazione scolastica della provincia di Siena

122 *Berni S, Falesi M, Piazzai A, Strambi M* - Adolescenza e disturbi del comportamento alimentare nella provincia di Siena

123 *Berni S, Falesi M, Strambi M* - Sicurezza ed efficacia del Synagis in tre stagioni consecutive

124 *Berni S, Falesi M, Strambi M* - Incidenza dell'infezione da VRS nella prima infanzia in provincia di Siena: studio osservatorio 2003-2006

125 *Biffi V, Bove M, Vigone MC, Sabbioni E, Finizio V, Rigamonti A, Russo G* L'importanza di monitorare la pressione arteriosa nei pazienti pediatrici: un caso di stenosi dell'arteria renale

126 *Bove M, Biffi V, Di Candia S, Sogno Valin P, Ferrario M, Weber G* - Crisi epilettica: può essere un problema infettivo

127 *Cicero C, Benenati B, Murri A, Cuda D, Pigozzi G, De Micheli E, Biasucci G* - The implementation of an universal newborn hearing screening in Piacenza province: the first year of experience

128 *Donatiello A, Liguori R, Molfetta L, Lama S, Di Mauro D* - Valutazione di associazione tra consumo di latte, pressione arteriosa e massa corporea in bambini in età scolare

129 *Fattibene M* - Spazio giovani: esperienza di un servizio e di un centro di ascolto per adolescenti

131 *Lama S, Molfetta L, Galzerano G, Stabile D, Tamburo P, Freda P, Del Giudice G, Liguori R* - Esperienza in provincia di Caserta su urgenze ed emergenze ambulatoriali

132 *Lama S, Molfetta L, Galzerano G, Tartaglione M, Liguori R, Di Mauro G* - Assistenza domiciliare alle neomamme: una possibile limitazione all'uso improprio dell'ospedale

134 *Manzi A, Saldutti M, Battista A, Tarro G, Liguori R, Molfetta L, Lama S* - Segnalazione di un caso di sindrome papulo-purpurea a guanto ed a calza da Parvovirus B19

135 *Mastropietro T, Russo G, Chiumello G* - Confronto tra due formulazioni terapeutiche nel trattamento della pubertà precoce centrale

137 *Miniello VL, Laneve A, Starziuso S, Francavilla R, Franco C* - Maturità intestinale nei lattanti

138 *Nava MB, Rozzoni GC, Venturelli L* - I pediatri e la depressione postnatale: resoconto di un'esperienza di collaborazione sperimentale tra il centro per il bambino e la famiglia della ASL di Bergamo e un gruppo di pediatri di libera scelta

144 *Perduca A, Rovelli R, Flores d'Arcais A* - Livelli di leptina sierica in bambini affetti da asma allergico medio persistente

145 *Peruzzi S, Faienza MF, Acquafredda A, Zecchino C, Del vecchio M, Giordani L, Cavallo L* - Alterazioni geniche (geni SHOX e PTPN11) e bassa statura idiopatica (ISS)

148 *Piepoli M, Poisetti PG, Zangrandi A, Cristinelli L, Biasucci G* - Sindrome di Schoenlein Henoch con espressività nefrosica

149 *Pitea M, Colombo I, Bonfanti R, Odoni M, Sgaramella P* - Ipomobilità del capo: non solo un segno di meningismo

151 *Pitea M, Russo G, Mora S, Chiumello G* - Iperplasia surrenalica congenita: metabolismo osseo, composizione corporea e rischio metabolico in età pediatrica

153 *Sabbi T, Palombo M* - Il ruolo dei probiotici durante la triplice terapia anti-Helicobacter pilori in età pediatrica

Mattioli 1885

SpA - Via Coduro 1/b
Fidenza (PR)
Tel. 0524 84547
Fax 0524 84751

edit@mattioli1885.com
www.mattioli1885.com

EDITING MANAGER
Anna Scotti

EDITING
Valeria Ceci, Natalie Cerioli
Cecilia Mutti

MARKETING E PUBBLICITÀ
Massimo Enrico Radaelli
Direttore Marketing e Sviluppo
Luca Ranzato
Marketing Manager
Simone Agnello
ECM - Formazione Continua
Martine Brusini
Segreteria Marketing

XVIII Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

UN'INFANZIA DA DIFENDERE: IL RUOLO DEL PEDIATRA

Con il patrocinio del Ministero della Salute

28-31 Ottobre 2006 - Hotel President - Lecce

PROGRAMMA

SABATO 28 OTTOBRE

14.30 TAVOLA ROTONDA - SALA CONFERENZE
L'ACCRESCIMENTO
Presidente: *Sergio Bernasconi (Parma)*
Moderatori: *Leopoldo Ruggiero (Lecce), Giovanna Weber (Milano)*
- I nuovi percentili italiani *Antonio Balsamo (Bologna), Alessandro Cicognani (Bologna)*
- Nuovi approcci in campo genetico *Gianni Bona (Novara)*
- Risultati a lungo termine della terapia con GH *Luciano Cavallo (Bari)*

14.30 TAVOLA ROTONDA - SALA RUDIAE
L'ALIMENTAZIONE COME PREVENZIONE
Presidente: *Enrica Riva (Milano)*
Moderatori: *Giuseppe Banderali (Milano), Ruggiero Piazzolla (Bari)*
- Quando l'alimentazione è solo lattea: i latti formulati *Giacomo Biasucci (Piacenza)*
- Il divezzamento *Cino Galluzzo (Como)*
- Alimentazione e allergie *Enza D'Auria (Milano)*
- Come la mamma vive il rapporto con la nutrizione *Rosanna Moretto (Milano)*

16.00 TAVOLA ROTONDA - SALA CONFERENZE
ALLERGOLOGIA E BRONCOPNEUMOLOGIA
Presidente: *Lucio Armenio (Bari)*
Moderatori: *Mario Marranzini (Taranto), Leandra Silvestro (Torino)*
- La corretta diagnostica allergologica *Giovanni Cavagni (Roma)*
- I nuovi antistaminici: ruolo preventivo? *Gian Luigi Marseglia (Pavia)*
- L'immunoterapia specifica dell'asma *Alessandro Fiocchi (Milano)*
- Dal Wheezing all'asma: ipotesi di prevenzione *Angelo F. Capristo (Napoli)*

16.00 TAVOLA ROTONDA - SALA RUDIAE
LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI
Presidente: *Teresa De Toni (Genova)*
Moderatori: *Lorenzo Mariniello (Caserta), Elisabetta Quaranta (Brindisi)*
- Il ruolo degli immunomodulanti *Domenico De Mattia (Bari)*
- Il ruolo dei fitoterapici *Vito L. Miniello (Bari)*
- Il ruolo degli antibiotici *Samantha Bosis (Milano)*

17.30 INTRODUZIONE *Giuseppe Mele (Lecce)*

SALUTO DELLE AUTORITÀ

18.00 LETTURE MAGISTRALI
Presidenti: *Giuseppe Di Mauro (Caserta), Pasquale Di Pietro (Genova)*
Moderatori: *Sergio Bernasconi (Parma), Teresa De Toni (Genova)*
- Un' infanzia da difendere: il ruolo del pediatra *Armido Rubino (Napoli)*
- Le basi nutrizionali della prevenzione: quali livelli di intervento? *Marcello Giovannini (Milano)*

CENA DI BENVENUTO

DOMENICA 29 OTTOBRE

09.00 AGGIORNAMENTO IN TEMA DI...
Presidente: *Massimo Pettoello Mantovani (Foggia)*
Moderatori: *Vito Accogli (Lecce), Silvio Pozzi (Lecce)*
- Problematiche di ortognatodonzia del bambino
  Giampietro Farronato (Milano)
- Profilassi della carie dentale
  Romeo Metrangolo (Lecce)
- Cute del bambino e raggi ultravioletti
  Ernesto Bonifazi (Bari)
- Tempo dello sviluppo puberale nelle bambine…
  • Italiane *Gianni Russo (Milano)*
  • Immigrate *Raffaele Virdis (Parma)*
- Attualità nella terapia dell'enuresi
  Gabriella Aceto (Bari)

10.30 DISCUSSIONE

11.00 ATTIVITÀ FORMATIVE DELLA SIPPS
Presidenti: *Armido Rubino (Napoli),*
Giuseppe Di Mauro (Caserta)
Moderatori: *Luigi Nigri (Bari),*
Paola Sgaramella (Milano)
- La tutela dello sport Francesco Tancredi (Napoli)
- Strumenti di educazione sanitaria:
  • per i genitori Leonello Venturelli (Bergamo)
  • per gli educatori Nico Maria Sciolla (Torino)

SIPPSaggiorna:
- L'alimentazione come prevenzione:
  Sipps-SinupeAggiorna *Giuseppe Banderali (Milano)*
- I bambini in ospedale *Sergio Bernasconi (Parma)*
- Crescere in Salute e Sicurezza
  Leonello Venturelli (Bergamo)
- L'endocrinologia e l'adolescentologia per il pediatra
  Teresa De Toni (Genova)
- La rivista, le news ed il sito
  Guido Brusoni (La Spezia)
- Informabimbi *Giuseppe Banderali (Milano)*
- Salviamo i bambini… I bambini salveranno il mondo
  Paola Sgaramella (Milano), Mirella Strambi (Siena), Teresa De Toni (Genova)
- I vademecum di aggiornamento per il pediatra
  Leonello Venturelli (Bergamo)
- La ricerca *Sergio Bernasconi (Parma)*
- L'Europa ed il Mediterraneo
  Nico Maria Sciolla (Torino)
- Percorsi diagnostico-terapeutici per il pediatra
  Franco Panizon (Trieste), Mauro Pocecco (Cesena)
- Al ristorante Arcobaleno
  Giacomo Biasucci (Piacenza)
- Il dialogo tra le società scientifiche
  Gianni Bona (Novara), Paolo Giliberti (Napoli), Enrica Riva (Milano), Antonio Vitale (Napoli)

13.15 DISCUSSIONE

13.30 COLAZIONE DI LAVORO

14.30 COME PREVENIRE L'OBESITÀ
Presidente: *Giuseppe Saggese (Pisa)*
Moderatori: *Luciano Cavallo (Bari), Alessandro Tronci (Lecce)*
- Cosa ci insegna l'epidemiologia
  Lorenzo De Giovanni (Lecce)
- Il ruolo del pediatra Lorenzo Mariniello (Caserta)

15.30 DISCUSSIONE

16.00 COME DIFENDERSI DALL'ECCESSIVA DOMANDA SANITARIA
Presidenti: *Giuseppe Mele (Lecce), Angela Ruggiero (Aversa - CE)*
Moderatori: *Pasquale Gentile (Taranto), Luciano Ragno (Roma), Gian Paolo Salvioli (Bologna), Mirella Strambi (Siena)*
- Esami *Alberto Flores D'Arcais (Milano)*
- Farmaci *Alfredo Guarino (Napoli)*
- Consulenza specialistica *Nico Maria Sciolla (Torino)*

18.00 DISCUSSIONE

18.30 ASSEMBLEA DEI SOCI

LUNEDÌ 30 OTTOBRE

08.30 COMUNICAZIONI ORALI (I SESSIONE)
Moderatori: *Luigi Nigri (Bari), Giovanna Weber (Milano)*

09.30 PROBLEMATICHE SOCIALI
Presidente: *Franco Panizon (Trieste)*
Moderatori: *Teresa Cazzato (Taranto), Vito Console (Milano)*
La SIPPS si interroga (sessione interattiva)
- Che cosa sappiamo e che cosa vorremmo sapere sulla psicopatologia dell'infanzia
  Teresa De Toni (Genova), Michele Zappella (Siena)
- Le nuove droghe e l'alcoolismo

Icro Maremmani (Lucca)
- Il lavoro minorile: l'Organizzazione Internazionale del Lavoro e l'importanza dell'impegno sociale *Maria Gabriella Lay (Ginevra - Svizzera), Adriana Margiotta (Lecce)*

12.00 DISCUSSIONE

13.00 COLAZIONE DI LAVORO

14.30 COME DIFENDERE IL BAMBINO CON LE VACCINAZIONI: NOVITÀ IN TEMA DI VACCINI E VACCINAZIONI
Presidente: *Marcello Giovannini (Milano)*
Moderatori: *Giampietro Chiamenti (Verona), Gian Vincenzo Zuccotti (Milano)*
- Le influenze *Raffaele Arigliani (Benevento)*
- La varicella *Giovanni Vitali Rosati (Firenze)*
- La patologia pneumococcica *Giorgio Bartolozzi (Firenze)*
- Le bronchioliti *Gian Vincenzo Zuccotti (Milano)*
- Le infezioni da rotavirus:
  • epidemiologia *Alfredo Guarino (Napoli)*
  • il vaccino *Giovanni Gabutti (Genova)*
  • le strategie vaccinali *Giovanni Vitali Rosati (Firenze)*
- Le infezioni da papilloma *Filippo Salvini (Milano)*

18.30 DISCUSSIONE

CENA DI GALA

MARTEDÌ 31 OTTOBRE

08.30 COMUNICAZIONI ORALI (II SESSIONE)
Moderatori: *Maria Rosaria Filograna (Lecce), Mirella Strambi (Siena)*

09.30 SALA CONFERENZE
ACQUA, FONTE DI SALUTE
Presidente: *Giuseppe Mele (Lecce)*
Moderatori: *Vincenzo Del Vicario (Foggia), Ruggiero Francavilla (Bari)*
- Le acque minerali nell'alimentazione del bambino sano e malato *Amilcare Rottoli (Milano)*
- Il bambino disidratato: cause e rimedi *Luigi Maiuri (Foggia)*

10.30 DISCUSSIONE

11.00
- Gli sport acquatici: rischi e benefici *Francesco Tancredi (Napoli)*
- I bambini alle terme e l'uso inalatorio delle acque termali *Guido Brusoni (La Spezia)*

12.00 DISCUSSIONE

…in parallelo

09.30 SALA RUDIAE
CRESCERE IN SALUTE E SICUREZZA
Presidente: *Massimo Pettoello Mantovani (Foggia)*
Moderatori: *Maria Sofia Mondelli (Taranto), Mirella Strambi (Siena)*
- Il self-help infettivologico in pediatria *Lorenzo Mariniello (Caserta)*
- La qualità nutrizionale dell'olio di oliva quale alimento preventivo nell'infanzia *Giuseppe Caramia (Ancona)*
- La fitoterapia in pediatria *Maurizio Sberna (Viterbo)*
- La prevenzione degli incidenti in età pediatrica *Francesco Pastore (Martina Franca - TA)*

12.00 DISCUSSIONE

12.30 CHIUSURA DEI LAVORI

XVIII Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

UN'INFANZIA DA DIFENDERE: IL RUOLO DEL PEDIATRA

Con il patrocinio del Ministero della Salute

28 - 31 Ottobre 2006
Hotel President - Lecce

Benvenuti a Lecce!

G. Di Mauro

Si, cari colleghi ed amici, benvenuti a Lecce per partecipare a questo XVIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale.

Come sapete, c'è ***un'infanzia da difendere*** ed il nostro ruolo di pediatri è da riscrivere giorno dopo giorno. Quale migliore occasione, quindi, di un incontro cordiale, immediato, spontaneo e disinteressato, quale quello delle giornate leccesi?

Dal 28 al 31 Ottobre, infatti, centinaia di voi avranno la possibilità di confrontarsi apertamente su tutta una serie di problematiche che quotidianamente investono le nostre responsabilità di medici, di tutori, di garanti della salute infantile.

Oltre 90 relatori, raccolti tra le massime autorità scientifiche della materia, saranno a disposizione di tutti per organizzare dibattiti, suggerire comportamenti, orientare nella giusta direzione la nostra disponibilità allo studio ed all'assistenza specifica.

Le più importanti tematiche della medicina preventiva saranno oggetto attento di riflessioni guidate ed interattive. Si cercherà di sviluppare, e possibilmente definire, tutto quello che c'è di nuovo e di realizzabile, nel più corretto rispetto metodologico.

Mediante incontri-dibattiti, lezioni frontali, tavole rotonde, interventi diretti e discussioni plenarie, si affronteranno argomenti diversi, talvolta ampi e di frequente riscontro, talvolta invece meno comuni ma altrettanto importanti perché fonte di ansia morale e di notevole impegno professionale.

L'accrescimento, l'alimentazione, le allergie e le infezioni respiratorie costituiranno l'oggetto della prima giornata dei lavori; tutti argomenti, affrontati in maniera chiara e completa, che saranno presentati in modo tale che si possa giungere a definire dei punti fermi sulla migliore gestione possibile, ambulatoriale od ospedaliera, dei piccoli pazienti.

Il secondo giorno di congresso sarà dedicato ad argomenti di aggiornamento clinico, diagnostico e terapeutico, affrontando importanti temi di medicina preventiva quali ad esempio l'esposizione cutanea ai raggi UV, la carie dentaria, lo sviluppo puberale, l'obesità, la pratica sportiva. Non si mancherà, inoltre, di affrontare gli argomenti legati ai nuovi problemi sanitari del terzo millennio, quali quelli dell'immigrazione, della tutela dell'ammalato, del difetto di metodo nell'utilizzo dei servizi da parte dell'utenza.

Nel terzo giorno verrà sviluppato maggiormente l'aspetto sociale della nostra professione, con le difficili frontiere dell'assistenza a specifiche patologie non solo mediche ma anche sociali, quali l'uso di droghe e di alcool e il riconoscimento precoce dei segni minimi di impegno psicopatologico. Il classico argomento della prevenzione delle malattie infettive, mediante l'immunizzazione vaccinale, costituirà un cardine ulteriore della stessa giornata.

Nel quarto ed ultimo giorno si è voluto dare spazio ad un argomento antico e moderno al tempo stesso, ovvero all'uso dell'acqua, opportuno e sano, in termini di idratazione, utilizzo terapeutico, opportunità sportive, in modo da concludere i presupposti di tutta la manifestazione scientifica mediante la promozione della crescita in salute e sicurezza dei bambini italiani, che costituisce il fondamento essenziale di tutta la nostra attività di soci SIPPS.

A nome del Direttivo nazionale della SIPPS, e soprattutto mio personale, vi rinnovo il benvenuto a questo vostro impegno partecipativo al Congresso di Lecce, sicuro di ricevere il vostro gradimento per gli sforzi organizzativi sostenuti.

Un ringraziamento particolare va all'amico Pino Mele, co-Presidente dell'evento, per la sua fattiva e concreta collaborazione.

Infine un plauso alla signora Pamela Massimi dell'Idea Congress, Segreteria Organizzativa, alla signora Anna Scotti della Mattioli1885, casa Editrice degli Atti e della Rivista, e alla Signora Antonella De Vito, della Segreteria Nazionale FIMP, per l'ottimo lavoro di squadra per la felice riuscita del Congresso.

Relazioni

I nuovi percentili italiani

A. Cicognani, A. Balsamo

Università di Bologna

Dopo la prima pubblicazione da parte di Cacciari e coll. sponsorizzata dalla SIEDP delle carte di crescita italiane dai 6 ai 20 anni per altezza, peso e body mass index (BMI), sono state pubblicate nel numero di luglio di J. Endocrinol. Invest (29: 581-593, 2006) quelle dai 2 ai 20 anni. Anche in questo caso la SIEP ha sponsorizzato il lavoro che costituisce il frutto della collaborazione tra le diverse regioni italiane e che si è basato sulla valutazione di un campione di circa 70.000 soggetti dalla scuola materna a quella primaria e secondaria. La distribuzione del campione per sesso, età ed area geografica è pressocchè sovrapponibile a quella della popolazione scolastica italiana dell'ultima decade del secolo scorso. Considerando che tuttora persistono, seppure attenuate, delle differenze auxologiche tra la popolazione pediatrica del Nord e quella del Sud Italia, le grafiche sono presentate sia come media italiana che come carte dell'Italia Centro-Nord che dell'Italia Insulare e del Sud.

In campo internazionale sono disponibili varie carte che fanno riferimento a paesi diversi e sono state elaborate in periodi più o meno antecedenti. Tra queste le più utilizzate in campo nazionale sono state quelle di Tanner-Whitehouse costruite nel 1968 e pubblicate nel 1976. Il confronto tra queste carte di crescita e quelle recentemente pubblicate da Cacciari et al. dimostra la inadeguatezza delle prime per la nostra popolazione. Le carte di Tanner infatti se applicate alla popolazione italiana non consentono l'individuazione del 70-90% dei soggetti "short", con altezza cioè inferiore al terzo centile, tra i 6 e gli 8 anni e del 50-70% tra i 9 e gli 11 anni. È d'altro canto ormai stabilito che le carte di Tanner sono superate tanto che nello stesso Regno Unito non vengono consigliate e sono state elaborate nuove carte (UK 90). Il confronto tra queste ultime e quelle attuali di Cacciari et al evidenziano scarsissime differenze nell'altezza. La stessa considerazione deriva dal confronto con le recenti carte statunitensi (2000 CDC). Il comportamento del peso mostra delle differenze per la popolazione italiana che è più robusta in prepubertà, ma sovrapponibile a quella americana ed inglese a fine pubertà (i giovani USA peraltro hanno un 97° più elevato degli italiani). Queste differenze derivano dai diversi costumi alimentari e di stile di vita ma anche dal diverso tempo della maturazione sessuale.

Un inconveniente delle nuove carte di Cacciari è quello di essere cross-sectional e non longitudinali, ma questo è un inconveniente presente anche per le recenti carte UK 90 e 2000 CDC.

Nell'intento di rendere l'utilizzo di queste nuove grafiche più agevole nell'interpretazione della nota AIFA 39 che prevede la valutazione dell'altezza in SDS sono state tracciate la curve delle – 2 SD e delle – 3 SD che rappresentano parametri di riferimento precisi per la valutazione dei deficit accrescitivi. Sulle grafiche del BMI sono stati inoltre tracciati i centili che passano attraverso i 25 Kg/mq (sovrappeso) e 30 Kg/mq (obesità) a 18 anni di età in accordo al criterio di Cole et al. secondo i suggerimenti della International Obesità Task Force del 1999. Le nuove carte di crescita SIEDP intendono mettere a disposizione dei pediatri uno strumento che eviti l'utilizzo di carte già datate o che fanno riferimento a popolazioni diverse dalla nostra e pertanto non adeguate per monitorare con correttezza la crescita dei bambini italiani.

L'accrescimento: nuovi approcci in campo genetico

G. Bona

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche,
Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara.

La recente scoperta di fattori genetici in grado di guidare lo sviluppo della ghiandola ipofisaria ha aperto nuovi orizzonti nella diagnosi dei disturbi dell'accrescimento legati al deficit di GH e di altri ormoni ipofisari. Si definiscono deficit combinati di ormoni ipofisari quei disordini che comprendono un difetto di produzione di GH associato ad uno o più degli altri cinque ormoni secreti dall'ipofisi anteriore (TSH, PRL, ACTH, LH, FSH). Per lungo tempo ci si è chiesti come potesse la mutazione di un singolo gene causare un difetto di diversi ormoni che sono ampiamente dispersi su tutto il genoma. Notevoli progressi sono stati compiuti nello studio dei meccanismi molecolari alla base dei deficit combinati grazie alla scoperta dei fattori trascrizionali che dirigono lo sviluppo embriogenetico dell'ipofisi anteriore.

La formazione della ghiandola ipofisaria richiede il coordinamento di un complesso processo di differenziazione cellulare e strutturale. La formazione e la successiva differenziazione della tasca di Rathke in adenoipofisi sono regolate dall'azione combinata di specifici attivatori trascrizionali: Hesx1/Rpx, Pitx1, Pitx2, Lhx3/LIM3/P-Lim, Lhx4, Prop-1, Pit-1. Lo studio di questi fattori è in rapida evoluzione ed alcuni di essi sono stati dimostrati sia nell'animale che nell'uomo come responsabili di CPHD.

Scoperto nel 1988 Pit-1 (pituitary-specific transcription factor 1) è stato il primo fattore identificato come causa di CPHD. È un fattore di trascrizione specifico per l'ipofisi, che gioca un ruolo essenziale nello sviluppo delle cellule somatotrope, lattotrope e tireotrope dell'ipofisi anteriore e attiva l'espressione dei geni che codificano per GH, PRL e per la subunità, del TSH. Diversi tipi di mutazioni a carico di Pit-1 sono note come responsabili di un fenotipo CPHD caratterizzato da assenza di GH, PRL, TSH. L'identificazione di pazienti con deficit combinato di GH, PRL, e TSH senza alterazioni molecolari a carico di Pit-1, ha indotto recentemente diversi autori a studiare il ruolo causale di mutazioni nell'ambito di Prop-1.

Mutazioni di PROP-1 sono infatti responsabili di un fenotipo CPHD caratterizzato da assenza o bassi livelli di GH, PRL, TSH, LH, FSH. Recentemente sono stati descritti pazienti che hanno sviluppato anche un deficit progressivo di ACTH a esordio tardivo. Le mutazioni di PROP-1 sono una causa più comune di CPHD rispetto a quelle di Pit-1. Negli ultimi 4 anni sono state riconosciute almeno 10 mutazioni diverse nell'uomo. Il fenotipo clinico è molto variabile, soprattutto in relazione alla gravità dei sintomi e all'età d'esordio dei diversi difetti ormonali. Generalmente il primo ormone deficitario è il GH. Molto raramente il CPHD può esordire con un deficit di TSH. Il sintomo d'esordio è comunque quasi sempre rappresentato da un difetto di crescita staturale. Non esiste una perfetta correlazione genotipo-fenotipo: il fenotipo varia non solo fra differenti mutazioni ma anche fra pazienti che presentano la stessa mutazione nella stessa famiglia.

Altri tre geni sono stati recentemente chiamati in causa nella patogenesi dei deficit combinati di ormoni ipofisari: HESX-1, LHX-3 e LHX4. Mutazioni inattivanti di HESX-1 producono un complesso fenotipo che ricorda quello della displasia setto-ottica; LHX-3 è invece associato a CPHD e rigidità spinale cervicale. Sino ad ora è stata identificata una sola mutazione a carico del gene Lhx4 nell'uomo a trsmissione autosomica dominante responsabile di un quadro di CPHD con deficit di GH,TSH, ACTH associato ad anomalie strutturali dell'ipofisi e del cervelletto.

In conclusione si può affermare che i pazienti che presentano un ritardo di crescita da deficit di GH associato ad altri difetti di secrezione di ormoni ipofisari, necessitano di una valutazione genetico-molecolare, allo scopo di identificare eventuali mutazioni responsabili di deficit endocrini talora non ancora clinicamente manifesti.

Risultati a lungo termine della terapia con GH

L. Cavallo

Direttore Clinica Pediatrica "B. Trambusti"
Università di Bari

La possibilità di ottenere quantità illimitate di ormone della crescita (recGH) ha permesso l'utilizzazione di questo farmaco in situazioni differenti rispetto al deficit classico dell'ormone (GHD), con risultati caratterizzati da una ampia variabilità non solo in rapporto al tipo di patologia, ma anche inter-individuale nell'ambito della stessa patologia, variabilità molto più marcata rispetto a quella comunque esistente tra i pazienti GHD.

Attualmente il recGH è prescrivibile a carico del SSN, oltre che nel GHD, nella sindrome di Turner, nell'insufficienza renale cronica (IRC) e nella Sindrome di Willi-Prader, mentre il trattamento nei bambini di bassa statura con ritardo di crescita intrauterina (IUGR) è autorizzato, ma non a carico del SSN.

Tuttavia, pur ottimizzando, per quanto possibile in base alle attuali conoscenze, i protocolli di terapia, l'altezza finale media dei soggetti trattati non corrisponde al valore medio dell'altezza bersaglio geneticamente determinata (TH) con un deficit, rispetto a questa, variabile in base alle differenti patologie trattate e, nell'ambito della stesa patologia, alla tipologia delle casistiche dei vari autori.

Benché i migliori risultati si ottengano nei pazienti con GHD, anche in questa patologia la altezza finale presenta un deficit medio che varia significativamente nei differenti studi, anche recenti (da -3.0 a –0.3 SDS), senza differenze legate al sesso e senza differenze significative negli ultimi 20 anni, a dimostrazione che l'ottimizzazione della terapia non ha permesso comunque di pervenire ad un risultato completamente soddisfacente. Le differenze dei risultati ottenuti nelle differenti, pur a volte ampie casistiche, sono imputabili verosimilmente a fattori diagnostici (difficoltà di identificare i veri deficit di GH non organici, essendovi un continuum tra assenza completa e normale secrezione dell'ormone con conseguente identificazioni di limiti arbitrari tra soggetti normo secretori e carenti di GH), all'etiologia del deficit di GH (forme idiopatiche od organiche, con o senza residua secrezione di GH, isolate o associate a deficit di altre tropine ipofisarie), a fattori terapeutici (età di inizio e durata della terapia, età di comparsa dello sviluppo puberale, dose somministrata durante la pubertà, modalità di somministrazione, "compliance"). Anche se i dati disponibili non sono omogenei, la altezza finale sembra essere correlata positivamente con l'altezza alla diagnosi, la durata della terapia e la TH ed inversamente con l'età dell'inizio della terapia, mentre non sembrano esservi differenze significative tra forme isolate e multiple e tra forme idiopatiche ed organiche. Il blocco o rallentamento dello sviluppo puberale spontaneo con LHRH analogo così come l'aumento (raddoppio) della dose di recGH durante la pubertà (approvato dalla FDA nel 2000) non sembrano determinare un guadagno particolarmente significativo della altezza finale.

In conclusione, in base alle attuali conoscenze, il trattamento ottimale, al fine di pervenire alla migliore altezza finale, prevede l'inizio il più precoce possibile della terapia, che deve essere somministrata ogni sera s.c. alla dose di 0,033 mg/Kg/die. L'aumento della dose in pubertà o il blocco di questa deve essere riservato a singoli pazienti accuratamente selezionati o deve essere effettuato nell'ambito di protocolli di studio.

Nella sindrome di Turner la terapia con recGH è certamente efficace nel migliorare l'altezza finale, tuttavia vi è una notevole variabilità dell'entità di tale miglioramento inter-individuale e tra le varie casistiche, concordi nel rilievo dell'impossibilità di pervenire ad una altezza finale normale. L'incremento staturale medio dell'altezza finale nei soggetti trattati con GH varia, nella maggior parte dei lavori, da 4 ad 8 cm (Figura 1).

L'efficacia della terapia non sembra dipendere dalle caratteristiche cromosomiche (45,X0, mosaicismo o presenza di X anomalo), tuttavia è stato recentemente ipotizzato che vi sia un effetto di "imprinting" alla risposta del GH X-linked, anche se non è stato identificato il/i gene/i candidato/i (i soggetti non mosaici con la X di origine materna

Figura 1 - Altezza finale nella S di Turner

presenterebbero una migliore crescita spontanea ed una maggiore risposta alla terapia con GH, oltre che una migliore crescita spontanea, rispetto a quelli con la X di origine paterna) e/o che la presenza di variazioni della struttura proteica del GH recettore dovute alla delezione dell'esone 3 del gene che codifica per tale recettore (d3-GHR) determini una migliore risposta, almeno durante il 1° anno di terapia (senza differenza nella crescita spontanea). L'altezza media dei genitori, l'età precoce di inizio della terapia con recGH e la sua dose sono stati identificati come i principali fattori nel determinismo del guadagno in altezza definitiva di questi soggetti nella maggior parte degli studi, anche se tali dati non sono unanimemente confermati. Anche la terapia estrogenica ha un importante effetto sulla crescita in corso di terapia con recGH; in particolare per ottenere i migliori risultati in termini di altezza definitiva, questa deve essere iniziata dopo i 14 anni per os (estrogeni coniugati) o più precocemente (12 anni) purché si usino basse dosi i.m. (0.2 mg/mese) o sottocute (estrogeni non coniugati) che non inibirebbero la secrezione di IGF-I. Nell'insufficienza cronica renale la terapia con recGH è costantemente descritta efficace nel determinare la crescita di recupero esclusivamente nel 1° anno o 1° biennio, mentre successivamente vi è solo una normalizzazione della velocità di crescita. Sono necessari almeno 6 anni di terapia per pervenire ad una altezza normale per la TH. Per ottenere tali risultati, comunque, la terapia deve essere iniziata solo se persiste una bassa velocità di crescita staturale dopo aver normalizzato i parametri metabolici (carenze energetiche e proteiche, ipotiroidismo, acidosi, diselettrolitemia, iperparatiroidismo secondario) che devono persistere normali durante il trattamento con recGH. Tenuto conto che manca una prolungata crescita di recupero, la terapia deve essere iniziata appena compare il deficit staturale e, comunque possibilmente prima che inizi lo sviluppo puberale, e prima che si realizzi una grave compromissione renale. Benché i risultati degli studi siano relativamente disomogenei, i dati disponibili al momento permettono di concludere che l'efficacia presenta notevole variabilità individuale, è caratterizzata da una crescita di recupero di breve durata, si realizza quasi esclusivamente nei soggetti prepuberi in cui sia stata realizzata una normalizzazione dei parametri metabolici, è maggiore nei pazienti in terapia conservativa, minore in quelli sottoposti a trapianto ed ancora minore in quelli in dialisi. La dose consigliata è di 0.05 mg/die (circa il 50% in più rispetto ai GHD) poiché in questi pazienti si realizzano una serie di alterazioni dell'asse GH-IGFI-IGFBPs che determina una GH-resistenza con riduzione della frazione libera dell'IGF-I (Figura 2). Questa dose, relativamente elevata, non sembra determinare effetti collaterali sulla funzionalità renale residua o sul metabolismo calcio-fosforo o sul rischio di rigetto nei pazienti trapiantati, né di tipo extrarenale ad eccezione di un iperinsulinismo. In corso di terapia con recGH è necessario monitorare i livelli di IGF-I (non devono superare +2DS rispetto al valore medio per sesso ed età per il rischio oncogeno dell'IGF-I), la funzione tiroidea (rischio di slatentizzare una situazione di ipotiroidismo), tolleranza glidica e funzione ,-pancreatica, livelli di PTH-Ca-P (possibile necessità di incrementare la dose giornaliera di 1-· calcidiolo, specie durante la pubertà, per comparsa di iperparatiroidismo).

Attualmente non esistono dati ottenuti in studi realizzati in ampie casistiche sulla altezza finale nella sindrome di Willi-Prader a seguito del trattamento con recGH; nell'unico lavoro disponibile, 3 su 11 pazienti (durata della terapia da 1 a 5 anni) non avevano mostrato alcun miglioramento dell'altezza finale dopo terapia con recGH, mentre vi sarebbe

un incremento medio, rispetto ai controlli non trattati, di circa 10 cm nei maschi e di circa 6.5 cm nelle femmine. E' evidente la eterogeneità inter-individuale del risultato e la necessità di conferma in casistiche molto più numerose ed omogenee. Studi effettuati in relativamente ampie casistiche, pur non valutando la altezza finale, dimostrano un incremento staturale (o almeno escludono un ulteriore perdita in altezza), una riduzione dell'indice di massa corporeo (o almeno escludono un ulteriore aumento) ed un aumento della massa muscolare. Tenuto conto dell'elevato rischio di diabete tipo 2 di questi pazienti è particolarmente importante la periodica valutazione della tolleranza glicidica in corso di recGH terapia, specie in caso di rapido incremento ponderale. Al momento sono stati descritti circa 20 casi di morte improvvisa per cause varie in pazienti con sindrome di Willi-Prader in corso di recGH-terapia, tuttavia non sembra che la terapia con recGH modifichi il rischio di morte improvvisa o di morbilità polmonare (la causa più frequentemente descritta di morte improvvisa).

In conclusione la terapia con recGH determina, nelle patologie con normale produzione dell'ormone, un incremento medio dell'altezza finale di 5-7 cm, con notevole variabilità inter-individuale della risposta. Al fine di identificare i soggetti che potrebbero significativamente incrementare la altezza definitiva sarebbe utile la personalizzazione della terapia (valutazione dell'utilità nel singolo soggetto, anche in relazione alle aspettative del singolo paziente, dose, etc), attualmente non realizzabile per scarsa conoscenza degli elementi di valutazione.

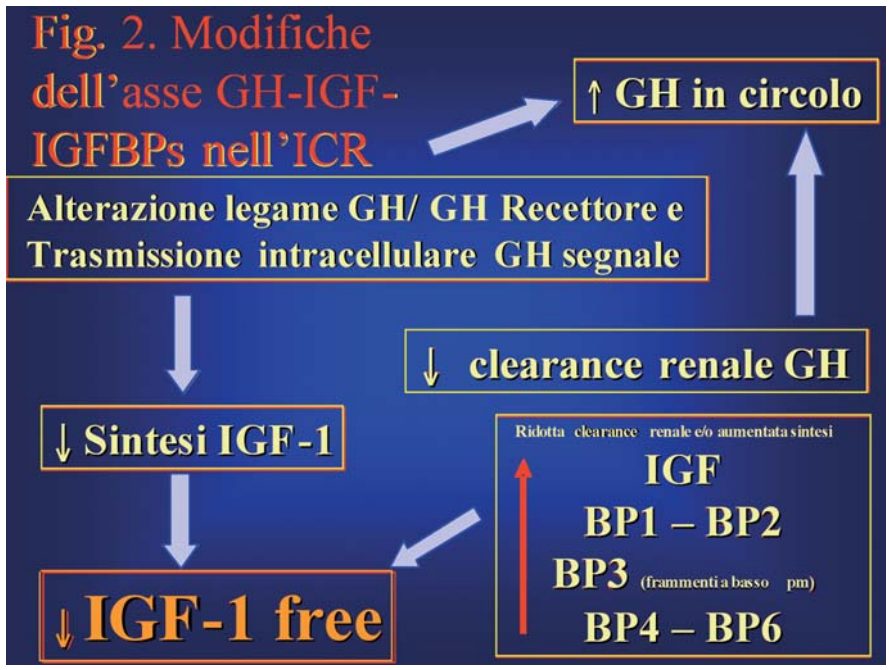


Figura 2 - Modifiche dell'asse GH-IGF-IGFBPs nell'ICR

Bibliografia

1. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. J Clin Endocrinol Metab 91:2047-54; 2006.
2. Maghnie M, Ambrosini L, Cappa M et al. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies. J Clin Endocrinol Metab 91:2900-5; 2006.
3. Reiter EO, Lindberg A, Ranke MB et al. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. Horm Res 60(S1)68-73, 2003.
4. Bocca G, Bruin N, Delemarre-van de Waal HA. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy in children with isolated growth hormone deficiency: final height benefit from postponing puberty? J Pediatr Endocrinol Metab 18:535-9, 2005.
5. Ranke MB, Lindberg A, Martin DD et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. J Clin Endocrinol Metab 88:4748-53, 2003.
6. Hamelin CE, Anglin G, Quigley CA, Deal CL. Genomic imprinting in Turner syndrome: effects on response to growth hormone and on risk of sensorineural hearing loss. J Clin Endocrinol Metab 91: 3002-10, 2006.
7. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age. J Clin Endocrinol Metab 91: 659-64, 2006.
8. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S et al. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. J Clin Endocrinol Metab 88:4168-74, 2003.
9. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Tarani L, Calcaterra V, Larizza D. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. J Endocrinol Invest 28:350-6, 2005.
10. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 90:5197-204, 2005.
11. Davenport ML. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with

Turner syndrome. Growth Horm IGF Res 16 (S A):S91-7, 2006.
12. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, Root AW. Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 90:6424-30, 2005.
13. Crompton CH. Long-term recombinant human growth hormone use in Australian children with renal disease. Nephrology 9:325-30, 2004
14. Kari JA, Rees L. Growth hormone for children with chronic renal failure and on dialysis. Pediatr Nephrol 20:618-21; 2005.
15. Mahn JD, Warady BA; the Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. Pediatr Nephrol 21:917-30, 2006.
16. Panczyk-Tomaszewska M, Ziolkowska H, Debinski A, Sieniawska M. Vitamin D metabolite requirements in dialysed children receiving recombinant human growth hormone. Nephrol Dial Transplant 15:375-8, 2000.
17. Picca S, Cappa M, Martinez C et al. Parathyroid hormone levels in pubertal uremic adolescents treated with growth hormone. Pediatr Nephrol 19:71-6, 2004.
18. Obata K, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Sakuta R. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. J Ped Endocrinol Metab 16:155-162, 2003.
19. Nagai T, Obata K, Tonoki H et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. Am J Med Genet A 136:45-8, 2005.
20. Lee PDK. Growth hormone and mortalità in Prader-Willi sindrome. GGH 22:17-23, 2006.
21. Hindmarsh PC, Dattani MT. Use of growth hormone in children. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:260-8, 2006.

Come la mamma vive il rapporto con la nutrizione

R. Moretto

Pediatra di famiglia
Legnano

L'alimentazione nei primi anni di vita riveste un ruolo fondamentale per garantire un adeguato accrescimento e una condizione di buona salute nell'età adulta. Numerosi studi infatti documentano le conseguenze negative a lungo termine di errate abitudini alimentari acquisite nell'infanzia.

I comportamenti alimentari del bambino sono influenzati dal modello culturale del suo contesto familiare, dallo stile di vita, dalle abitudini alimentari ma in particolare dal personale rapporto della mamma con il cibo e da come vive il suo ruolo di "nutrice".

L'alimentazione rappresenta un momento importante nella comunicazione mamma-bambino soprattutto nel primo anno di vita dove il cibo può assumere una valenza simbolica: non un semplice nutrimento ma un vero e proprio veicolo d'amore. In quest'ottica un bambino che rifiuta il cibo ferisce profondamente la sua mamma che vive questo rifiuto come la svalorizzazione di sé e delle cure. Questi comportamenti possono innescare dinamiche relazionali complesse in cui la mamma assume atteggiamenti ed opera delle scelte alimentari dettate dal bisogno inconscio di sentirsi realizzata. Non sempre queste scelte alimentari che soddisfano la relazione mamma-bambino rispondono anche agli obiettivi nutrizionali per l'età. Il bambino può così acquisire abitudini alimentari scorrette che saranno poi difficilmente modificabili nelle età successive.

Il pediatra è ovviamente consapevole di queste dinamiche e dell'importanza di sfruttare il periodo del divezzamento per intraprendere un programma di educazione nutrizionale in grado di influenzare le preferenze verso i cibi e favorire lo sviluppo di corrette abitudini alimentari. In questa linea si inseriscono le raccomandazioni per il divezzamento, i consigli per l'introduzione graduale degli alimenti e le indicazioni nutrizionali per la prevenzione delle allergie, dell'obesità e di altre patologie cardiovascolari.

Ma come la mamma vive il periodo del divezzamento?In particolare, come recepisce le raccomandazioni e come concilia l'ansia di alimentare il suo bambino con gli inviti alla prudenza e a scelte ponderate? Diverse indagini hanno fornito dati sull'incidenza del tipo di allattamento e sul tempo di introduzione dei vari alimenti nel corso del divezzamento ma poco ci è noto dell'atteggiamento e del vissuto delle mamme sui temi dell'alimentazione. A questo proposito abbiamo analizzato indagini di mercato commissionate da un'azienda di alimenti per l'infanzia. Le indagini hanno l'obiettivo di esplorare l'importanza che riveste per le mamme il tema dell'equilibrio nutrizionale nell'alimentazione infantile e come questo vissuto si traduce in atteggiamenti e scelte di alimenti e prodotti. Una prima indagine qualitativa è stata condotta su gruppi di mamme di estrazione culturale medio-alta, di Milano e Napoli, con figli tra 6 e 9 mesi e tra 10 e 14 mesi. Per queste mamme il divezzamento è una fase di passaggio che gravita intorno all'idea di crescita e di progressiva introduzione di sapori. È un periodo troppo breve per consentire l'instaurarsi di cattive abitudini alimentari comunque riconosciute responsabili di squilibri e disturbi alimentari. Il problema di fondo dello svezzamento è di "far evolvere" l'alimentazione prima di "regolarla".

Un criterio prioritario nell'alimentazione del bambino è di assicurare la varietà dei cibi, intesa soprattutto come alternanza del gusto. Le mamme sono fortemente preoccupate della monotonia dei pasti, vissuta come responsabile di inappetenza, e di non dare al bambino tutto ciò di cui ha bisogno. L'ansia è orientata alla necessità di nutrire " a sufficienza", di evitare carenze in vitamine e proteine più che di alimentare in eccesso.

Un altro criterio considerato prioritario nell'alimentazione dl bambino è la sicurezza degli alimenti e l'esigenza di controlli e di garanzie sulla provenienza del fresco.

L'obesità è riconosciuta come un problema attuale ed emergente ma è messa in discussione la sua origine e l'insorgenza precoce nei primi anni di vita. Per le mamme intervi-

state dell'area napoletana si può parlare di obesità solo a partire dall'età scolare , prima è solo un "fattore di crescita". Per altre mamme, tra l'altro le più disposte a seguire le indicazioni del pediatra, la soglia di attenzione si attiva già nei primi anni. Gli squilibri nutrizionali sono improbabili nei primi anni e finchè l'alimentazione è gestita dalla mamma. Diventa possibile con la progressiva autonomia dei gusti da parte del bambino che orienta con determinazione la sua alimentazione verso cibi non sempre corretti nutrizionalmente.

Il concetto che un eccesso di proteine nei primi anni di vita è in grado di condizionare la comparsa di obesità in età scolare, è considerato poco credibile e difficile da condividere perché le proteine "fanno bene".

La principale preoccupazione è comunque che il bambino mangi e per ottenere questo obiettivo le mamme sono disposte a trasgredire le limitazione del pediatra.

Per valutare le scelte alimentari delle mamme per i loro bambini e le abitudini alimentari è stata condotta, nel 2000, un'indagine quantitativa da parte di Eurisko, attraverso interviste a più di 3000 mamme con bambini di età compresa tra i 2 mesi e i 60 mesi compiuti. Dalla ricerca emerge, tra l'altro, che le merendine confezionate sono proposte già nel primo anno di vita anche se diventano di consumo routinario fra l'anno e i due anni e mezzo. A 4 anni il 70% dei bambini li consuma abitualmente.

Appare sempre più evidente che gli interventi da effettuare sull'ambiente per modificare in senso positivo le abitudini alimentari deve avere come obiettivo principale la mamma. Il pediatra deve orientarla e supportarla anche nel versante psicologico-affettivo perché possa operare scelte alimentari più consapevoli per il benessere del suo bambino.

Gli antiistaminici

G.L.Marseglia, E. Borali, P. Civallero, M. Grignani

Dipartimento di Scienze Pediatriche
Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Il principale campo di impiego degli anti-istaminici è rappresentato dalle malattie allergiche; l'efficacia degli anti-istaminici è tuttavia variabile nelle diverse patologie in funzione del ruolo più o meno preminente svolto dall'istamina nel determinismo dei sintomatologia clinica.

L'**istamina** è un mediatore chimico contenuto principalmente nei mastociti tessutali (presenti a livello della cute e delle mucose gastrointestinali e respiratorie), nei basofili circolanti e nei neuroni; in tali sedi viene liberata a seguito di eterogenei stimoli immunologici e non immunologici: soprattutto allergenici, ma anche flogistici, tossici, chimici, e iatrogenici. L'istamina deriva dalla decarbossilazione dell'istidina per opera di una istidina-decarbossilasi presente nel citoplasma cellulare, essa ha azione di breve durata (1-10 minuti) venendo rapidamente degradata ad acido imidazolacetico.
L'istamina svolge la sua azione legandosi a recettori specifici posti sulla membrana cellulare, con effetti diversi a seconda del sito e del tipo di recettore con cui interagisce. Si riconoscono 4 tipi di recettori definiti rispettivamente: H1, H2, H3 e H4. Esistono diversi classi di antagonisti recettoriali, i più noti ed impiegati sono sicuramente gli anti-H1.
Il recettore per l'istamina si trova in equilibrio dinamico fra due isoforme, attiva e passiva. Gli anti-H1 determinano uno sbilanciamento a favore della isoforma caratterizzata da inattività; si comportano in pratica come agonisti inversi, in grado cioè di spostare l'equilibrio del recettore dalla forma biochimicamente attiva ad una forma inattiva. In tal modo down-regolano l'espressione del fattore di trascrizione NF-kB e quindi anche la sintesi di citochine proinfiammatorie e di molecole di adesione. Gli effetti clinici degli antistaminici sono soprattutto recettore-dipendenti, per quanto essi siano in grado di esplicare la propria attività anche con meccanismi indipendenti dai recettori.

I **farmaci antistaminici** sono infatti in grado di bloccare in maniera reversibile tali recettori, almeno in parte per un'affinità strutturale con l'istamina di molti di essi, antagonizzandone in maniera specifica l'azione. Essi costituiscono pertanto un ausilio importante nel trattamento delle malattie istamino-mediate.

Antiistaminici anti-H1 di prima generazione

Sulla base della struttura chimica sono suddivisi in sei sottogruppi principali (tabella 1). Dopo somministrazione orale sono ben assorbiti dal tratto gastroenterico; si legano in circolo alle proteine plasmatiche in percentuale variabile dal 70 al 97% , per poi essere metabolizzati dal fegato ed escreti in gran parte con le urine entro 24 ore dall'assunzione. L'effetto terapeutico inizia a manifestarsi dopo 30-60 minuti, diviene massimo entro 1-3 ore e persiste solitamente per 4-6 ore. Alcuni preparati hanno invece un effetto più prolungato, con un emivita di oltre 20 ore nell'adulto, minore nel bambino, che ha un metabolismo più rapido. L'entità della risposta clinica è anche in rapporto con la quota di istamina liberata individualmente. Quando quest'ultima è elevata, la capacità di blocco competitivo recettoriale di questi antistaminici è più limitata.

Effetti indesiderati

Ricorrono in circa il 20% dei pazienti, e sono dovuti, oltre che all'interazione primaria con i recettori H1, anche alla stimolazione collaterale di altri recettori (colinergici, a-adrenergici, serotoninici), più evidente con questi antistaminici di prima generazione. Tali effetti sono diversi a seconda del composto utilizzato, pur con ampie variazioni legate a differenze di sensibilità individuale.
Gli effetti collaterali *neurologici* sono legati alla liposolubilità di tali composti, che facilita il loro passaggio attraverso la barriera emato-encefalica. L'effetto più frequente è la sedazione, soprattutto con le etanolamine e le fenotiazine; solitamente

Tabella 1 - Principali antistaminici anti-H1 di prima generazione

Classe chimica	Composti principali
Alchilamine	Bromferinamina
Clorfeniramina	
Dexclorfeniramina	
Dimetindene	
Feniramina	
Triprolidina	
Etanolamine	Carbinoxamina
Clemastina	
Difenidramina	
Doxilamina	
Etilendiamine	Tonzilamina
Tripelenamina	
Fenotiazine	Dimetotiazina
Isotependile	
Mequetazina	
Prometazina	
Piperazine	Idrossizina
Cinnarizina	
Piperidine	Azatadina
Ciproeptadina	

transitoria, essa può regredire dopo le prime settimane di trattamento, e può essere parzialmente prevenuta, per i preparati a lunga emivita, dalla somministrazione serale.
L'effetto sedativo è potenziato dalla contemporanea assunzione di alcool o di farmaci attivi sul SNC. Altri effetti segnalati più raramente sono: vertigini, tinnito, in coordinazione motoria, diplopia.
In alcuni casi in età pediatrica si può osservare un effetto paradosso, con eccitazione, irritabilità, tremori, soprattutto con le alchilamine.
Vi possono essere effetti *gastrointestinali* quali nausea, vomito, diarrea, stipsi, anoressia, secchezza delle fauci; osservabili soprattutto con le etilendiamine, possono essere in parte limitati dall'assunzione del farmaco a stomaco pieno.
Tra gli effetti *urinari* ricordiamo pollachiuria, disuria, ritenzione urinaria.
Effetti *cutanei* sono rappresentati da esantema fisso da farmaci, petecchie, fotosensibilizzazione.
In presenza di una sensibilizzazione, particolare attenzione va posta non solo nell'evitare la somministrazione del farmaco in causa, ma anche di composti ad esso correlati (per esempio aminofillina, che contiene la frazione etilendiaminica).
Si riscontra un *aumento dell'appetito* soprattutto da ciproeptadina e doxilamina.
La *tachifilassi* consiste nella riduzione, fino alla perdita dell'effetto terapeutico, dopo l'uso prolungato dello stesso preparato.
Il fenomeno è transitorio e scompare con la sospensione del farmaco per un breve periodo. Per ovviare a questo problema, è sufficiente utilizzare a rotazione, per periodi limitati, farmaci diversi.

Antiistaminici anti-H1 di seconda generazione

Di sintesi più recente, rappresentano un'evoluzione rispetto agli antistaminici di prima generazione (tabella 2).

Farmacocinetica

Dopo somministrazione orale si ha un picco plasmatico più precoce con la cetirizina (30-60 minuti), mentre più tardivo con la loratadina (60-45 minuti), la terfenadina (1-2 ore) e l'astemizolo (1-3 ore). L'emivita di eliminazione è estremamente variabile dalle 24 ore della loratadina e della cetirizina ai 18 giorni dell'astemizolo; la durata dell'effetto farmacologico presenta una spiccata variabilità, ed è ovviamente molto più lunga dell'emivita plasmatica, essendo legata al volume di distribuzione del farmaco nonché all'azione dei metaboliti che rimangono anch'essi in forma attiva per molto tempo; il legame con le proteine plasmatiche è generalmente elevato (88-98%) .
Sul piano clinico l'effetto terapeutico è prolungato. L'inibizione della risposta cutanea all'istamina (pomfo istaminico) persiste per 12-24 ore dopo una singola dose di cetirizina, loratadina, oxatomide e terfenadina. L'effetto soppressivo è massimo per la cetirizina (derivato della idrossizina, solo in minima parte metabolizzato) per la sua rapida biodisponibilità, e più prolungato per l'astemizolo, per la sua maggio-

Tabella 2 - Antistaminici anti-H1 di seconda generazione. Azelastina e Levocabastina per uso topico.

Cetirizina
Levocetirizina
Loratadina
Desloratadina
Ebastina
Chetotifene
Oxatomide
Acrivastina
Astemizolo
Terfenadina
Mizolastina
Fexofenadina
Azelastina
Levocabastina

re affinità con i recettori anti-H1 periferici, superiore a quella di tutti gli altri antistaminici.

La maggior parte degli antistaminici di seconda generazione viene metabolizzata a livello epatico ad opera del sistema citocromo P450. L'assunzione di alcuni anti-istaminici, come ad esempio la terfenadina o l'astemizolo, contemporaneamente a farmaci in grado di inibire questo sistema (es. ketoconazolo, macrolidi, ecc.) può causare un abnorme accumulo di questi agenti e dei loro metaboliti nell'organismo con conseguente rischio di insorgenza di reazioni secondarie anche gravi, soprattutto a livello cardiaco (eventi tachiaritmici, torsione di punta). E' per tale motivo che la terfenadina è stata ritirata dal commercio, ed è stata sostituita dal suo metabolita fexofenadina. Altri nuovi antistaminici come l'oxatomide, la loratadina e la cetirizina, non hanno invece tali effetti. In particolare la cetirizina viene eliminata per almeno il 60-70% attraverso la via urinaria e solo per il 10% attraversa la via epatica. L'eliminazione è prevalentemente fecale per l'astemizolo, fecale e urinaria per la loratadina e la terfenadina.

Recentemente sono state approvate in alcuni paesi due nuove molecole antistaminiche: la desloratidina (metabolita della loratadina) e la levocetirizina (enantiomero della cetirizina). Entrambe queste molecole hanno scarsi effetti sul SNC e non interferiscono con la conduzione cardiaca. Inoltre consentono un controllo dei sintomi con dosaggi di soli 5 mg (rispetto ai 10 mg della loratadina e della cetirizina) e hanno una dimostrata attività antiallergica.

La desloratadina presenta un aumento di circa 10 volte dell'affinità per il recettore H1, con maggiore stabilità del legame con esso e una affinità molto bassa per i recettori H2 e muscarinici. Oltre agli effetti antistaminici recettore-dipendenti, la desloratadina possiede anche proprietà antiallergiche che si esplicano attraverso un'azione diretta sui mediatori dell'infiammazione. E' infatti in grado di inibire in vitro la produzione di IL-4 e IL-13 dai basofili umani e di ridurre il rilascio di PGD2, leucotriene C4 e triptasi, oltre che di numerose altre chemochine a carattere proinfiammatorio, e di ridurre l'espressione di molecole di adesione (in particolare della molecola ICAM 1 e della P-selectina indotta dall'istamina).

Queste azioni interferiscono sia sulla sintesi delle IgE che dei linfociti B, modulando quindi la genesi dell'infiammazione allergica.

Non si apprezzano poi dal punto di vista clinico effetti sedativi.

Tutti gli studi di cardiotossicità hanno dimostrato un elevato profilo di sicurezza sia sui canali del potassio *in vitro* che a livello elettrocardiografico, *in vivo* sull'uomo. Le reazioni avverse documentate nei trials clinici sono praticamente sovrapponibili a quelle indotte dal placebo. Non si sono evidenziate negli studi alterazioni significative dei test di laboratorio né, come detto, variazioni elettrocardiografiche nei pazienti sottoposti a trattamento. Le associazioni con i macrolidi appaiono ben tollerate e, anche in tal caso, non sono state dimostrate modificazioni dei parametri elettrocardiografici.

Come i vecchi anti-H1, anche gli antistaminici di seconda generazione antagonizzano l'azione dell'istamina a livello dei recettori H1, presentando tuttavia rispetto ai composti precedenti alcune significative differenze.

Il legame dei nuovi antagonisti con il recettore è più lento ad instaurarsi ma molto più stabile nel tempo e meno facilmente reversibile. Queste caratteristiche sono particolarmente vantaggiose nella pratica clinica, dal momento che consentono di ridurre il numero giornaliero di somministrazioni del farmaco, con conseguente migliorata tollerabilità da parte dei pazienti, garantendo altresì un'azione di blocco dei recettori molto efficace e prolungata nel tempo. Tali composti presentano inoltre scarsa o assente azione sedativa. Ciò è legato ad una maggiore idrofilia di questi composti, che riduce il loro passaggio attraverso la barriera emato-encefalica, e a un'interazione selettiva con i recettori cerebrali di tipo H1 non coinvolgente quelli colinergici, a-adrenergici, serotoninici, anch'essi coinvolti nella regolazione del sonno. L'incidenza di effetto sedativo è risultata pari a quella del placebo in vari studi, pur esistendo una certa variabilità interindividuale e tra i vari composti. La somministrazione contemporanea di alcool, benzodiazepine e altri

composti attivi sul SNC determina effetti simili a quelli provocati da questi ultimi prodotti quando assunti da soli.
Va da ultimo segnalato lo scarso o assente effetto di tachifilassi, anche per un impiego prolungato nel tempo.

Attività antiallergica. Sebbene vengano comunemente chiamati "antistaminici" alcune di queste molecole possiedono effetti farmacologici che vanno al di là della semplice azione competitiva recettoriale. Numerosi studi sperimentali hanno infatti dimostrato che alcuni antistaminici di seconda generazione, in particolare la cetirizina, la loratadina, la levocetirizina e la levoloratadina sono in grado di inibire o ridurre la liberazione di mediatori della flogosi (istamina, leucotrieni, PGD2, PAF) dalle mastcellule e dai basofili, dopo stimolo allergenico, e di antagonizzare l'azione di mediatori come il PAF e i leucotrieni. La cetirizina é inoltre in grado di inibire la chemiotassi degli eosinofili e l'espressione delle molecole di adesione ICAM-1 a livello cellulare, così come la loratadina. Proprio questa aggiuntiva attività antiallergica permette di comprendere come alcuni antistaminici di seconda generazione siano in grado di controllare anche il sintomo dell'ostruzione nasale. Infatti, l'ostruzione nasale è un sintomo generalmente refrattario agli anti-H1, proprio perchè maggiormente espressione di flogosi allergica. Pertanto, l'efficacia sul controllo dell'ostruzione nasale è la dimostrazione indiretta della loro attività antiallergica.

Effetti indesiderati

Sono meno frequenti e meno rilevanti rispetto ai vecchi anti-H1, soprattutto in età pediatrica.
Essi sono prevalentemente:
Cutanei: rash, alopecia, fotosensibilizzazione (soprattutto con la terfenadina).
Neurologici: lieve sedazione, cefalea.
Gastrointestinali: molto rari.
Cardiaci: alterazioni della ripolarizzazione cardiaca, allungamento dell'intervallo QT, extra-sistolia, tachicardia, torsione di punta. Tali effetti segnalati in caso di sovradosaggio di astemizolo o terfenadina, sono in realtà, molto rari e sembrano legati ad un blocco dei canali del potassio. Fattori di rischio sono considerati la presenza di una cardiopatia, disordini elettrolitici, insufficienza epatica grave, insufficienza renale grave o la concomitante assunzione di macrolidi, chetoconazolo o itraconazolo, come spiegato in precedenza.
Aumento del peso corporeo: conseguente ad una stimolazione dell'appetito, dopo trattamenti prolungati con astemizolo.
Irritazione locale, bruciore, disgeusia: da uso topico di azelastina e levocabastina.

Indicazioni terapeutiche

Le principali indicazioni degli antistaminici anti-H1 sono costituite dalle manifestazioni allergiche a prevalente carattere essudativo ed irritativo neurogeno. Nella scelta del farmaco vengono di solito preferiti gli antistaminici di seconda generazione per gli scarsi effetti sedativi, che non comportano disturbi nell'apprendimento scolastico. Tali composti hanno inoltre il vantaggio di poter essere utilizzati, per le loro caratteristiche farmacologiche, non solo nel trattamento dell'episodio acuto, ma anche nella profilassi a lungo termine delle malattie allergiche.
In casi particolari, in cui coesista intenso prurito e/o insonnia, come per esempio nella dermatite atopica, i vecchi antistaminici rivestono ancora un ruolo di indubbia utilità, proprio per la presenza dell'effetto sedativo.
La principale via di somministazione è quella **orale**, mentre quella **parenterale**, possibile solo con alcune molecole di prima generazione, è riservata alla prevenzione o al trattamento di gravi e rare evenienze (episodi di anafilassi correlati con terapie iposensibilizzanti, emotrasfusioni, reazioni avverse a farmaci).
La via **topica** è riservata alla patologia oculo-rinitica o cutanea (collirio, crema, gel); la via **topica cutanea** va utilizzata con molta cautela, in quanto può indurre abbastanza comunemente sensibilizzazione .

Oculorinite allergica

La rinite allergica costituisce un utile modello *in vivo* per lo studio degli effetti terapeutici degli antistaminici perché è un esempio classico di manifestazione clinica IgE-mediata ed è un'affezione che risponde generalmente bene a tali prodotti. Il mediatore che per primo si evidenzia nelle vie nasali di un soggetto sensibilizzato dopo l'incontro con l'allergene è infatti proprio l'istamina ed è noto che ci sono recettori sia di tipo H1 che H2 sui vasi e recettori H1 sulle terminazioni nervose del trigemino. L'attivazione di questi recettori H1 sulle terminazioni sensitive determina l'insorgenza di prurito, starnuti ed ipersecrezione mucosa. L'attivazio-

ne riflessa del parasimpatico determina invece soprattutto dilatazione dei vasi e conseguente ostruzione nasale. Tutto ciò spiega perché l'efficacia clinica degli antistaminici anti-H1, soprattutto quelli di prima generazione, sia più spiccata su sintomi quali prurito, starnutazioni e rinorrea piuttosto che sull'ostruzione.
Gli antistaminici risultano particolarmente efficaci nelle forme di rinite stagionale (pollinosi) o legate ad esposizione occasionale all'allergene (epiteli animali) in cui prevalgono i sintomi cosiddetti irritativi (rinorrea, prurito e starnutazioni), forme frequentemente associate a congiuntivite. Gli anti-H1 sono invece meno attivi nelle riniti da allergeni perenni (soprattutto da acari), caratterizzate da congestione e ostruzione nasale marcate, espressione di una flogosi cronica: tali forme richiedono spesso l'associazione con steroidi topici, a più spiccata azione antiflogistica.
E' noto infatti che la maggioranza dei pazienti con rinite allergica sottoposti a test di provocazione nasale allergene-specifica sviluppa una risposta "ritardata" caratterizzata dalla ricomparsa dei sintomi abituali 6-9 ore dopo l'effettuazione del test. Questa risposta è innescata dall'afflusso, nella sede della flogosi, di cellule infiammatorie (in prevalenza eosinofili) che liberano nel microambiente mediatori quali MBP, ECP, LTC4, PAF, ecc. che rendono ragione della cronicizzazione della flogosi.
A questo proposito gli antistaminici di seconda generazione rappresentano i preparati più idonei nel trattamento della rinite allergica anche in virtù della loro già citata attività "antiallergica-anti-infiammatoria", inoltre richiedono un numero di somministrazioni più ridotto in funzione della più lunga emivita plasmatica e sono meglio tollerati dai pazienti.
Tali farmaci possono essere utilizzati al bisogno, se i sintomi sono occasionali.
In caso di rinocongiuntivite perenne dovrebbero essere utilizzati per lunghi cicli, soprattutto nei mesi invernali. Anche perché è stato dimostrato che grazie alla loro attività anti-infiammatoria possono ridurre anche il numero e la durata degli episodi infettivi respiratori.
Nelle forme stagionali è consigliato il loro utilizzo per tutto il periodo in cui i pollini sono presenti, iniziando magari la loro assunzione prima dell'inizio della pollinazione.
I preparati topici, nasali e oculari soprattutto, sembrano avere una buona efficacia sotto il profilo clinico e della tollerabilità, l'azione rapida e prolungata ne consente la somministrazione due volte al giorno.

Asma bronchiale

L'utilizzo degli antistaminici nel trattamento dell'asma bronchiale è stato materia di controversie già dalla fine degli anni '40. Per molto tempo questi farmaci sono stati considerati addirittura controindicati nella terapia di questa malattia. Una Position Paper dell'Accademia Americana di Allergologia ed Immunologia Clinica nel 1988 ha riabilitato definitivamente il ruolo degli ani-H1 nel trattamento dell'asma. Nel 1995 veniva, infine, ribadito che gli antistaminici potevano essere utilizzati con sicurezza nell'asma bronchiale.
La base teoretica dell'impiego di tali prodotti nell'asma consiste nel riconoscimento di un ruolo di cofattore dell'istamina nella patogenesi di questa malattia (es. contrazione della muscolatura liscia bronchiale, incremento della produzione di muco e della permeabilità vascolare, stimolazione delle fibre parasimpatiche, ecc.). Negli ultimi anni diversi studi hanno dimostrato come alcuni antistaminici di seconda generazione possano avere anche il già citato effetto "antinfiammatorio-antiallergico" e possano quindi trovare impiego nel trattamento dell'asma bronchiale, soprattutto in quella a substrato prevalentemente allergico-atopico.
Il chetotifene in virtù dell'azione inibente la degranulazione dei basofili e quindi il rilascio dei mediatori da queste cellule viene considerato come un possibile trattamento aggiuntivo soprattutto in pazienti sotto i 6 anni di età.
L'astemizolo ha dimostrato in studi clinici qualche effetto preventivo nell'asma da sforzo e nella protezione del broncospasmo indotto dall'istamina.
In conclusione i dati riportati dalla letteratura suggeriscono che gli antistaminici di II generazione possono costituire un trattamento addizionale nella terapia dell'asma bronchiale soprattuttto in particolari condizioni cliniche come ad esempio la presenza associata di una rinosinusopatia allergica con il conseguente drenaggio retronasale di muco che induce frequentemente un aumento della tosse, configurando in età pediatrica soprattutto un quadro di equivalente asmatico.
Ciò in considerazione di una elevata specificità per i recettori H1, lo scarso o nullo effetto sedativo e la possibilità di utilizzare con successo le posologie abitualmente consigliate senza necessità di alti dosaggi.
In un recente studio prospettico bambini non asmatici, ma a elevato

rischio di sviluppare asma (in quanto affetti da dermatite atopica, familiarità positiva per atopia, presenza di alti livelli di IgE specifiche verso pollini, epiteli animali, gatto, polvere di casa) sono stati trattati preventivamente con cetirizina o placebo, per un periodo di 18 mesi. I risultati di tale studio hanno evidenziato come il trattamento preventivo con cetirizina rispetto al placebo, nel gruppo di bambini affetti da dermatite atopica, con storia familiare di atopia, sensibilizzazione alle graminacee e/o agli acari della polvere, sarebbe in grado di ridurre in modo significativo il rischio di sviluppare asma bronchiale. Tali dati, se confermati, anche sotto il profilo di un effetto preventivo a lungo termine, potrebbero aprire un importante campo di impiego degli antistaminici nella prevenzione primaria dell'asma bronchiale.
Questo studio è stato ulteriormente sviluppato con l'impiego della levocetirizina (studio EPAAC) i cui risultati conclusivi non sono ancora disponibili.

Orticaria-angioedema

Tra le varie forme l'orticaria acuta e ricorrente, su base idiopatica o allergica (da alimenti, farmaci, punture di insetto) rappresenta la principale indicazione all'uso di antistaminici sia di prima sia di seconda generazione. Per una soddisfacente saturazione recettoriale sono necessari almeno tre giorni di terapia. Se la risposta clinica all'antistaminico utilizzato è insoddisfacente, è consigliata la sua sostituzione con un prodotto analogo di classe chimica diversa.
Gli antistaminici di seconda generazione vengono invece preferiti nel trattamento a lungo termine dell'orticaria cronica idiopatica, per gli scarsi effetti sedativi. Nelle forme refrattarie può essere provata l'associazione di un antistaminico anti-H1 con un anti-H2 per sfruttare anche un'attività sui vasi sanguigni.
La risposta agli antistaminici dell'orticaria fisica è invece di grado variabile, in rapporto con il fattore scatenante (traumatismo, pressione, acqua, luce solare, esercizio fisico, freddo, calore).
L'orticaria **meccanica** trae solitamente beneficio dagli antistaminici anti-H1 anche se l'effetto terapeutico è molto potenziato dall'associazione, al bisogno, con antistaminici anti-H2.
L'orticaria **acquagenica** risponde scarsamente agli antistaminici, fra i quali si privilegiano comunque la cetirizina, la levocetirizina, la loratadina e la desloratadina .
Nell'orticaria **solare** il trattamento con anti-H1 è spesso di modesta efficacia sintomatica, limitandosi ad elevare la soglia di sensibilità alla luce solare.
L'orticaria **colinergica** (da bagno o doccia calda, stress emotivi, spezie, esercizio fisico) presenta una risposta variabile all'antistaminico, potendosi avere un'elevazione della soglia dello stimolo, senza significativo miglioramento clinico. Talee forma può trarre giovamento dall'idrossizina eventualmente associata con un antistaminico anti-H2. Buoni risultati sono stati conseguiti, nell'orticaria da freddo, con la ciproeptadina e l'idrossizina, che possono indurre tuttavia sedazione ed aumento ponderale, e con la cetirizina e la levocetirizina, che presenta indubbiamente minori effetti collaterali.

Dermatite atopica

La presenza di istamina nelle lesioni cutanee della dermatite atopica rappresenta il razionale principale per l'utilizzo degli antistaminici. Tali composti determinano un controllo parziale e variabile del prurito cutaneo, la cui intensità è soprattutto in funzione dello stato di attività della dermatite. Il controllo di tale disturbo è importante al fine di ridurre lo stato di agitazione del bambino e di evitare lesioni da grattamento con conseguente rischio di impetiginizzazione. Possono essere utilizzati anche gli anitstaminici di prima generazione sfruttando la loro azione sedativa e antiserotoninica come effetto terapeutico, possono essere somministrati solo la sera prima di coricarsi, per alleviare il prurito notturno o l'insonnia. Quando si renda necessario un impiego prolungato nel tempo è opportuno il ricorso agli antistaminici di seconda generazione, per gli scarsi effetti indesiderati e il possibile effetto "antinfiammatorio-antiallergico".
Data la possibile tachifilassi gli anti-H1 vanno utilizzati per brevi cicli (1-2 settimane), alternando fra loro i vari preparati.

Anafilassi, mastocitosi e altre applicabilità cliniche

Nell'anafilassi gli antistaminici hanno un ruolo nel controllo dell'orticaria e del prurito ad essa correlate anche se chiaramente non è pensabile utilizzare in caso di anafilassi solo tali farmaci in quanto indispensabile è associare adrenalina (farmaco di prima scelta nella terapia di questo quadro clinico potenzialmente mortale) oltre agli altri provvedimenti già specificati nella

parte di questo libro riguardante tale problematica.
In caso di mastocitosi si possono evidenziare livelli elevati di istamina nel plasma ed inoltre gli antistaminici si sono dimostrati efficaci nel trattare questo quadro clinico. Gli antistaminici si sono dimostrati inoltre utili per diminuire il prurito in corso di varicella e di reazioni a punture di insetto (ad esempio da zanzara) oppure per determinare nel bambino una sedazione o una azione antiemetica in particolari condizioni che lo richiedano. Comunque è sempre utile ricordare che l'uso di tali farmaci al di fuori di situazioni cliniche attualmente non approvate andrebbe sempre confermato da studi randomizzati in doppio cieco contro placebo.

Bibliografia essenziale

1. Bachert C. Therapeutic points of intervention and clinical implication: a role of desloratadine. Allergy 2002; 57 (S 75): 13
2. Blaiss MS. Rhinitis-asthma connection: epidemiologic and pathophysiologic basis Allergy Asthma Proc. 2005;26:35-40.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, khaltaev N. et al Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 109: 33-5
4. de Vries JF, Carballido JEJM, Aversa G. Recetors and cytokines involved in Th2 cell responses. J Allergy Clin Immunol 1999;103: 492-496.
5. Geha RS, Meltzer EO. Desloratadine: a new, nonsedating, oral antihistamine. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 751-62.
6. Glue P, Banfield C, Statkevich P et al. Lack of electrocardiographic interaction between desloratadine and erythromycin. Allergy 2000; 55 (Suppl 3)
7. Henz BM. The pharmacologic prophile of desloratadine: a review. Allergy 2001; 56:7-13
8. Horak F, Stubner UP, Zieglmayer R, Harris AG. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen-exposure unit. J Allergy Clin Immunol 1997; 100:781-8.
9. Kreutmer H JA, Chiu P, Barnett A. Preclinical pharmacology of desloratadina, a selective and non-sedating histamine H1 receptor antagonist. 2nd communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects. Arzneimittelforschung 2000; 50:441-8
10. Morgan MM, Khan DA, Nathan RA. Treatment for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria: focus on oral antihistamines. Ann Pharmacother. 2005;39:2056-64
11. Parsons M.E. and Ganellin C.R. *Histamine and its receptors*. British Journal Pharmacol; 2006(147):S127-S135.
12. Schroeder JT, Schleimer Rp, Lichtenstein LM, Kreutner W. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. Clin Exp Allergy 2001;31:1369-77.
13. Zuberbier T et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: de?nition, classi?cation and diagnosis of urticaria. Allergy 2006: 61: 316–320
14. Zuberbier T et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: management of urticaria. Allergy 2006: 61: 321–331

La prevenzione delle infezioni ricorrenti: "il ruolo degli immunomodulatori"

D. De Mattia

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva
Università di Bari

Le infezioni ricorrenti, in particolare delle alte vie respiratorie, rappresentano un problema comune in età pediatrica che può portare a importanti limitazioni della vita sociale dei bambini predisposti ed essere fonte di preoccupazione e di disagio per i genitori.
Le IRR sono caratterizzate dall'insorgenza di più di sei infezioni respiratorie per anno o più di un'infezione respiratoria al mese nel periodo di massima esposizione (da ottobre a febbraio) in un bambino che non presenti condizioni patologiche di base tali giustificare il ricorrere delle infezioni (per es. immunodeficienze primitive e/o secondarie, fibrosi cistica, sindrome delle cilia immobili o anomalie congenite delle vie respiratorie). La frequenza con cui si verificano in tutti i bambini malattie infettive a carico delle vie respiratorie nei primi anni è quindi attribuibile soprattutto all'inesperienza del sistema immune ed in parte alla sua fisiologica immaturità.
È stato suggerito che alcune anomalie immunologiche possano favorire lo sviluppo di IRR, infatti sono stati evidenziati deficit molto selettivi (per es.deficit recettoriali delle cellule *natural killer* , della sintesi di citochine, delle proteine leganti il mannosio etc.).
I principali fattori di rischio di IRR sono prevalentemente di tipo ambientale quali la socializzazione, il fumo dei conviventi, il vivere in un'area ad elevata industrializzazione, fratelli più grandi, microambiente domestico etc.
La profilassi delle IRR deve basarsi fondamentalmente sull'eliminazione dei fattori di rischio ambientali.
Già dagli anni Settanta è stato proposto l'utilizzo di farmaci ***immunomodulatori /immunostimolanti*** (definiti come farmaci che producono un aumento dell'immunità non-specifica e possibilmente della resistenza alle infezioni) per la prevenzione e la terapia degli episodi di infezioni ricorrenti. Diverse molecole sono state testate nel corso degli anni e alcune di queste sono tuttora ampiamente utilizzate in ambito pediatrico.
È stata fatta una revisione della letteratura per verificare le evidenze di efficacia degli studi realizzati per le molecole più frequentemente studiate ed utilizzate. Sono stati identificati 16 trial randomizzati riguardanti l'età pediatrica (0-18 anni). Nelle tabelle 1,2,3,4 sono riportate le principali molecole cui si riferiscono i lavori identificati.

Tabella 1

Molecola	Composizione	Meccanismo d'azione	Tipo di infezione
OM-85 BV (Broncho-vaxom, Imocur)	Contiene estratti liofilizzati di 8 batteri: *Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumonie, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Moraxella catarrhalis*	Stimolazione dell'attività non specifica (aumento della risposta immunitaria cellulo-mediata, delle IgA secretorie, delle IgA, IgM, IgG sieriche attivazione dei fagociti	Infezioni respiratorie ricorrenti

Paupe. Respiration, 58: 150, 1991, Collect et al. Pediatr Infect Dis J, 12: 648, 1993, La Mantia I et al. J Chemoter. 11: 126, 1999, Jara-Perez, Berber. Clin Ther, 22: 748, 2000, Gutierrez-Tarango, Berber. Chest , 119: 1742, 2001, Schaad U.B. et Al. Chest, 122:2042-49,2002, Schaad U.B. , Eur Respir Rev: 14, 74-7, 2005

Tabella 2

Molecola	Composizione	Meccanismo d'azione	Tipo di infezione
Pidotimod ((R)-3[(S)-(5-oxo-2-pyrrolinidyl) carbonyl]-thiazolinide-4carboxylic acid)	Dipeptide sintetico liofilizzati di 8 batteri:	Aumento della proliferazione linfocitaria e stimolazione dell'attività fagocitica dei neutrofili	Infezioni respiratorie ricorrenti* Infezioni ricorrenti delle vie urinarie**

*Caramia et al. Arzneimittelforschung, 44: 1480, 1994, Careddu. Arzneimittelforschung, 44: 1506, 1994, Careddu. Arzneimittelforschung, 44: 1485, 1994, Burgio et al. Arzneimittelforschung, 44: 1525, 1994, Motta et al. Arzneimittelforschung, 44: 1521, 1994, Passali et al. Arzneimittelforschung, 44: 1511, 1994, **Clemente et al. Arzneimittelforschung, 44: 1490, 1994

Tabella 3

Molecola	Composizione	Meccanismo d'azione	Tipo di infezione
LW50020 (Luivac, Paspat)	Mistura di lisati di di 7 batteri: *Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumonie, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus mitis, Moraxella catarrhalis*	Aumento delle cellule produttrici di IgA nelle placche di Peyer, delle IgA secretorie, IgA specifiche sieriche, dell'attività fagocitica dei polimorfonucleati e dell'attività dei macrofagi *alveolari*	Infezioni respiratorie ricorrenti

Rutishauer et al. Adv Ther, 1: 382, 1976, Riedl-Seifert et al. Adv Exp Med Biol, 371B: 799, 1995

Tabella 4

Molecola	Composizione	Meccanismo d'azione	Tipo di infezione
Levamisolo	Molecola sintetica, inizialmente usato come antielmintico poi nell'artrite reumatoide	Aumento delle IgA sieriche	*Infezioni respiratorie ricorrenti
Isoprinosina	Molecola sintetica	Aumento le funzioni dei linfociti T e stimola l'attività dei natural killer, macrofagi e neutrofili (effetto simile al levamisolo)	**Infezioni respiratorie ricorrenti

*Van-Eygen et al. Lancet, 1: 382, 1976, De Loore et al. Curr Med Res Opin, 6: 142, 1979, **Litzman et al, Eur J Pediatr, 158: 32, 1999

I principali risultati derivanti dall'analisi della letteratura riportati nelle suddette tabelle presentano lacune e omissioni nei materiali e metodi e in alcuni casi nei risultati. Poiché quesi articoli hanno chiari ed importanti limiti di ordine metodologico, per cui i risultati che sembrano suggerire un vantaggio dall'uso di alcuni immunomodulanti (rispetto al placebo) richiedono di ulteriori studi clinici con una impostazione rigorosamente scientifica.
Sono auspicabili studi che confermino in modo incontrovertibile l'efficacia degli immunostimolanti, in particolare in quei bambini con numero elevato di IRR in cui l'effetto protettivo sembra essere maggiore. Gli studi effettuati con prodotti a base di Zinco, vitamine, echinacea-propoli-vitamina C o probiotici non mostrano risultati di indubbio significato clinico. Infine per la difficoltà della somministrazione ed il costo sono stati poco utilizzati i fattori ormonali timici somministrati per via parenterale.
In conclusione la minor esposizione ai fattori di rischio ambientali sono il mezzo più efficace per ridurre l'incidenza delle IRR, peraltro non vi è reale documentazione per trattamenti "preventivi" di tipo farmacologico; è importante che i bambini con IRR debbano rispettare il normale calendario vaccinale ed infine il pediatra dovrà rassicurare i genitori sulla benignità e transitorietà delle IRR.

Bibliografia

1. A.G. Ugazio, G. Cavagli. "Il bambino con infezioni ricorrenti", Ed. Masson, 2003
2. S. Marchetto, S. Paganelli, M. de Martino. "Le infezioni respiratorie ricorrenti: quale prevenzione?"Area Pediatrica
3. S. Miceli Sopo. "Qualcosa dovete darci, perché ccà è n'assedio". Ovvero, dello sconforto a fronte delle Infezioni Respiratorie Ricorrenti (II parte). Area Pediatrica: 10, 5-8, 2005
4. P.A. Tovo, M. de Martino, C. Caffarelli, D. De Mattia, L.D.Notarangelo, C. Pignata, P. Rossi. "Il bambino con infezioni ricorrenti delle vie aeree" A cura della Commissione di Immunologia – SIAIP. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, 2006.

Evidenze della fitoterapia nelle infezioni respiratorie ricorrenti

VL. Miniello, M. Natile, R. Cafagna, MS. Lieggi, P. Lippolis, L. Armenio

Clinica Pediatrica "S. Maggiore"
Università di Bari

"Quando l'ultimo albero sarà abbattuto,
quando l'ultimo fiume sarà avvelenato,
solo allora vi accorgerete
che il denaro non si può mangiare"

Tashunka Witko (Cavallo Pazzo)

Eziopatogenesi delle infezioni respiratorie ricorrenti

L'incidenza delle ***infezioni respiratorie ricorrenti*** (IRR) varia dal 5% al 15% nella fascia di età compresa tra 1 e 6 anni, raggiungendo un picco massimo a partire dal 2° semestre di vita sino al 2° anno. Si considera affetto da IRR un bambino che presenti *più di 6 infezioni/anno o più di 1 infezione/mese nel periodo di massima esposizione* (da ottobre a febbraio), nonostante non esista un criterio univoco per stabilire una "soglia accettabile" di infezioni respiratorie nei primi anni di vita. Tali infezioni sono prevalentemente a carico delle alte vie aeree, non differiscono per durata e gravità da quelle dei bambini con normale incidenza di affezioni aeree e seguono un andamento stagionale (autunno-inverno). Non sono considerate IRR alcune condizioni patologiche più gravi quali le immunodeficienze (primitive o secondarie ad HIV), la fibrosi cistica, le discinesie ciliari e le anomalie anatomiche congenite delle vie aeree.

Per quanto concerne l'eziologia possiamo affermare che nell'80% dei casi si tratta di agenti virali quali rhinovirus, virus parainfluenzali (tipo 1, 2, 3 e 4) e virus influenzali (tipo A e B), mentre circa il 20% è riconducibile ad agenti batterici (principalmente lo streptococco b-emolitico di gruppo A, seguito da *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*). Recentemente l'attenzione è stata polarizzata su agenti intracellulari quali il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamydia pneumoniae*. Nella patogenesi delle IRR è possibile distinguere tre differenti categorie di fattori: *costituzionali* (condizioni anatomiche e funzionali predisponesti, ma caratteristiche delle precoci epoche di vita), *immunologici* e *ambientali*. I fattori immunologici rivestono un ruolo marginale se il bambino con IRR non presenta evidenti difetti immunitari. Possono essere: a) geneticamente determinati, b) da immaturità ed inesperienza del sistema immunitario, c) da immunodepressione secondaria ad infezione.

Per quanto riguarda le rare cause genetiche, sono state segnalate condizioni di inefficienza funzionale dei macrofagi alveolari e polimorfismi dei geni CCR2 e CCR5.

Il prodotto del concepimento è un non-self per il sistema immunitario materno a causa della presenza di antigeni MHC paterni. Durante la gravidanza l'interfaccia materno-fetale è Th2-polarizzata al fine di sviare risposte immunitarie materne di tipo Th1, potenzialmente abortive. Tale profilo immunitario fetale persiste nel periodo post-natale fino a quando viene controbilanciato da un fisiologico e progressivo processo di immuno-conversione Th2→Th1 che nei soggetti normali si completa entro i primi 4-5 anni di vita. Una condizione di prevalente risposta Th2 risulterebbe inadeguata a fronteggiare le infezioni. A prescindere dall'inconfutabile condizionamento genetico, le infezioni risultano fondamentali nel modulare l'evoluzione dei linfociti T helper verso il sottotipo Th1. Gli stimoli microbici garantirebbero lo shift Th2→Th1 grazie all'intervento delle cellule dendritiche (tipo 1, mieloidi) e di specifiche citochine (IL-12, INF-γ, IL-18). Li Volti ha recentemente dimostrato che i bambini affetti da IRR presentano, in corso di infezione, livelli più bassi di INF-γ e IL-12 rispetto al gruppo controllo ($p = 0.034$ e $p = 0.0001$, rispettivamente).

In alcuni casi il recidivare delle infezioni è riconducibile all'immunodepressione provocata da patogeni virali, responsabili del mantenimento delle IRR più che del loro innesco. La mononucleosi infettiva rappresenta un modello paradigmatico per tale fenomeno: l'Epstein-Barr virus sintetizzerebbe una molecola analoga alla IL-10, capace di inibire la sintesi di TAP1, proteina che accompagna il peptide antigenico dal fagolisosoma alla membrana cellulare, dove viene associato alle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità.

I principali fattori ambientali sono la socializzazione precoce e l'inalazione di fumo di tabacco. Anche in assenza di altri fattori ambientali favorenti, l'immissione precoce in comunità infantili raddoppia l'incidenza di infezione delle vie aeree; è stato inoltre ampiamente dimostrato che il numero degli episodi di IRR aumenta in proporzione al numero dei soggetti che frequentano l'asilo nido o la scuola materna, mentre è inversamente proporzionale all'età ed alle dimensioni degli ambienti. Il fumo passivo di tabacco determina nel bambino un'aumentata frequenza di IRR (superiore al 50%), di tosse cronica, di crisi broncoostruttive, di ospedalizzazione e di morte per patologia dell'apparato respiratorio; tra i fattori ambientali secondari possiamo annoverare l'inquinamento ambientale e domestico, deficit nutrizionali marginali (ferro e zinco), l'elevato numero di conviventi, il basso livello socio-economico e i mutamenti climatici.

Fitoterapici: tra evidenze e tradizione

L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) afferma che le pratiche di medicina tradizionale di ogni popolo devono essere rispettate, ma contemporaneamente verificate per valutarne scientificamente l'efficacia e la sicurezza. L'OMS sollecita lo studio chimico, farmacologico e clinico delle piante medicinali.

Alcune erbe e prodotti naturali sono ritenuti efficaci nella modulazione della risposta infiammatoria. Nel 1997 l'*uncaria tormentosa* ha coperto un quarto del fatturato statunitense relativo alle piante medicinali. Ciononostante, l'uncaria è ancora assente dalle Tabelle A e B previste nei disegni di legge per la regolamentazione del settore fitoterapico.Ne sono stati indentificati due chemiotipi uno che produce prevalentemente alcaloidi pentaciclici, dotati di attività immunostimolante (pteropodina, isopteropodina, mitrafillina, isomitrafillina, uncarina e spiciofillina), ed un altro che produce prevalentemente alcaloidi tetraciclici, dotati di attività sedativa e ipotensiva, ma che in particolare antagonizzano l'azione immunostimolante dei pentaciclici.E' necessario, pertanto, selezionare il tipo di Uncaria. I glucosidi triterpenici dell'acido quinovico presentano invece attività antiinfiammatoria (in vivo) ed antivirale (in vitro). I polifenoli (procianidine ed epicatechine) hanno dimostrato importanti attività antiinfiammatorie e contribuiscono all'attività immunostimolante. I principi attivi presenti nella pianta, sembrano risultare efficaci nel contrastare l'azione della DNA-polimerasi e della trascriptasi inversa implicati nella replicazione dei virus.

L'*echinacea* (famiglia delle Composite Tubiflore) è una delle piante più conosciute ed utilizzate nella medicina popolare. Ne esistono diverse specie (*angustifolia*, *atrorubens*, *levigata*, *pallida*, *paradoxa*, *purpurea*, *simulata*, *tennessensis*), ma quelle più attive dal punto di vista medicamentoso sono l' *Echinacea angustifolia*, l'*Echinacea purpurea*. e l'*Echinacea pallida*. La prima fu studiata dalla scuola di medicina eclettica nata negli Stati Uniti nella metà del XIX secolo. L'*Echinacea purpurea* fu studiata soprattutto da ricercatori tedeschi alla fine degli anni '80 e attualmente è la più venduta, anche se non ci sono motivi scientificamente validi per affermare che sia migliore dell'angustifolia. L'Echinacea viene utilizzata prevalentemente nel trattamento e nella prevenzione delle infezioni delle alte vie aeree; alcuni ricercatori hanno dimostrato, in vitro e su animali, che l'echinacea svolge un'azione modulatrice su citochine infiammatorie, sull'attività dei macrofagi e sui linfociti natural killer.

Nel fitocomplesso dell'Echinacea si distinguono: una frazione polifenolica, costituita da derivati dell'acido caffeico (echinacoside, cinarina, acido clorogenico, acido cicorico, verbascoside); una frazione lipofila, costituita da un olio essenziale ricco di composti poliacetilenici (Z-1,8 pentadecadiene, 1-8 pentadecene, pentadecenoni, echinolone) e numerose N-isobutilamidi a struttura lineare (echinaceina); una frazione polisaccaridica, costituita da polisaccaridi ad elevato peso molecolare (eteroxilani, arabinogalattabi, fruttani, xiloglucani), i flavonoidi e le fitomelanine. Un recentissimo studio condotto da Pugh ha attribuito a tali composti (eumelanine e feomelanine) la favorevole capacità immunomodulante.

Specifici complessi molecolari dei microrganismi patogeni (PAMPs, *pathogen-associated molecular pat-*

terns) vengono riconosciuti da recettori del sistema innato (PRR, *pattern-recognition receptors*) posizionati prevalentemente sulle *antigen-presenting cells* professionali (cellule dendritiche, macrofagi, linfociti B) ma anche sulla porzione latero-basale dell'enterocita. Sotto il profilo funzionale i PRR possono essere distinti in "secretivi" (*mannose binding lectin*, *lipopolysaccharide binding protein*), "endocitici" (espressi sulla membrana dei fagociti: *macrophage mannose receptors*, *macrophage scavenger receptors*) e "di segnale", così definiti in quanto, una volta attivati, promuovono la trascrizione di numerosi geni. Prototipo di questa classe sono i *toll-like receptors* (TLRs), recentemente scoperti. L'interesse scientifico per tali recettori transmembrana, appartenenti al braccio innato del sistema immunitario, risiede nella loro capacità di orchestrare anche risposte di tipo adattativo. I TLR2 riconoscono non solo i complessi molecolari dei Gram-positivi (acido lipoteicoico, peptidoglicani), ma anche la melanina. Il legame tra derivati batterici o fitomelanina e TLRs attiva il fattore di trascrizione nucleare kB (NF-kB) responsabile della trascrizione di geni coinvolti nelle risposte immunitarie. L'attivazione delle cellule dendritiche e dei macrofagi attraverso i ligandi dei TLRs comporterebbe la produzione di citochine in grado di influenzare il corso della risposta immune (incrementata secrezione di IgA e INF-γ).

Attualmente l'Echinacea è utilizzata per cicli della durata di alcune settimane più volte l'anno, in virtù delle sue proprietà immunostimolanti, per curare sintomi da raffreddamento. Assumere Echinacea per lunghi periodi non previene significativamente le infezioni recidivanti, forse in seguito a fenomeni di assuefazione. Sembra pertanto ragionevole attuare cicli di 10-15 giorni seguiti da interruzioni di un periodo equivalente, durante le quali è possibile utilizzare un'altra sostanza immunostimolante.

Numerosi studi clinici hanno esaminato l'utilità dei prodotti contenenti Echinacea per la prevenzione ed il trattamento delle infezioni delle alte vie respiratorie. Götte e Roschke hanno valutato l'efficacia clinica dell'*Echinacea purpurea* su 1322 bambini affetti da IRR, con dosaggi differenti in relazione all'età (2,5 ml 3 volte al dì per bambini di età compresa tra 2 e 5 anni; 5 ml 2 volte al dì per bambini tra i 5 e i 12 anni e 5 ml 3 volte al dì per quelli con più di 12 anni per un totale di 10 giorni). La presenza e l'intensità di otto parametri (rinorrea, congestione nasale, starnutazione, tosse, malessere, disfagia, febbre ed emicrania) permettevano di realizzare uno score (Jackson-Score rating system), modificato con sintomi graduati da 0 a 3 (assenti, lievi, moderati, severi). Dopo i 10 giorni di trattamento la significativa riduzione dello Jackson-Score (da 10.7 a 1.8) confermava l'efficacia del fitoterapico, benchè nello studio mancava un confronto con il placebo. Veniva, inoltre, riferita buona tollerabilità del prodotto.

Una metanalisi della C*ochrane* (2000) riconosce che "*preparations based on the aerial parts of Echinacea purpurea might be effective for the early treatment of colds in adults*", nonostante l'eterogeneità dei preparati disponibili sul mercato e la limitata disponibilità di evidenze scientifiche. Conclude che "*beneficial effects … for preventative purposes might exist but have not been shown in independently replicated, rigorous randomized trials*."

Meno confortanti appaiono i risultati di un trial randomizzato in doppio cieco placebo-controllo, condotto da Taylor su 524 bambini sani di età compresa tra i 2 e gli 11 anni con più di 3 IRR in 4 mesi. Lo studio era finalizzato a valutare l'efficacia (durata e severità dei sintomi, numero di giorni con febbre) di un prodotto contenente *E. purpurea* per un periodo di 10 giorni, nonché la sua sicurezza (reazioni avverse registrate dai genitori). Gli Autori concludono che "*Echinacea purpurea, as dosed in this study, was not effective in treating URI symptoms*". Furono inoltre registrati episodi di rash cutaneo nel gruppo trattato, rispetto a quello placebo (7.1% vs 2.7%). Più recentemente (2005) gli stessi Autori hanno eseguito sulla stessa coorte un'analisi secondaria i cui obiettivi miravano a quantizzare l'incidenza di una eventuale seconda infezione delle alte vie aeree (URI) e il numero dei giorni intercorsi tra la fine del primo e l'inizio del secondo episodio infettivo. I risultati di quest'ultima indagine dimostrarono che l'assunzione di Echinacea si associava ad un ridotto rischio di contrarre una seconda URI ($p = 0.01$, 95% intervallo di confidenza 8%-44%) e portavano a concludere che "*Echinacea purpurea may be effective in reducing the occurrence of subsequent URIs in children*" benchè "*this finding needs to be replicated in a URI prevention trial.*"

In un recente trial randomizzato in doppio-cieco, placebo-controllo, condotto su 430 soggetti di età compresa tra 2 e 11 anni Cohen e collaboratori hanno verificato l'efficacia preveniva di un prodotto commerciale (Chizukit) contenente Echinacea (50 mg/ml), Propoli (50

mg/ml) e vitamina C (10 mg/ml). Nel gruppo attivo fu riscontrata la riduzione del numero di infezioni respiratorie/bambino (50%, p< 0.001) e del numero di giorni febbrili/bambino (62%, p< 0.001). Le reazioni avverse furono esigue, blande e passeggere. A tal proposito, gli Autori precisano che altri studi con popolazioni più ampie sono necessari per confermare tali risultati e per escludere potenziali effetti avversi nella popolazione generale o in gruppi specifici come i bambini allergici, prima che il prodotto possa essere raccomandato per uso clinico abituale.

Bibliografia

1. Antall PM, Meyerson H, Kaplan D, Venglarcik J, Hostoffer RW. Selective antipolysaccharide antibody deficiency associated with peripheral blood CD5+ B-cell predominance. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 637-41.
2. Barros AJ, Ross DA, Fonseca WV, Williams LA, Moreira-Filho DC. Preventing acute respiratory infections and diarrhoea in child care centres. Acta Paediatr 1999; 88: 1113-8.
3. Brook I. Microbial factors leading to recurrent upper respiratory tract infections. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: S62-S67.
4. Cappelletty D. Microbiology of bacterial respiratory infections. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: S55-S61.
5. Dorman SE, Uzel G, Roesler J et al. Viral infections in interferon-g receptor deficiency. J Pediatr 1999; 135: 640-3.
6. Herrod HG, Blaiss MS, Valenski WR, Gross S. Cell-mediated immune status of children with recurrent infection. J Pediatr 1995; 126: 530-6.
7. Lawton AR. IgG subclass deficiency and the day-care generation. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 462-6.
8. Leckstrom-Himes JA, Dale JK, Kingma DW, Diaz PS, Jaffe ES, Straus SE. Periodic illness associated with Epstein-Barr virus infection. Clin Infect Dis 1996; 22: 22-7.
9. Long SS. Syndrome of periodic fever, aftous stomatitis, pharingitis, and adenitis (PFAPA) - What it isn't. What is it? J Pediatr 1999; 135: 1-5.
10. Report of an IUIS group. Primary Immunodeficiency Diseases. Clin Exp Immunol 1999; 118(suppl 1)1-28.
11. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. Thorax 1997; 52: 905-14.
12. Zeidler R, Eissner G, Meissner P et al. Downregulation of TAP1 in B lymphocytes by cellular and Epstein-Barr virus-encoded interleukin-10. Blood 1997; 90: 2390-7.
13. Pugh ND, Balachandran P, Lata H, Dayan FE, Joshi V, Bedir E, Makino T, Moraes R, Khan I, Pasco DS. Melanin: dietary mucosal immune modulator from Echinacea and other botanical supplements. Int Immunopharmacol 2005; 5: 637-47.
14. Hrastinger A, Dietz B, Bauer R, Sagraves R, Mahady G. Is there clinical evidence supporting the use of botanical dietary supplements in children? J Pediatr 2005; 146: 311-7.
15. Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study.Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 217-21.
16. Linde K, Barrett B, Wolkart K, Bauer R, Melchart D. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2006.
17. Weber W, Taylor JA, Stoep AV, Weiss NS, Standish LJ, Calabrese C. Echinacea purpurea for prevention of upper respiratory tract infections in children. J Altern Complement Med 2005; 11: 1021-6.
18. Hrastinger A, Dietz B, Bauer R, Sagraves R, Mahady G. Is there clinical evidence supporting the use of botanical dietary supplements in children? J Pediatr 2005; 146: 311-7.

Le infezioni respiratorie ricorrenti: l'utilità degli antibiotici

S. Esposito, S. Bosis, G. Chiarelli, N. Principi

Istituto di Pediatria, Università di Milano
IRCCS Fondazione "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

Le infezioni respiratorie (IR) rappresentano la maggiore causa di richiesta di assistenza medica in pediatria sia sul territorio che in ospedale ed hanno un impatto di estremo rilievo anche sul piano economico e sociale. La loro prevenzione può apportare significativi vantaggi pratici e ciò spiega la continua ricerca di mezzi utili a ridurne la frequenza e la gravità clinica. Tra i vari tentativi messi in atto in passato per limitare le conseguenze delle IR non può essere dimenticato l'uso degli antibiotici, farmaci estremamente maneggevoli e, in genere, ben tollerati il cui uso è sempre stato considerato privo di rischi e, quindi, da attuare incondizionatamente anche in assenza di una sicura possibilità di successo. In realtà, è oggi ben dimostrato che l'impiego degli antibiotici per la profilassi delle IR è assolutamente da proscrivere in quanto, oltre a dimostrarsi inefficace nell'assicurare una consistente riduzione della patologia, comporta inevitabili rischi di selezione di batteri resistenti, con possibili conseguenze negative immediate sullo stesso soggetto profilassato e, a lungo termine, sull'ecologia microbica ambientale. Le ragioni dell'inefficacia della profilassi antibiotica sono soprattutto legate al fatto che in pediatria, specie nei primi anni di vita, gran parte delle IR è sostenuta da virus e, quindi, da agenti infettivi che non possono, in ogni caso, risentire dell'azione degli antibiotici. Va, inoltre, sottolineato che, anche quando le IR fossero dovute a batteri, la profilassi antibiotica ha poche o nulle possibilità di essere efficace perché non è detto che l'antibiotico somministrato sia attivo sui patogeni infettanti e perché le dosi usate in profilassi, spesso inferiori a quelle normalmente impiegate in terapia, non determinano in sede di infezione livelli di farmaco adeguati ad ottenere l'eradicazione batterica. D'altra parte, proprio l'impiego di dosi subterapeutiche è uno dei principali fattori capaci di determinare, a livello della flora che colonizza l'albero respiratorio, la selezione di batteri resistenti. Ciò favorisce lo sviluppo nel soggetto che ha ricevuto la profilassi di successive infezioni di trattamento difficile e, allo steso tempo, comporta un aumento della circolazione ambientale di germi diversi da quelli consueti che, nel tempo, possono creare ulteriori problemi terapeutici nella popolazione generale.

La regola di non profilassare con antibiotici le infezioni respiratorie del bambino ha alcune limitate eccezioni che debbono essere conosciute per poter essere adeguatamente utilizzate nei pochi casi nei quali l'intervento può dare risultati positivi.

La prima è quella relativa al possibile impiego della profilassi antibiotica nei soggetti con otite media acuta ricorrente (OMAR). Molto in voga alcuni anni fa', questa misura di profilassi, sicuramente efficace nel ridurre la frequenza di comparsa di OMA nei bambini che hanno già presentato 3 episodi di malattia negli ultimi 6 mesi o 4 episodi nell'ultimo anno, è oggi vista come una forma di intervento da riservare ai casi estremi, quelli, cioè, nei quali non si sia avuto beneficio dall'impiego degli interventi di riduzione

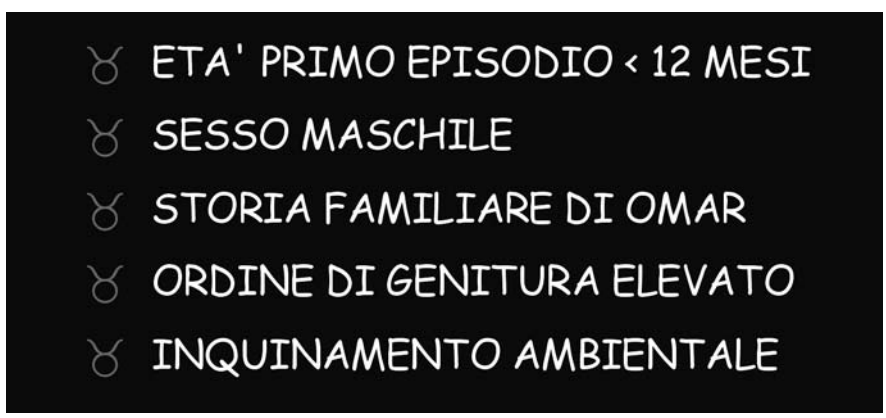


Figura 1 - Fattori di rischio per insorgenza di otite media acuta ricorrente non modificabile

TABLE 4. Recommended antimicrobial treatment and postexposure prophylaxis for pertussis, by age group

	Primary agents			Alternate agent*
Age group	**Azithromycin**	**Erythromycin**	**Clarithromycin**	**TMP-SMZ**
<1 month	Recommended agent. 10 mg/kg per day in a single dose for 5 days (only limited safety data available.)	Not preferred. Erythromycin is associated with infantile hypertrophic pyloric stenosis. Use if azithromycin is unavailable; 40–50 mg/kg per day in 4 divided doses for 14 days	Not recommended (safety data unavailable)	Contraindicated for infants aged <2 months (risk for kernicterus)
1–5 months	10 mg/kg per day in a single dose for 5 days	40–50 mg/kg per day in 4 divided doses for 14 days	15 mg/kg per day in 2 divided doses for 7 days	Contraindicated at age <2 months. For infants aged ≥2 months, TMP 8 mg/kg per day, SMZ 40 mg/kg per day in 2 divided doses for 14 days
Infants (aged ≥6 months) and children	10 mg/kg in a single dose on day 1 then 5 mg/kg per day (maximum: 500 mg) on days 2–5	40–50 mg/kg per day (maximum: 2 g per day) in 4 divided doses for 14 days	15 mg/kg per day in 2 divided doses (maximum: 1 g per day) for 7 days	TMP 8 mg/kg per day, SMZ 40 mg/kg per day in 2 divided doses for 14 days
Adults	500 mg in a single dose on day 1 then 250 mg per day on days 2–5	2 g per day in 4 divided doses for 14 days	1 g per day in 2 divided doses for 7 days	TMP 320 mg per day, SMZ 1,600 mg per day in 2 divided doses for 14 days

* Trimethoprim sulfamethoxazole (TMP–SMZ) can be used as an alternative agent to macrolides in patients aged ≥2 months who are allergic to macrolides, who cannot tolerate macrolides, or who are infected with a rare macrolide-resistant strain of *Bordetella pertussis*.

Figura 2 - Trattamento e profilassi della pertosse (da CDC Guidelines, MMWR 2005)

dei fattori di rischio per OMAR (quali abolizione del fumo passivo, uso del lavaggio nasale, limitazione della frequenza in comunità) (Tabella 1). La ragione per cui una profilassi un tempo applicata sistematicamente in tutti i cosiddetti "otitis prone children" viene oggi utilizzata assai meno è quella, già ricordata, della possibile selezione di patogeni resistenti. La profilassi antibiotica dell'OMAR viene, infatti, condotta, con una dose di antibiotico (di solito, l'amoxicillina) che è la metà esatta di quella comunemente somministrata per terapia, con ovvia permanenza per lungo tempo a livello dell'albero respiratorio di concentrazioni di farmaco inferiore alla MIC dei germi colonizzanti le vie aeree, con grande possibilità di selezione di patogeni resistenti.

Una seconda eccezione è rappresentata dalla profilassi della pertosse nei contatti che non siano vaccinati o siano stati vaccinati da molto tempo. E' noto, infatti, che la durata dell'immunità conferita dalla vaccinazione è limitata a 5-10 anni cosicché non è impossibile che bambini grandi od adolescenti, pur vaccinati, possano essere infettati da *Bordetella pertussis* e sviluppare malattia, contagiando eventuali contatti. Le recenti linee guida dei CDC dicono che debbono essere profilassati con un macrolide (l'azitromicina è considerato quello di scelta per la maggiore semplicità d'uso rispetto agli altri e, in confronto alla claritromicina, per la più elevata disponibilità di dati sull'efficacia) tutti i contatti con un caso indice considerati a rischio, particolarmente quando, nel contesto familiare, sono presenti bambini al di sotto dell'anno e donne nel terzo trimestre di gravidanza (Tabella 2).

Anche i bambini affetti da fibrosi cistica possono essere considerati oggetto di profilassi antibiotica. In questo caso l'intervento dovrebbe essere mirato ad evitare le infezioni da *Staphylococcus aureus*, un batterio che sembra dare un contributo rilevante in termini di infezione, infiammazione cronica e distruzione del tessuto polmonare, tipici di questa malattia. In realtà, l'effettiva efficacia di questo intervento è largamente dibattuta, tanto che, mentre gli esperti inglesi suggeriscono l'uso della flucloxacillina nei soggetti al di sotto dei 2 anni, quelli americani non ritengono di raccomandare alcuna profilassi. A complicare le possibilità di giudizio vi è, poi, il fatto che l'uso dei farmaci anti-stafilococco potrebbe associarsi con un aumento del rischio di colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*, principale microrganismo responsabile della patologia acuta nelle fase avanzate di malattia. La conclusione a cui sono giunti alcuni autori è che, in attesa di studi atti a risolvere i dubbi, venga assicurata la profilassi solo ai bambini di età inferiore

a 3 anni, in un periodo, cioè, nel quale gli antibiotici sembrano effettivamente evitare le infezioni stafilococciche senza eventi avversi o comparsa di patogeni resistenti.
Come sembra chiaro da quanto sopra ricordato, la profilassi antibiotica delle IR ha poco e ben selezionate occasioni per essere impiegata in pediatria. Una scelta accurata dei casi nel quale utilizzarla è condizione essenziale non solo perché l'intervento risulti efficace ma perché possano essere evitati effetti negativi assai superiori ai teorici vantaggi.

Bibliografia

1. 2005 CDC Guidelines. Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis. MMWR 2005; 54(RR14): 1-16
2. Halter R, Nashelsky MLS. Is antibiotic prophylaxis effective for recurrent acute otitis media? J Fam Pract 2004; 53. 12-16
3. Smyth A. Prophylactic antibiotic in cystic fibrosis: A conviction without evidence? Pediatric Pulmonology 2005; 40: 471-476

Un'infanzia da difendere: il ruolo del pediatra

A. Margiotta

Responsabile U.O.C.
Coordinamento C.P.I.
Provincia di Lecce

Lo sfruttamento del lavoro minorile costituisce una grave violazione dei diritti dei bambini. La causa principale dello sfruttamento minorile è la povertà delle famiglie, che costringono i propri figli a lavorare per ricavarne denaro.
Nel mondo ci sono 250 milioni di bambini tra i 5 i 14 anni che vengono sfruttati.
Dalle ricerche UNICEF risulta che il 61% del lavoro minorile è concentrato in Asia, il 32% in Africa e il 7% nell'America Latina, poiché i bambini vengono impiegati ovunque, non solo nelle zone più povere.
Si tratta di cifre approssimative per difetto in quanto se un bambino non viene registrato all'anagrafe è come se non esistesse. Eppure nel mondo a milioni di bambini non è riconosciuto il diritto all'identità senza la quale non è possibile garantire nessun diritto.
Se si potessero contare anche le bambine che prestano servizio domestico nelle famiglie, il numero salirebbe in modo esponenziale.
È necessario, però, distinguere nello scenario del lavoro minorile quello regolamentato e quello illegale.

Il boicottaggio del lavoro minorile molte volte porta a conseguenze veramente disastrose. Ricordiamo che nel 1993 il senato degli Stati Uniti presentò una proposta per bandire l'importazione di prodotti di industrie straniere che impiegavano forza lavoro al di sotto dei 15 anni.
Sia la Levi Strauss e la Reebok potenti multinazionali, scesero in campo redigendo accordi che prevedevano il rifiuto di acquistare tessuto da quelle industrie che utilizzavano manodopera di bambini al di sotto dei 14 anni. In realtà si ebbe come immediata reazione il licenziamento in massa di 55.000 minori.
Da una ricerca condotta dall'UNICEF e da alcune ONG locali a due anni dai licenziamenti di massa risultò che gli stessi minorenni non erano ritornati a scuola, che la loro cacciata non aveva creati posti di lavoro per adulti e che molte bambine erano finite nel giro della prostituzione e dello sfruttamento sessuale per fini commerciali.

A Firenze, nel primo congresso contro il lavoro minorile tenutosi dal 10 al 12 maggio 2004 ***"Children's World Congress on child Labour"*** i minori sfruttati hanno portato direttamente la loro testimonianza: **Dora**, ragazza texana che lavora nei campi da quando era piccolissima esposta al taglio degli strumenti agricoli e dei pesticidi; **Alice** che in Costa d'Avorio ha cominciato a lavorare a 7 anni in una discarica pubblica, raccogliendo gli scarti degli ospedali; **Shiv** ridotto in schiavitù per 4 anni costretto a lavorare in un'industria di tappeti dove, a stento è stato sfamato, senza mai ricevere paga.
Questi ragazzi sono stati tutti ammessi ad un programma di alfabetizzazione.
Nel congresso di Firenze, i protagonisti hanno rappresentato il 250 milioni di bambini e bambine costretti a faticare nelle cave e nelle industrie, a cucire palloni e tessere tappeti, nascosti nel lavoro domestico e dei campi, obbligati alla prostituzione e alla guerra.

Il congresso di Firenze ha fatto il punto sui passi avanti compiuti nel prendere atto del lavoro minorile ma ha anche evidenziato lo scollamento fra gli impegni assunti dai governi, imprese e organizzazioni internazionali e quanto realmente accade, tenuto conto dei dati che indicano l'aumento e non la riduzione del lavoro minorile.
Quest'ultima circostanza è conseguenza dello scotto di politiche economiche miopi, come quelle imposte dalla Banca Mondiale e dal Fondo Monetario Internazionale ai governi dei paesi in via di sviluppo che, per far fronte al galoppante costo del debito pubblico, hanno dovuto seguire programmi di aggiustamento strutturale con tagli all'istruzione, ai sussidi alimentari e ai servizi sociali. I costi sociali di queste riforme economiche hanno fortemente colpito la scuola che rappresenta invece uno dei principali strumenti per combattere il lavoro minorile. In quei paesi infatti come Cuba e lo stato indiano del Kerala, che sono riusciti a garantire il dirit-

to all'istruzione a tutti i bambini, questo fenomeno non ha una connotazione così marcata. Il lavoro minorile si annida soprattutto nelle classi sociale più emarginate delle minoranze etniche. Negli USA i minori che lavorano sono asiatici o latino americani; in Brasile sono bambini della popolazione indigena; in Argentina sono figli di immigrati del Paraguay e in Thailanda i minori impiegati nell'industria della pesca provengo per lo più dal Myanmar. Inoltre nell'Europa Orientale il numero bambini che lavorano è aumentato per il repentino passaggio da un economia centralizzata ad una di mercato. Anche nei paesi industrializzati come nel Regno Unito e gli Usa la crescita del lavoro terziario e la richiesta di una forza lavoro più flessibile hanno contribuito all'espansione del fenomeno.
Quando si parla di lavoro minorile è necessario distinguere tra lavoro pesante e lavoro leggero, tra lavoro cosiddetto benefico e lavoro intollerabile, tra lavoro positivo e lavoro minorile coatto. Non si possono infatti, mettere sullo stesso piano i bambini che lavorano poche ore al giorno in attività non pericolose per la salute e lo sviluppo con i piccoli schiavi delle fornaci a carbone dello stato brasiliano del Mato Grosso.
Per i primi infatti il lavoro può dare, a volte i mezzi per frequentare la scuola: se venisse impedito sarebbe un fattore di impoverimento economico molto forte.
Per il secondo caso i bambini che non possono andare a scuola né ricevere un'adeguata istruzione, il lavoro è uno sfruttamento inaccettabile e un abuso.
Dobbiamo inoltre fare un distinguo tra child labour (quei lavori pesanti legati allo sfruttamento e alla schiavitù) e il child work (forme più leggere di attività, non necessariamente penalizzabili sotto il profilo sociale).
È importante anche distinguere tra lavoro consenziente, quello cioè svolto da un minore che non ha altre alternative in accordo con i genitori per guadagnare qualcosa in supporto al reddito familiare e il lavoro forzato, quando il bambino viene allontanato e ridotto in schiavitù.
In Asia meridionale bambini di 8/9 anni vengono dati come pegno di piccoli prestiti dai loro genitori ai proprietari di piccole fabbriche o a intermediatori.
Lo sfruttamento della povertà è alla radice del lavoro minorile; i bambini lavorano perché contribuiscono al mantenimento della loro famiglia. Il paradosso è che il lavoro non c'è per gli adulti ma è disponibile per i loro figli e questo perché un bambino viene pagato molto meno di un adulto, non si ribella e non rivendica salari migliori.

Se invece esaminiamo la situazione del lavoro minorile in Italia, è difficile stabilire con certezza la quantità dei bambini impiegati.
Ipotizzando una distribuzione uniforme tra Nord/Centro/Sud, quello che varia è il tipo di lavoro che può essere occasionale, estivo o continuativo.
Continuativo questo è svolto in attività familiari di artigianato o piccole aziende ed è tipico del nord-est.
Al sud il lavoro minorile è svolto prevalentemente come baby cameriere e nelle botteghe. In Calabria i minori sono impiegati prevalentemente nel settore agricolo come in tutte le regioni del sud, dove il fenomeno è molto esteso a causa delle famiglie povere e numerose.
Conseguentemente i 300.000 bambini che in Italia sono costretti a lavorare a causa di situazioni di miseria, sono impiegati soprattutto nelle aziende commerciali e artigiane dove i controlli sono scarsi.

Studi sul lavoro minorile in Italia sono stati condotti dalla Cgil e presentati a Roma nell'aprile del 2000. Tale studio guarda all'impiego dei minori come un fenomeno sempre più preoccupante, indegno di un paese civile.
Sulla scia dell'inchiesta della Cgil l'IRES ha continuato il percorso di studi focalizzando l'attenzione in tre aree metropolitane: a Napoli per il Sud, a Roma per il Centro, e a Milano per il Nord.
Gli interrogativi che l'IRES si è posto sono i seguenti:

Chi sono i minori che lavorano in Italia?
Quali sono le loro storie di vita, e i loro percorsi di inserimento precoce nel circuito del lavoro?
In che modo le esperienze di lavoro precoce concorrono a determinare condizioni di irreversibilità nei percorsi di vita e quindi a contrassegnare destini sociali?

Riporto qui di seguito le indagini dell'IRES sulle 3 aree metropolitanee:

Roma
Nell'area metropolitana della capitale l'indagine ha evidenziato un fenomeno consistente, che riguarda le attività di strada svolte da minori provenienti dall'Europa dell'Est e spesso appartenenti a comunità Rom. Il fenomeno è diffuso un po' su tutto il territorio romano, con delle punte nelle zone centrali: i minori sono coinvolti in attività che

vanno dall'accattonaggio ad attività più a carattere "para-lavorativo", quali ad esempio la pulizia dei vetri delle automobili ai semafori. L'esperienza del "lavoro di strada" è di solito molto precoce prende avvio come forma di accompagnamento all'attività di accattonaggio svolta anche dagli altri componenti familiari. Il lavoro precoce si inserisce in progetti migratori familiari di solito non di tipo stanziale, ma a carattere transitorio. La scelta di immigrare in Italia spesso associata a gravi difficoltà socio-economiche; la marginalità sociale ed economica comunque caratterizza la maggior parte delle famiglie anche in Italia. I percorsi di scolarizzazione dei minori appaiono legati alle esperienze e ai vissuti nel paese di origine. In Italia, invece, le esperienze con la scuola si diradano: i percorsi d'inserimento scolastico emersi sia nella scuola media che elementare sono a carattere discontinuo. E' emersa inoltre la diffusione di forme di lavoro minorile all'interno della comunità cinese romana. I minori cinesi coinvolti in attività di lavoro precoce sono sia maschi che femmine, di età compresa tra i 10 e i 14 anni. Le loro esperienze assumono nella quasi totalità di casi la forma di contributi di varia natura alla realizzazione del progetto migratorio familiare e comunitario di tipo imprenditoriale. Si è riscontrato un loro coinvolgimento nelle attività commerciali e di ristorazione gestite dai genitori, o nelle quali i genitori lavorano come dipendenti, sia in attività di domestiche e di cura familiare. Infine si è riscontrata la rilevante persistenza di forme di lavoro minorile, talvolta anche ai limiti dello sfruttamento, tra i pre-adolescenti italiani, nelle zone periferiche della città, caratterizzate da bassi tassi di sviluppo e alti livelli di disoccupazione ed emarginazione sociale.

Napoli

Nell'area metropolitana partenopea, i minori coinvolti in esperienze di lavoro precoce si concentrano nella fascia di età fra i 12 e i 16 anni.

Sono coinvolti in attività di cura svolte soprattutto dalle bambine e dalle ragazzine e in "lavori veri e propri", caratterizzati da regole di strutturazione formale, quali orari rigidi e prefissati, paga di tipo salariale, appartenenza a settori produttivi rappresentativi tipici del mercato del lavoro metropolitano, mansioni analoghe a quelle svolte dagli adulti. I settori di maggiore impiego sono il terziario, principalmente attività commerciali di beni alimentari, e piccole e piccolissime aziende,il più delle volte non regolarizzate, per la produzione di borse e materiale in pelle. Nel settore del commercio, si tratta spesso di attività di tipo saltuario e discontinuo, svolte non strettamente per necessità economiche familiari. Nel caso dei minori impiegati presso le piccole aziende tessili, si tratta invece di veri e propri lavoro, svolti in modo continuativo. Il percorso lavorativo, in genere, inizia con l'abbandono scolastico precoce, soprattutto fra la prima e la seconda media inferiore. Quasi sempre i canali per la ricerca del lavoro passano attraverso la rete informale di conoscenze del quartiere, che fa capo anche alla famiglia: i genitori considerano il lavoro precoce la sola via alternativa alla "strada", non percependo né la scuola né altre risorse istituzionali come credibili modelli alternativi.

Il nucleo medio è prevalentemente composto da genitori e una media di tre o quattro figli minorenni, che spesso vive in condizioni di disagio economico e sociale.

Milano

L'indagine qui ha riguardato soprattutto la fascia dei minori tra i 13 anni ed 18 anni. Sono stati individuati i seguenti profili: "*il saltuario*": qualche lavoretto ogni tanto in famiglia o presso terzi, per superare la noia dei banchi di scuola; "*il familiare*": a sostegno della microimpresa della famiglia; "il *lavoratore-lavoratore*"; "*il rinunciatario*" tra aspirazioni personali e mancanza di un contesto incentivante; "*il nulla-facente*": il più a rischio. Si assiste al fenomeno per cui il minore, che lascia il percorso formativo e inizia a lavorare in nero per la sua età, viene poi assorbito dal mercato del lavoro regolare pur non possedendo alcuna qualifica. In altri casi, l'adolescente intervalla il lavoro a periodi di non occupazione, passando da un lavoro all'altro, e qualora gli si presenti l'opportunità di inserirsi nel mercato del lavoro regolare, tende a rifiutarla, poiché non fa parte di un progetto più ampio di vita, bensì è finalizzato alla soddisfazione di bisogni di consumo immediato, e si accompagna alla difficoltà di immaginare un investimento sul futuro.

Fra i minori che hanno deciso di non andare più a scuola, è anche presente chi non lavora e trascorre il tempo senza fare nulla; questo profilo sembra essere quello più a rischio. Non sono emerse situazioni familiari economicamente deprivate, bensì caratterizzate dalla presenza di uno op più redditi, anche medio alti. L'atteggiamento delle famiglie rispetto al lavoro precoce è di tipo positivi, o comunque non conflittuale, in quanto il lavoro è stato introiettato come esperienza vantaggiosa. Anche per i ragazzi, quin-

di, lo studio e la formazione rappresentano attività inutili o comunque on indispensabili per lo sviluppo personale.

Dallo studio effettuato dall'IRES, il fattore che accomuna l'impiego del lavoro minorile nelle 3 aree geografiche è la circostanza che il minore ha poche prospettive per il futuro, segue le orme dei genitori che hanno lavorato giovanissimi e che gli incidenti sul lavoro non vengono denunciati.

Da una ricerca in Italia dell'ISTAT, riferita all'anno 2000, si stima che in Italia lavorano 144.000 ragazzi tra i 7 e i 14 anni di cui 31.000 possono definirsi letteralmente **sfruttati.**
L'ISTAT nella ricerca realizzata con il Ministero del Lavoro precisa che non tutto il lavoro "under 14" va considerato illegale.
Bisogna distinguere tra i lavoro veri e propri e i "lavoretti" fatti dai ragazzi, spesso a casa continuando a studiare.
I dati, comunque, ci dicono che l'11,8% di questo piccolo esercito ha prestato la propria attività in una fabbrica o in un cantiere, in ambiente certo non salubre per un ragazzo.
I dati raccolti dall'ISTAT sono in linea con le stime dell'ILO (Ufficio Internazionale del Lavoro).
Il primo contatto con il lavoro nero avviene con una occupazione stagionale quasi sempre per non meno di 3 mesi.
Solo il 12,6% dei giovani interpellati ha confessato di non essere andato a scuola per lavorare.
L'ISTAT ci dice, inoltre che quasi 1/5 lavora in bar, ristoranti, alberghi; seguono i negozi (14,9%), in agricoltura (14,1%). L'11,4% dei ragazzi lavora in casa propria, il 9,6% presso parenti e altre persone.
Più alte ovviamente le percentuali dei lavoratori tra 15 e 19 anni.
Si stima siano almeno 334.000, cioè 1 ragazzo su 10.
Queste presenze sono particolarmente alte in regioni (Trentino,Veneto, Emilia Romagna) dove vi è piena occupazione; e più basse nelle regioni del centro-sud (Lazio, Calabria e Sicilia). Gli occupati under 19 nel 69,2% dei casi hanno la licenza media, mentre il 7,8% la licenza elementare.

Per concludere è evidente che non vi può essere contrasto del lavoro minorile senza la sensibilizzazione prima delle famiglie e poi dei ragazzi sulla necessità di frequentare la scuola e concludere il percorso di studi obbligatorio.

Tempo dello sviluppo puberale nelle bambine italiane

G. Russo, M.Pitea, T. Mastropietro, I. Colombo, M. Picca[1], R. Marinello[1], G. Chiumello

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Università Vita-Salute San Raffaele Milano
[1] Federazione Italiana Medici Pediatri -Regione Lombardia
Dipartimento Formazione Permanente

La pubertà è caratterizzata dall'insieme dei cambiamenti ormonali, somatici, psicologici, metabolici che portano l'individuo a completare lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e ad acquisire capacità riproduttiva.

Se sono abbastanza chiari e ben definiti i mutamenti ormonali e somatici che caratterizzano sia le fasi iniziali dello sviluppo sia la loro prosecuzione, non è altrettanto chiaro e definito qual è il meccanismo, l'interruttore o gli interruttori che innescano questo processo.

Il segnale che determina l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi alla pubertà è l'aumento del rilascio pulsatile di GnRH in associazione con l'aumento dell'espressione del gene che codifica per questo neuropeptide.

In Europa si è assistito nell'ultimo secolo ad un evidente anticipo dei tempi dello sviluppo puberale; infatti all'inizio del 19° secolo la pubertà iniziava all'età di 17 anni per poi anticipare ad un'età più precoce fino agli anni '80 quando l'età di inizio dello sviluppo è parsa stabilizzarsi. Allo stesso modo l'età del menarca continuativamente si è abbassata fino agli anni '80, per poi apparentemente fermarsi negli ultimi 20 anni.

Attualmente nei paesi europei l'inizio della pubertà appare a circa 10.5-11 anni nelle femmine e l'età media del menarca varia tra 12.5 e 13 anni. Nei maschi l'inizio dello sviluppo compare a circa 11-11.5 anni.

Questo andamento nel timing della pubertà sembra dipendere da fattori ambientali, quali migliori condizioni di salute, abitudini alimentari, migliore stato nutrizionale e socio-economico. Le abitudini alimentari e lo stato nutrizionale possono giocare un ruolo nello sviluppo sessuale: è un processo che richiede energia, pertanto è essenziale che al momento dello sviluppo puberale il sistema nervoso centrale riceva informazioni sulle riserve energetiche. E' stato ipotizzato che la leptina, neuro-ormone prodotto dagli adipociti, sia un segnale correlato ai depositi di grasso dell'organismo ed alle riserve energetiche. Il BMI e la leptina possono giocare un ruolo di modulatori nella riattivazione del GnRH pulsatile. Ultimamente è stato anche dibattuto il ruolo che sostanze ormonali o ormono-simili presenti nell'ambiente possano avere nello sviluppo puberale. Molte sostanze chimiche possono influenzare il sistema endocrino e alcune di queste sono state associate ad alterazioni dello sviluppo puberale.

Le patologie che riguardano la pubertà interessano sia i tempi dello sviluppo, sia la capacità di completare l'intero processo. Diventa quindi di fondamentale importanza conoscere i reali tempi di sviluppo nelle varie popolazioni.

La **pubertà precoce** è definita dalla comparsa dei caratteri sessuali secondari ad un'età inferiore a 2 deviazioni standard rispetto alla media, cioè prima degli 8 anni nelle femmine e prima dei 9 anni nei maschi. Tale definizione cronologica è stata negli ultimi anni messa in discussione dopo la comparsa di un articolo su Pediatrics nel 1997, che evidenziava come in un'ampia casistica americana l'età media di comparsa dei primi segni di sviluppo nelle femmine fosse più precoce di quanto ritenuto; di conseguenza poneva il problema se non dovesse essere ridiscussa anche la definizione cronologica di pubertà precoce. Questo studio evidenziava come la comparsa di telarca ad uno stadio 2 secondo la classificazione di Tanner avvenisse ad un'età media di 9.9 anni nelle bambine di razza bianca e di 8.8 anni nelle bambine di razza nera Africana-Americana, quindi rispettivamente circa 1 anno e 2 anni prima in confronto ai precedenti studi. Il 15.4% delle nere afro-americane e il 5% delle bianche esaminate tra i 7 e gli 8 anni presentavano uno sviluppo mammario pari ad uno stadio secondo di Tanner o maggiore. L'età media del menarca non sembrava invece variare per le bianche (12.8 anni) ed era leggermente anticipata per le nere (12.1 anni). Su questa base ed in seguito alle discussioni che seguirono, la Società di Endocrinologia Pediatrica Americana (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) commissionò uno studio per rivalutare i li-

miti per poter definire precoce la pubertà con le successive implicazioni per la sua valutazione e l'eventuale trattamento. Emersero le seguenti raccomandazioni: la valutazione per pubertà precoce deve essere riservata a quelle bambine che presentano segni di sviluppo prima di 7 anni (se bianche) e prima di 6 anni (se nere afro-americane); le bambine che presentano un inizio di sviluppo oltre questi limiti cronologici devono essere valutate se hanno una rapida progressione della pubertà con un'età ossea molto avanzata o una previsione staturale inferiore a 150 cm oppure se presentano sintomi neurologici o alterazioni del comportamento o dello stato emotivo. Per i maschi non emersero raccomandazioni differenti dalle precedenti: devono essere valutati quelli che presentano un inizio di sviluppo prima dei 9 anni.
Tali conclusioni sono state e sono tuttora criticate da molti endocrinologi pediatri: in particolare studi europei, condotti tuttavia su numeri ridotti, ma anche americani non avrebbero evidenziato un sostanziale anticipo dello sviluppo puberale né una tranquillizzante benignità degli esordi puberali tra i 6 e gli 8 anni, suggerendo che i limiti introdotti all'inizio degli anni '70 siano tuttora validamente utilizzabili in ambito clinico.
In Italia non esiste una stima precisa dei disturbi legati alla pubertà precoce e delle loro eventuali cause, perchè gli studi epidemiologici sono pochi e su campioni non particolarmente estesi. Per questo motivo il Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza dell'Università Vita-Salute San Raffaele Milano e la FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri) della Regione Lombardia, hanno progettato uno studio epidemiologico collaborativo, che ha coinvolto 80 pediatri di famiglia delle varie province lombarde, con i seguenti obiettivi principali:

- individuare i tempi corretti di sviluppo puberale nelle femmine
- individuare la percentuale di alterazioni dello sviluppo puberale nelle varie età
- identificarne le eventuali cause

Bibliografia

1. Plant TM. Neurophysiology of puberty. Journal of Adolescent Health 31: 185-91, 2002.
2. Suter KJ, Phol CR et al. Circulating concentrations of nocturnal leptin, growth hormone and insulin-like growth factor-I increase before the onset of puberty in agonadal male monkeys: Potential signals for the initiation of puberty. J Clin Endocrinol Metab 85: 808-14, 2000.
3. Plant TM. Leptin, GH and the onset of primate puberty. J Clin Endocrinol Metab 85: 458-60, 2001.
4. Papadimitriou A. Sex differences in the secular changes in pubertal maturation. Pediatrics 108: e65-65, 2001.
5. Herman-Giddens ME, Slora EJ et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office pactice: a study from the pediatric research in office settings nework. Pediatrics 99: 505-12, 1997.
6. Elders MJ, Scott CR et al. Clinical work-up for precocious puberty. Lancet 350: 457-8, 1997.
7. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics 104: 936-41, 1999.
8. Lee PA, Kulin HE et al. Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty. Pediatrics 107: 1493, 2001.
9. Midyett LK, Moore WV et al. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? Pediatrics 111: 47-51, 2003.

Crescita e sviluppo dei bambini adottati dall'estero

R. Virdis, L. Cagozzi, C. Franzini, S. Fantoni, M.L. Villani,
A. Kosmarikou, L. Ceresini, M.E. Street

Dipartimento Età Evolutiva,
Università di Parma

La valutazione della crescita staturo-ponderale e, successivamente, dello sviluppo puberale rappresenta un momento importante nel bilancio di salute del bambino immigrato e del bambino adottato dall'estero perché sono soggetti con potenzialità genetiche specifiche, spesso differenti delle nostre, e sarebbe utile avere a disposizione dei percentili di riferimento della etnia di provenienza del bambino. L'aspetto genetico tuttavia rappresenta solo uno dei fattori in grado di influenzare l'accrescimento di un bambino; per poter fare un'analisi ed una previsione più accurate sarebbe, infatti, necessario conoscere almeno il decorso della gravidanza, il peso alla nascita e le condizioni ambientali, l'andamento della crescita precedente all'adozione o all'arrivo in Italia con la famiglia (1).

Non vi sono molti studi sulla crescita e lo sviluppo puberale dei bambini immigrati, particolarmente in Italia, ove, al contrario, sono stati analizzati a fondo le tipologie delle eventuali malattie, la frequenza delle stesse e le loro condizioni favorenti o scatenanti (2). Fra i pochi studi auxologici ricordiamo quelli scandinavi ed olandesi che mostrano *patterns* simili a quelli dei bambini locali, tranne per la statura finale che è inferiore a quella dei locali, che, però è fra le più alte al mondo (3,4).

Per quanto riguarda i tempi di sviluppo puberale i bambini immigrati non sembrano avere una maggiore frequenza di pubertà precoce, come i bambini adottati, spesso loro connazionali, ma possono avere tempi anticipati sui bambini locali (nordici) e simili a quelli dei loro coetanei e connazionali ricchi rimasti in patria. Infatti, nei paesi in via di sviluppo sono ancora bene evidenti differenze sia di inizio della pubertà, sia di età del menarca sia infine di statura fra i bambini provenienti dalle famiglie abbienti locali ed i più poveri (1, 3, 4, 5)

Fatte queste premesse, limiteremo la nostra trattazione ai bambini adottati perché più studiati e con maggiori problemi di crescita e di sviluppo puberale.

I bambini adottati da paesi in via di sviluppo presentano spesso all'arrivo in Italia segni di malnutrizione o, quanto meno, peso corporeo e statura ai limiti inferiori della norma. Nei mesi successivi, le migliorate condizioni di vita, di alimentazione e psicologiche determinano nella maggior parte di loro un'accelerazione della crescita con rapido incremento ponderale e staturale e notevole miglioramento del percentile dell'altezza (*recupero accrescitivo o catch-up growth).* In alcuni soggetti, soprattutto femmine, questo fenomeno fisiologico continua con un vero sviluppo puberale che, data l'età, è da considerare precoce o, quanto meno, anticipato. Le sempre più frequenti segnalazioni di questi casi stanno rendendo questo evento molto comune al punto da rappresentare forse la causa più frequente di pubertà precoce nei paesi dell'Europa occidentale.

Le prime osservazioni sull'argomento sono state fatte in Svezia alla fine degli anni ottanta in bambine adottate dall'India (5,6). In un vasto studio epidemiologico, pubblicato a più riprese, Proos e collaboratori osservavano che le bambine indiane adottate in Svezia avevano un'età media del menarca inferiore sia a quella delle bambine svedesi sia a quella delle bambine indiane di classe sociale elevata (cioè senza problemi di alimentazione e senza disagio sociale) cresciute in patria. La minore età di comparsa del menarca (11 anni, rispetto a 13 anni delle svedesi e 11, 8-12, anni delle indiane benestanti ed oltre 14 anni della media indiana) era dovuto ad una tendenza generale di tutte queste ragazze a svilupparsi in anticipo, con un'elevata percentuale di bambine con menarca prima dei 10 anni e quindi con pubertà precoce (5,6). Quasi contemporaneamente anche noi abbiamo osservato bambine indiane adottate con pubertà precoce o anticipata, iniziata poco dopo l'arrivo in Italia (7). Il ripetersi delle nostre osservazioni, l'esperienza svedese e la segnalazione da parte di altri colleghi italiani di simili casi ci portavano a considerare tali eventi non fortuiti ma collegati al noto fenomeno del catch-up growth. In quegli anni anche in

Belgio veniva segnalato che una notevole percentuale (circa il 30%) di pazienti affetti da pubertà precoce (PP) era rappresentata da bambini adottati da paesi stranieri in via di sviluppo (8).

Aspetti clinici

Uno studio clinico, auxologico ed ormonale su 19 bambine adottate da paesi in via di sviluppo ha permesso di descrivere con una certa precisione la storia clinica di questa particolare forma di PP centrale (9). In base a questi dati, confermati da successive osservazioni su oltre 50 pazienti, la PP può comparire sia in bambine adottate precocemente (entro i 2-3 anni) sia in quelle adottate successivamente fra i 3 ed i 7 anni, ma le modalità e caratteristiche cliniche ed auxologiche sono differenti. In particolare vi è una progressione della pubertà più veloce nelle seconde che possono presentare il menarca anche pochi mesi dopo l'adozione. Un recente studio, inoltre sembra indicare un maggior rischio di PP fra le bambine adottate ad un'età maggiore di 2 anni, rispetto a quelle adottate sotto tale età (3).
Le bambine adottate più tardi presentano solitamente all'arrivo in Italia maggiori segni di denutrizione, ritardo accrescitivo staturale e disagio psicologico e, di conseguenza, una più evidente e spettacolare ripresa accrescitiva con "impennata" delle curve ponderali e staturali ed aumento in pochi mesi di numerosi chilogrammi e centimetri. All'arrivo mediamente il difetto ponderale è circa del 10% con un ritardo staturale fra -1 e -2,5 deviazioni standard, in pochi mesi molte di queste bambine hanno ricuperato completamente e sono addirittura già in eccesso ponderale, annullando quasi sempre il ritardo staturale. In alcune bambine adottate dopo i 4-5 anni di età, questa ripresa accrescitiva continua con l'accelerazione staturale dovuta ad un avvio puberale spesso passato inosservato perché la crescita del seno è in parte mascherata dall'adipe e perché la comparsa della peluria pubica è tardiva, e di scarsa entità (e talvolta mascherata dalla pigmentazione cutanea). A questo proposito, più volte abbiamo osservato la comparsa del menarca (con buona maturazione del seno) prima della crescita di una vera peluria pubica. Nelle bambine adottate prima di 2-3 anni di età la pubertà precoce è pure frequente, ma con caratteristiche simili a quelle di altre bambine non adottate, cioè una progressione più lenta e regolare delle caratteristiche puberali. In molte di queste bambine sia la prognosi accrescitiva molto scarsa, sia l'immaturità psicologica (dovuta all'età ed anche alle precedenti carenze affettive), sia la rapidissima progressione dello sviluppo puberale e scheletrica, con ingravescente peggioramento della prognosi staturale, rendono utile o necessario un intervento terapeutico di blocco della pubertà con analoghi del GnRH. Tale terapia, quando intrapresa, dà quasi sempre buoni risultati nelle bambine adottate precocemente con frequente miglioramento della prognosi di crescita iniziale. Nelle pazienti adottate dopo i 4-5 anni, giunte da poco e con probabilmente una maturazione ossea in ritardo rispetto all'età anagrafica a causa della precedente malnutrizione, la risposta alla terapia solitamente non migliora la prognosi di crescita iniziale, perché nonostante il blocco ormonale il fenomeno del catch-up growth continua facendo progredire anche l'età ossea, ma viene raggiunta ugualmente una statura soddisfacente per il potenziale accrescitivo (familiare e/o etnico) della paziente. In particolare segnaliamo che in qualche caso giunto in ritardo alla nostra osservazione, abbiamo prolungato la terapia con analoghi del GnRH oltre i 12.5 anni di età ossea generalmente consigliati con risposta soddisfacente e notevole miglioramento della prognosi staturale iniziale, in alcuni casi sotto i 140-145 cm. Infatti, una volta sospesa la terapia non si assiste a nessuna accelerazione staturale conseguente all'aumento degli ormoni sessuali, perché già avvenuta in precedenza con l'iniziale *spurt* adolescenziale ed ancor prima con il *catch-up growth* post-adozione (9).

Ipotesi fisiopatogenetiche

Numerose sono le ipotesi che possiamo avanzare per spiegare questo fenomeno, escludendo in partenza che tutte queste bambine fossero già destinate ad una precocità sessuale.
Un ruolo importante è svolto senza dubbio dalla dieta, direttamente e indirettamente tramite le variazioni metaboliche e somatiche che implica, quali stimolo alla produzione di sostanze endogene (ormoni, neurotrasmettitori, proteine citoplasmatiche ed extracellulari) e modificazioni corporee importanti per l'avvio dello sviluppo puberale. Il conseguente ingrassamento sottolinea il possibile ruolo del tessuto adiposo, specie nelle bambine adottate dopo i 5 anni, nelle quali si assiste ad un notevole incremento della massa adiposa in breve tempo, come avviene durante lo sviluppo puberale fisiologico. Gli adipociti, infatti, sono in grado di aromatizzare gli

androgeni surrenali (già fisiologicamente presenti per l'età ed ulteriormente stimolati dal *refeeding*) in estrogeni con precoce sensibilizzazione (*priming*) dei centri ipotalamici (9). Le migliorate condizioni alimentari aumentano la produzione endogena di somatomedina (IGF-1) che favorisce la maturazione puberale stimolando direttamente la crescita ovarica, la maturazione follicolare e la produzione di estrogeni, e favorendo tutto il processo puberale tramite un'aumentata secrezione di GnRH a livello ipotalamico. Un normale apporto nutritivo favorisce, inoltre, la secrezione di leptina importante regolatore dei processi puberali e regola il peptide Y inibitore degli stessi (8,9).

Anche fattori etnici e psicologici sembrano svolgere un certo ruolo nella determinazione di questo fenomeno. Numerose sono, infatti, le bambine indiane che se alimentate bene (come quelle delle classi sociali più ricche) hanno anche in patria un'età media del menarca fra le più basse al mondo (11.2-12.8 anni rispetto a 12.6 delle italiane, 13.0 delle europee del nord, >14 delle indiane povere e della maggior parte delle ragazze dei paesi in via di sviluppo) (10). Inoltre il peso e la statura media presentata dalla popolazione indiana al momento dell'inizio puberale, indipendentemente dall'età e dalla classe sociale, sembrano essere minori di quelli delle bambine occidentali (peso 27 rispetto a 33 kg; statura 137 rispetto a 142 cm), con un peso simile a quello medio delle bambine adottate indiane osservate da noi (25.5 Kg) (10). L'importanza di fattori psicologici è sottolineato dalla tempestività dell'inizio puberale subito dopo l'adozione, e dal caso emblematico di una bambina adottata a 2 anni ma successivamente trascurata e maltrattata al punto da essere tolta alla famiglia adottiva e affidata a 6 anni ad altri genitori, con immediato avvio del processo puberale (9).

Alcuni autori danno infine grande importanza all'esposizione di questi bambini a sostanze particolari come i derivati del DDT, ancora utilizzato nei paesi invia di sviluppo, notoriamente tossici e cancerogeni che agirebbero da contaminanti o *"endocrine disrupters"* causando alterazioni ormonali compresa una PP. Personalmente siamo abbastanza scettici su un ruolo preponderante di tali contaminanti; infatti, sebbene l'ipotesi abbia avuto larghi consensi a causa dell'autorevolezza dei proponenti, è, però, parzialmente in contrasto con l'assenza del problema nei bambini immigrati, pure esposti alle stesse sostanze (11).

Altri aspetti e conclusioni

Fra le conseguenze psicologiche di questa precocità sessuale segnaliamo l'imbarazzo di molte bambine nei confronti delle compagne di scuola, spesso molto più giovani di loro anagraficamente, e il desiderio di prolungare l'infanzia da parte di bambine che in precedenza non hanno affetto e calore familiare e che ora si vedono proiettate verso l'età adulta. In queste pazienti, più che in altre con PP, abbiamo notato rifiuto della crescita del seno, che viene nascosto e simulato sotto i vestiti, sconforto per i flussi mestruali, manifesta paura di essere abbandonate o rifiutate perché non più "bambine". Il disagio causato da un'età cronologica -vera o falsa- superiore a quella delle compagne di classe ha portato alcuni genitori, sostenuti da noi, alla richiesta in sede legale del riconoscimento di un'età anagrafica inferiore di 2-3 anni a quella dichiarata, con indubbi benefici sulla salute mentale dell'adolescente.

Fortunatamente non tutti i bambini adottati dall'estero hanno questi problemi, ma la ripresa accrescitiva è un fenomeno quasi costante, anche se negli ultimi tempi, soprattutto grazie all'adozione dai paesi dell'Est arrivano bambini di statura normale e talvolta già in lieve o modico sovrappeso. Nonostante ciò, anche quando i parametri auxometrici sembrano normali si assiste ad una quasi costante accelerazione di crescita staturale, da mettere in relazione alle migliorate condizioni psicologiche e causa talvolta di un viraggio verso l'obesità.

A questo proposito abbiamo recentemente analizzato di 79 bambini (30 maschi ed 49 femmine) seguiti dal Centro per le Adozioni Internazionali del nostro Dipartimento dal 1999 al 2004, i dati anagrafici (quali l'età al momento dell'adozione) ed auxologici (statura e peso all'adozione ed incremento staturo-ponderale espresso come aumento dei percentili dell'altezza e del BMI). L'età al momento dell'adozione variava da pochi mesi di vita all'età adolescenziale (età media: 4.4±2.8 anni). Dal punto di vista nutrizionale e accrescitivo, oltre la metà dei bambini avevano statura e peso inferiori a −1DS dalla media per l'età, in particolare 34/63 (54%) erano sotto il 20ı percentile. La maggior parte di loro era pure sottopeso con un BMI di 15.4±2.0 (36° perc.). In contrasto con questo dato è la presenza di un 21% di bambini già sovrappeso all'adozione (percentili di BMI >80° perc.). Dal momento dell'adozione si è osservata una rapida accelerazione della

crescita staturo-ponderale: i bambini sono aumentati in media di 37.0±27.9 percentili staturali e 29±48 percentili di BMI. Purtroppo in alcune bambine questa "ripresa accrescitiva" sfociava poi nello *spurt* staturale puberale precoce. (12)

In conclusione, i bambini adottati da paesi emergenti possono presentare alcuni problemi di crescita staturo-ponderale e di sviluppo puberale, e nel loro follow-up i curanti devono conoscere i rischi ed i disturbi che possono comparire. Questi problemi devono essere noti anche ai genitori, perché anch'essi siano in grado di sospettarli e segnalarli tempestivamente al curante. Naturalmente questa sorveglianza non deve essere vissuta con ansia o paura, ma deve essere espressione dell'amore con cui solitamente si vigila sui propri figli.

Bibliografia

1. Gabrielli O, E. Rocchi, R. Virdis: Le adozioni Internazionali. In: G. Bona "Il bambino immigrato", Editeam, Cento, 2003 pp.97-109.
2. Salvioli GP, Acerbi L, Ambrosioni G, et al. (Virdis R): A report on immigrant child. Riv It Pediat 22:471-474,1996
3. Teilaman G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK: Increased risk of precocious puberty in international adopted children in Denmark. Pediatrics 2006,118:e391-399
4. Fredriks AM, Van Buuren S, Jeurissen SE, et al.: Height, weight, body mass index and pubertal reference values for children of Turkish origin in the Netherlands. Eur J Pediatr 2003,162:788-793
5. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T,: Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden: Menarcheal age. Acta Paediatr Scand 1991,80:852-8.
6. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T: Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden: Catch-up growth and final height. Indian J pediatr 58:105-114,1991.
7. Virdis R, E Madoglio, L Ghizzoni, et al.: Precocious puberty in Indian girls adopted in Italy. 31st Ann. Meeting ESPE, 1992. Horm. Res. 37(S4):33,1992.
8. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez Gonzales L, et al.: Effects of changes in nutritional conditions on timing of puberty: clinical evidence from adopted children and experimental studies in the male rat. Horm Res 1992,37(S1):97-105.
9. Virdis R, Street ME, Zampolli M, et al.: Precocious puberty in girls adopted from developing countries. Arch Dis Child 1998,78:152-54.
10. Qamra SR, Metha S, Deodar SD: A mixed-longitudinal study on pattern of pubertal growth: relationship to socioeconomic status and caloric intake. Indian Pediatr 1991,28:147-56.
11. Krstevska-Konstantinova M; Charlier C, Craen M, et al.: Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. Hum Reprod 2001,16:1020-1026.
12. Kosmarikou A, Cagozzi L, , Braibanti et al. (Virdis R): Adozioni internazionali:crescita e problemi sanitari. Quaderni di Pediatria 4(1):230,2005

È nato: un manuale per la famiglia dalla nascita a 6 anni

L. Venturelli

Consiglio direttivo SIPPS

Perché un nuovo libro?

L'idea di scrivere un libro per i genitori , strumento di educazione a far crescere bene un bambino e a seguirlo nei suoi primi anni di vita, anni in cui si pongono le basi del suo sviluppo e della sua salute globale, è scaturita in ambito della nostra Società scientifica come naturale interesse di un gruppo di pediatri che ha come mandato quello di occuparsi di prevenzione e di problemi sociali. Certo, iniziative editoriali che si sono occupate in maniera accurata e positiva di nascita, crescita, puericultura e malattie ce ne sono state e ce ne saranno ancora, ma questa è forse la prima volta che gli autori, appartenenti alla SIPPS, scrivono per conto e sotto l'egida di una Società scientifica.

Il manuale si rivolge ai genitori per aiutarli nel meraviglioso, ma a volte difficile compito di crescere sani e felici i loro bambini: vuole essere perciò uno strumento di educazione e formazione per le famiglie, ma nel contempo si prefigge di raggiungerle tutte, attraverso un percorso di distribuzione tramite la pediatria di famiglia. Il libro passa dalle mani del pediatra a quelle del genitore e questo atto può diventare una modalità utile a iniziare il rapporto di fiducia genitore-pediatra al primo incontro ufficiale.

Cosa chiede un genitore da questo libro?

Per il genitore del nostro tempo le possibilità di aggiornarsi o di cercare informazioni sono molteplici. Basta rivolgersi alla biblioteca del quartiere o del paese, oppure recarsi in una libreria: quanti libri parlano di puericultura, di problemi infantili, di malattie dei bambini; poi oggi basta avere un computer e collegarsi ad Internet: le notizie su tutti gli argomenti non mancano di certo. Ma forse i nostri genitori vogliono qualcosa di autorevole, e qui il ruolo di garante di una Società pediatrica, la SIPPS, serve proprio a questo. Altrettanto forte è il desiderio di ottenere informazioni pratiche, spendibili direttamente e velocemente nella cura del proprio bambino e questo dovrebbe essere il punto di forza di questo manuale: percorsi schematici, indicazioni sulle cose essenziali da fare, in modo da aumentare e rinforzare il grado di autogestione parentale sui piccoli e grandi problemi di tutti i giorni. Ma i genitori desiderano forse ancora di più che i contenuti del libro siano in accordo almeno nelle sue parti generali, con le convinzioni e gli orientamenti scientifici del proprio pediatra curante. Per questo il testo è stato scritto da pediatri di famiglia, che vivono giorno dopo giorno l'esperienza dell'attività ambulatoriale, che hanno alle spalle altre pubblicazioni rivolte al grande pubblico, che si occupano di educazione alla salute e di comunicazione, che quotidianamente rispondono alla richieste dei genitori dei loro assistiti.

Tabella 1 - E allora quali consigli dare a voi genitori sui giochi?

- Siate creativi: scovate per il vostro bambino tante opportunità con le situazioni che si presentano diverse giorno per giorno con cose da guardare, pensare e fare (vedi qualche idea di gioco più avanti).
- Fate in modo da rendere interessante, per vostro figlio, le cose che state facendo, in modo da poterle finire con facilità, coinvolgendolo.
- Cercate di capire cosa interessa di più al bambino per seguire il suo naturale istinto.
- Parlate di quello che state facendo ad alta voce in modo da coinvolgerlo, anche se si tratta di cosa aggiungere alla lista della spesa o di quali oggetti si stanno mettendo in lavastoviglie.
- Cercate spazi e luoghi all'aperto dove il vostro bambino possa correre, saltare, arrampicarsi, specialmente se abitate in un appartamento senza grandi spazi o senza giardino.
- Fatevi aiutare da altre persone (nonni, baby sitter) che si prendano cura del vostro bambino quando voi avete impegni inderogabili.

Chi supporta il costo di questa opera?

La situazione ideale quando si parla di un progetto che coinvolge praticamente tutte le famiglie in cui nasce un nuovo bambino dovrebbe essere gestita e supportata economicamente dal servizio pubblico, sempre che si evidenzi la serietà dell'opera, la garanzia dei contenuti, il patrocinio di società scientifiche prestigiose. Ma le risorse sono limitate, l'opera è alla sua prima edizione, le istituzioni non garantiscono i tempi brevi di una iniziativa. Allora l'Azienda Plada, da sempre al servizio della pediatria italiana, si rende disponibile al supporto economico, crede nella validità dell'iniziativa e nella capacità scientifica degli autori. Vuole essere al servizio delle famiglie. L'azienda ha una tradizione di qualità nella sua linea produttiva e attraverso questa opera vorrebbe far passare proprio questo messaggio. Nella logica della trasparenza nei confronti dei genitori, della classe pediatrica, delle istituzioni non condiziona i contenuti del testo, non inserisce subdolamente i propri prodotti , chiede di presentare i suoi sistemi di qualità e di sicurezza delle linee produttive attraverso un'appendice ben evidenziata (l'azienda informa) , intende proporsi alle Istituzioni come azienda collaborante ad iniziative di respiro nazionale.

Perché un libro che parla di infanzia fino ai 6 anni?

Ci sono già in commercio molti manuali di varie fogge e dimensioni che si occupano del periodo neonatale, del ritorno a casa della mamma, dell'allattamento, delle prime nozioni di puericultura. Questo

Tabella 2 - Quando telefonate al pediatra:

- chiamate nelle fasce orarie previste
- telefonate il prima possibile, al mattino, per prenotazioni di visite per malattia
- evitate la prima ora a disposizione al mattino per problemi non urgenti (cioè per prenotazione di visite di controllo, richiesta di certificati o di ricette, per consigli sull'alimentazione, ecc.)
- al telefono siate il più possibile brevi e concisi
- tenete a portata di mano carta e penna, tessera sanitaria del bambino
- riferite sui farmaci che il bambino sta assumendo
- prima di telefonare, consultate le schede dei consigli per il trattamento immediato della febbre, della diarrea, delle infezioni respiratorie, ecc.: potreste trovare già una risposta ad alcuni dei Vostri problemi)
- se risponde la segreteria telefonica, ascoltate attentamente cosa dice; lasciate un messaggio solo se la segreteria vi dice chiaramente di farlo: in questo caso specificate bene nome e cognome del bambino, n° telefonico, motivo della chiamata

Tabella 3 - Raffreddore

Può succedere che vostro figlio sia sempre raffreddato o abbia frequenti infezioni delle via aeree superiori. È infatti normale che un bambino contragga il raffreddore 8 o più volte all'anno. Questo perché esistono centinaia di virus differenti e i bambini incontrano ognuno di essi per la prima volta. Gradualmente si costruiscono le difese immunitarie e così si ammalano meno spesso. Che fare?
Di seguito vi sono alcuni suggerimenti su come trattare il raffreddore:

- Non somministrate antibiotici: poichè il raffreddore è causato da virus e non da batteri gli antibiotici non servono. È molto meglio che l'antibiotico venga usato per le malattie serie.
- La maggior parte dei raffreddori migliora in 5-7 giorni.
- Non vi sono farmaci efficaci per la cura di tosse e raffreddore: la cosa migliore è mantenere pulito il naso: per sciogliere e lavar via le secrezioni utilizzate le soluzioni saline da spruzzare o da introdurre nelle narici più volte al giorno.
- Cercate di far soffiare bene il naso al bambino, possibilmente tappando una narice per volta mentre si soffia
- Evitate, se non prescritti dal pediatra, i decongestionanti nasali; il loro uso eccessivo e improprio può portare ad atrofia della mucosa nasale.
- Fate bere di più il bambino, proponendogli frequentemente sorsi di acqua: l'acqua, anche quella che si beve, aiuta a sciogliere le secrezioni.
- Un cuscino o una coperta messa sotto il materasso del bambino piccolo per alzare la testa può aiutarlo a respirare meglio e di conseguenza a farlo dormire meglio.
- Febbre e dolore possono essere trattati con il paracetamolo o con l'ibuprofene alle dosi consigliate dal vostro pediatra.
- Sollecitate tutta la famiglia a lavarsi le mani per evitare il contagio del raffreddore con le secrezioni infette.

manuale vuole allargare lo spazio temporale fino all'età in cui il bambino va alla scuola primaria. I motivi? Pensiamo che un testo che spazi in tutta l'età della prima infanzia possa essere una risorsa migliore per i genitori, possa essere tenuto aperto anche oltre l'anno di vita, cioè serva a dare utili consigli non solo sull'alimentazione e sulla puericultura, ma anche sul gioco, sul comportamento, sull'inserimento del piccolo in comunità.
Se poi il manuale deve essere lo strumento operativo del pediatra di famiglia per veicolare messaggi di educazione alla salute durante la crescita del bambino, l'età 0-6 copre proprio il periodo di esclusività di questo rapporto.

I contenuti
Il testo affronta nei vari capitoli in modo conciso, ma non superficiale tutte le tematiche che si ritiene possano essere utili alle famiglie. Ecco l'elenco dei capitoli:
- I primi giorni a casa
- L'alimentazione
- La crescita, lo sviluppo
- Il gioco
- Il comportamento
- E se si ammala?
- Le vaccinazioni
- Gli incidenti e le manovre di rianimazione
- L'ingresso in società del bambino
- Diritti della mamma

Alcune peculiarità
Si è voluto dare un taglio pratico, pragmatico all'intera opera, specie quando si dispensano consigli, vedi anche tabella 1. Per questo sono stati evidenziati alcune parti attraverso box appositi per rendere più facile la lettura dei messaggi essenziali, vedi tabella 2. Nella parte dei disturbi e sintomi di malattia si sono privilegiate delle risposte chiare e semplici per i genitori sul "che fare"(vedi tabella 3). In alcuni capitoli si è dato spazio alla voce dei genitori, inserendo dei loro commenti o preoccupazioni in virgolettato, rendendo più viva la lettura sull'argomento (vedi tabella 4).

Tabella 4 - Vasino e toilette

"E' difficile non insistere. Vedevo altri bambini che conosco, più piccoli del mio e tutti usavano il vasino o la toilette mentre il mio marmocchio portava ancora il pannolone. Ma alla fine anche lui ha imparato: a pensarci adesso, non è poi così importante: tutti imparano prima o poi! Certo importava più a me del pannolone che ad Alberto. Ma allora, mi chiedo, perché preoccuparsi?"

"Mia suocera continuava a ripetermi che tutti e tre i suoi figli, ad un anno di età, erano capaci di usare il vasino. Non sapevo se crederle o no; mi sembrava impossibile! Pensandoci ora, suppongo che abbia passato molto tempo a tenere seduti i figli sul vasino senza che loro si rendessero conto di quello che facevano. A lei bastava aver raggiunto l'obiettivo. Bene, per cominciare io non ho nè il tempo, nè la pazienza per questo e, comunque, non mi sembra ne valga la pena."

Quando consegnare il manuale?

La distribuzione del manuale alle famiglie è per ora pensata al momento della prima visita dal pediatra di famiglia, per rendere più personalizzata la consegna e per favorire, come già si è detto, la relazione di fiducia tra medico e paziente, con la garanzia che da ambo le parti ci sia un gradimento del manuale e una condivisione dei contenuti. Il medico avrà uno strumento in più di educazione alla salute di rinforzo alle sue indicazioni, il genitore avrà un vademecum cui fare riferimento, anche prima di chiamare il pediatra per consultazione, conscio del fatto che il curante condivide i messaggi del libro.
Se il manuale dovesse avere una diffusione ancor più generalizzata o dovesse essere adottato come strumento ufficiale di educazione alla salute da parte dell'Azienda Sanitaria o di una Regione o del Ministero, allora la diffusione potrebbe anche essere gestita dall'ASL al momento dell'iscrizione del bambino al Servizio Sanitario e quindi al pediatra, contemporaneamente alla consegna del libretto pediatrico oppure, nell'ottica di un rapporto di continuità di assistenza, dal neonatologo al momento della dimissione dall'ospedale.

Bibliografia

1. Hall D, Health for all children, third editino, Oxford University press, Oxford 1996
2. Moretto R. È nato: manuale di puericultura per i primi anni di vita del bambino, Ed Istituto Scotti Bassani, Mi 2003.
3. NHS: Birth to five, Health Promotion England, London, 2000.
4. Venturelli, Bonaldi, Focarile, Gargantini, Giarolo, Torreggiani: Programma di sorveglianza sanitaria in età pediatrica, 159-178, in Pediatria di base, di Tamburlini, Gangemi, Il pensiero scientifico ed., Roma, 1995.

Rilevazione epidemiologica ed incidenza dell'obesità infantile nel Salento

L. De Giovanni[1], C. Casile[1], D. De Giovanni[2]

[1]*Pediatra di libera scelta ASL LE/1*
[2]*Studente al 5° anno della facoltà di Medicina e Chirurgia Università degli studi di Modena*

Negli ultimi dieci anni il numero di bambini obesi è aumentato considerevolmente e l'eccesso ponderale è diventato uno dei principali problemi per la salute.
Secondo dati pubblicati dall'ISS un indagine promossa dal Ministero della Salute indica che all'età di 9 anni in città campione di Lombardia, Toscana, Emilia Romagna, Campania, Puglia e Calabria, il 23.9% dei bambini è in soprappeso e l'11.1% è obeso. In particolare le percentuali maggiori si riscontrano nelle regioni del sud (27,3% Calabria -20% Campania) rispetto al nord (6.9 Lombardia) con maggiore diffusione nel sesso maschile. Cifre importanti,che conferiscono all'Italia il triste primato del Paese con la più elevata prevalenza di soprappeso ed obesità (35%) rispetto ad altri Paesi Europei e che si traducano potenzialmente in numerosi problemi di salute per il bambino, da quelli minori (piede piatto e scoliosi) a quei disturbi tipici dell'età adulta che sempre più spesso si manifestano nei giovani individui affetti da obesità(ipertensione, dislipidemia, intolleranza al glucosio, insulino-resistenza, micralbuminuria e diabete. Lungi dall'essere solo fisiche le complicazioni che l'obesità comporta si rivelano anche sul piano psicologico:non di rado i bambini in soprappeso presentano difficoltà a relazionarsi con il proprio corpo e con gli altri bambini (ad esempio, il bambino grasso viene spesso deriso ed emarginato dai compagni di classe) con conseguente diminuzione dell'autostima.
L'ostacolo principale che si riscontra negli studi epidemiologici che hanno come obiettivo la stima della prevalenza dell'obesità,specie nell'età dello sviluppo,è la mancanza di una definizione operativa comunemente accettata di obesità.
In ambito clinico e soprattutto epidemiologico si fa ricorso ai comuni parametri antropometrici (variamente combinati) come il peso, l'altezza, e lo spessore delle pliche cutanee, che rappresentano il vantaggio di essere semplici da rilevare e, pertanto, particolarmente indicati negli studi di popolazione. La nostra indagine è stata condotta su una popolazione pediatrica Salentina compresa tra i 2 e i 14 anni utilizzando come metodo antropometrico l'indice di Cole per fasce di età. Allo studio hanno partecipato 41 pediatri di base della provincia di Lecce, distribuiti in modo omogeneo da coprire tutto il territorio da nord a sud della provincia,dai data base di ciascun pediatra sono stati estrapolati i dati antropometrici peso ed l'altezza di ciascun bambino,calcolato il loro MBI secondo le tabelle di Cole, dopo aver corretto l'età in decimi, per un periodo che va dal 1° gennaio/ 2005 al 31 /dicembre 2005 scrinando un campione totale di 14.123 bambini distribuiti per fascia di età dai 2 ai 14 anni. I dati cosi ottenuti sono stati analizzati per fasce di età e per sesso, raggruppati per distretti delle ASL LE/1 e LE/2 sono stati confrontati con altri dati del progetto nazionale "sorveglianza ed educazione alimentare basati su dati locali" promosso dal Ministero della Salute.

Conclusioni

-**Lo studio** conferma la gravità del problema obesità infantile:11% di bambini obesi, 19% in soprappeso e 70% normopeso.
-**Il sovrappeso** inizia già al 2° anno (con un incidenza più alta nelle femmine) rimane costante fino a 10 anni, decresce di più nei maschi (forse perché fanno più sport?) poi dai 12 anni la diminuzione è più rapida nelle femmine (maggior consapevolezza della propria immagine corporea? sviluppo puberale?)
-**L'obesità** ha un picco tra i 6-8 anni decresce progressivamente fino ai 14 anni (più velocemente nelle femmine) ma con un dato più levato rispetto ai maschi il 7% contro il 4%.
-**Non esistono** differenze significative in percentuale di obesi nelle rilevazioni provenienti dalle grandi aree cittadine(Lecce-Tricase-Galatina)rispetto ad altre zone rurali, ad eccezione del distretto di Copertino.
-**Prossimo obiettivo** dello studio potrebbe essere quello di verificare quanto il sovrappeso dei bambini tra i 2-4 anni (adiposità rebound)

sia correlabile alle modalità e alla durata dell'allattamento nel primo anno di vita.

Bibliografia

1. Stunkard AJ,Harris JR. The body-mass-index of twins who have been reared apart N Eng J Med 1990;322:1483
2. Dietz WH Epidemiology of childhood obesity. Libbey e C Ltd 1991
3. Consensus Conference Italiana Sovrappeso, Obesità e salute (CCI:S.O.S. 91 Cavallo L. Calducci O. Liuzzi S. et al.
4. Marelli G, Dalzano M, Bernasconi F. Valutazione della prevalenza dell'obesit in una popolazione infantile di 6-13 anni. Epidemiol Prev 1991; 13 (48-49)
5. Grispan G, Toselli S, Fabiani M, Prevalenza dell'obesità in età evolutiva Ann Ig 1997; 9: 119-125
6. Ardizzi A,Grugni G,Moro D. Epidemiologia del'obesità infanto-giovanile: prevalenza nell'Italia nord-occidentale Minerva Pediatrica 1996: 48; 99.103
7. Luciano A, Bressan F, Bolognani M, Zoppi G. Il bambino obeso e i centili del Body Mass Index Riv. Ital Pediatr 1997; 23: 296-6
8. Cole TJ,Freeman JV, BMI reference curves for the UK Arck Dis Child 1995; 73: 25

Obesità essenziale: il ruolo del pediatra di famiglia

L. Mariniello

Pediatra di famiglia,
Componente Società Italiana di
Pediatria Preventiva e Sociale

L'obesità viene definita come un eccesso di tessuto adiposo in grado di indurre un aumento significativo di rischio per la salute (12).
Come nella maggior parte dei paesi sviluppati, anche in Italia la prevalenza dell'obesità è in rapido aumento (17). Nel 1988 l'OMS parla di "global epidemic", la nuova epidemia mondiale. L'Italia è addirittura al 1° posto in Europa con 1/3 dei bambini in soprappeso, seguita dalla Spagna. La più alta percentuale di obesità è stata rilevata in Campania ed Abruzzo dove i bambini in soprappeso e obesi sono più numerosi di quelli con peso normale. I fattori responsabili sono genetici ma soprattutto ambientali, in particolare consumo di cibi ad alto contenuto calorico e abitudini di vita sedentarie (2). In un ambiente in cui il cibo è sovrabbondante e il bambino è diventato un bene raro, ci sono tutti i presupposti perché l'apprendimento dell'autocontrollo sia distorto (3). Numerosi sono i meccanismi in grado di interferire con tale apprendimento alle diverse età: l'allattamento a richiesta, l'abbandono precoce dell'allattamento al seno, lo svezzamento precoce ed inadeguato, l'ignoranza delle effettive necessità nutrizionali del bambino da parte dei genitori con la conseguente eccessiva preoccupazione per l'alimentazione, l'offerta di cibo come premio o quale risposta al disagio psicologico (3).
Il pediatra di famiglia, che assicura tempestività, continuità e gratuità delle cure è nelle condizioni ottimali per individuare precocemente tali comportamenti distorti e per il solido rapporto di fiducia instaurato con i genitori e con gli stessi pazienti, può svolgere un ruolo chiave tanto in un programma di prevenzione che di trattamento precoce (prima dei sei-sette anni) dell'eccesso ponderale (3). Oggi appare difficile non far ingrassare o far dimagrire bambini che vivono in un ambiente che favorisce in molti modi l'aumento di peso. Ma il pediatra di famiglia non può permettersi di affrontare con leggerezza la situazione di un bambino piccolo, in età prescolare o scolare, che comincia ad attraversare le linee dei percentili sul grafico della crescita. E' obbligatorio che l'incremento ponderale sia identificato precocemente e che ai genitori vengano dati gli opportuni consigli (9).
Di fronte ad un bambino obeso il pediatra di famiglia deve innanzitutto quantificare l'eccesso di peso. Nell'ambulatorio del pediatra di famiglia difficilmente viene utilizzato il plicometro; si può calcolare la percentuale dell'eccesso ponderale in rapporto al peso ideale: (peso reale − peso ideale/peso ideale) x 100. Si parla di obesità per valori superiori al 20% rispetto al peso ideale calcolato in base all'altezza utilizzando i percentili di Tanner. E' un metodo semplice, ma sottostima il soprappeso nei bambini più alti per la loro età, e lo sovrastima per quelli più bassi. Tuttavia esprime una percentuale ben comprensibile ai ragazzi e ai loro genitori permettendo un confronto, nello stesso soggetto, nel tempo.
Molto più preciso nella valutazione è il body mass index (BMI) o indice di massa corporea (IMC): peso/altezza in mÇ. Vi sono diversi percentili per la valutazione, ma i più usati sono quelli di Cole, in quanto sono stati costruiti con dati di popolazioni di diversi paesi. Si parla di sovrappeso per valori tra 85° e 95° percentile, di obesità per valori superiori al 95°. Il pediatra di famiglia deve utilizzare il BMI in quanto in tal modo può valutare nel tempo successi e insuccessi.
Una volta definita la presenza e l'entità dell'obesità il pediatra di famiglia dovrà procedere con il seguente iter:
- Anamnesi
- Abitudini di vita
- Valutazione clinica
- Indagini di laboratorio

Anamnesi

Occorrerà verificare la presenza di parenti di I e II grado affetti da obesità, diabete mellito 2, dislipidemie, ipertensione, malattie cardiovascolari in età inferiore a 55 anni. E' importante sapere se il bambino è stato uno SGA, in quanto questi pazienti per la peculiare situazione ormonale stabilitasi nella vita in-

trauterina più facilmente vanno incontro a sindrome polimetabolica quando si stabilisce il soprappeso (12).
E' importante ricostruire, se possibile, la curva staturale, ponderale e del BMI e individuare l'adiposity rebound. La curva del BMI presenta un aumento rapido nel primo anno per poi diminuire, per riprendere ad aumentare dopo i 5-6 anni di vita. L'età in cui si raggiunge il valore minimo prima dell'incremento prende il nome di adiposity rebound. Un' adiposity rebound precoce, cioè prima dei 5 anni è considerato un precoce indicatore di sviluppo di obesità (12).

Abitudini di vita e valutazione dell'apporto dietetico

Conoscere le abitudini di vita del bambino e della famiglia permette di individuare errori e programmare modalità di intervento efficace. Occorre indagare l'attività motoria (attività fisica spontanea o programmata), le abitudini sedentarie (TV, video giochi, computer, ore di studio postscolastico), le abitudini alimentari (prima colazione, numero di pasti, fuoripasto, consumo giornaliero e settimanale dei principali alimenti) con svariati metodi: registrazione simultanea (diario), recall delle 24 ore, questionari delle frequenze di consumo (7).

Valutazione clinica

Dopo aver valutato peso, altezza e BMI con l'esame obiettivo si cerca di differenziare le forme essenziali da quelle secondarie a patologia endocrina o genetica che rappresentano meno dell'1% dei casi. Le condizioni che devono far sospettare una obesità non essenziale sono: bassa statura, ritardo puberale, ritardo mentale, ritardo dell'età ossea, segni clinici sindromici, segni clinici di endocrinopatia.
L'esame clinico e l'anamnesi permettono di individuare segni e sintomi di patologia associata all'obesità. Occorre valutare:
- Pressione Arteriosa
- Valgismo o varismo delle ginocchia
- Dolore e limitazione funzionale all'anca: coxa vara, epifisiolisi della testa del femore
- Acanthosis nigrigans (aree di cute iperpigmentate localizzate al collo e grandi pieghe, segno di insulinoresistenza)
- Russamento, OSA
- Dolore addominale ipocondrio dx (colelitiasi)
- Oligomenorrea o amenorrea (sdr ovaio policistico)

Le principali patologie associate all'obesità sono:
- Problemi psicologici (depressione, mancanza di autostima)
- Insufficienza polmonare
- Anomalie scheletriche (necrosi asettica dell'anca, epifisiolisi della testa del femore, varismo o valgismo delle ginocchia)
- Malattie metaboliche (Iperlipidemia, diabete 2)
- Malattie epatiche (steatosi, steatoepatite)
- Malattie cardiovascolari (ipertensione, aterosclerosi)

L'obesità spesso interferisce con il normale sviluppo dell'immagine corporea. La percezione di un'immagine corporea negativa può condurre a bassa autostima, somatizzazione, depressione e scarso rendimento scolastico. Diversi studi hanno dimostrato che i ragazzi obesi sono spesso isolati, hanno meno amicizie e sono più spesso vittime di episodi di bullismo. Tutto ciò conduce a problemi di socializzazione (6).
Il soggetto obeso spesso lamenta difficoltà respiratorie anche in seguito a sforzi non notevoli. L'apnea notturna è 4-5 volte più frequente rispetto ai soggetti non obesi (11).
Le complicanze ortopediche, come la necrosi asettica dell'anca, l'epifisiolisi della testa del femore e il valgismo o il varismo delle ginocchia sono dovute al peso che gli arti inferiori devono sopportare. Spesso l'ortopedico ha difficoltà a trattare questi problemi se il bambino non perde peso (9).
Alcuni bambini obesi presentano elevati livelli di transaminasi. La maggior parte di questi bambini soffre di steatosi epatica benigna, ma occasionalmente il bambino obeso può manifestare steatoepatite con fibrosi epatica ingravescente. Il solo trattamento possibile è rappresentato dal calo ponderale (9). L'eccesso ponderale favorisce l'insorgenza di ipertensione, alterazioni endocrino-metaboliche quali iperinsulinismo, diabete 2, dislipidemie, tutti fattori in grado di accelerare il processo di aterosclerosi aumentando il rischio di patologia cardiovascolare in età adulta (2).
Per escludere alterazioni metaboliche nei soggetti obesi occorre eseguire:
- Glicemia a digiuno (vn < 100 mg/dl, intolleranza al glucosio 100-125 mg/dl, diabete > 125 mg/dl)
- Insulinemia a digiuno (resistenza insulinica > 15 mcU/ml e/o rapporto glicemia/insulina < 7)
- Colesterolemia (vn < 180 mg/dl), HDL colesterolo (vn > 40 mg/dl), LDL colesterolo (vn < 130 mg/dl)

- Trigliceridi
- Transaminasi

Si suggerisce di porre diagnosi di sindrome metabolica in presenza di tre o più delle seguenti alterazioni:
- Circonferenza della vita > 90° centile o BMI indicativo di obesità
- Trigliceridemia > 95° centile
- Colesterolemia HDL < 5° centile
- Pressione sistolica e/o diastolica > 95° centile
- Glicemia a digiuno > 100 mg/dl

Prevenzione terapia

L'obesità presente all'età di 6 anni si traduce in una possibilità del 25% circa di obesità in età adulta. L'obesità presente all'età di 12 anni si traduce in una possibilità del 75% circa di obesità in età adulta. Quindi, tanto prima l'obesità viene trattata, tanto maggiore è la probabilità che il bambino non diventi obeso in età adulta.
Nella gestione dell'obesità il pediatra di famiglia deve svolgere un ruolo sostanziale in particolare a livello di: prevenzione, diagnosi precoce, screening di complicanze, terapia del soprappeso e dell'obesità non complicata, selezione dei pazienti da inviare a un centro di secondo livello (sospetto di obesità secondaria, obesità grave per entità, per rischio anamnestico o complicanze associate, insufficiente compliance verso la terapia, comparsa di un peggioramento del quadro clinico delle patologie associate). In ogni caso il pediatra di famiglia deve collaborare con il centro di secondo livello nel programma terapeutico e nel monitoraggio a lungo termine.
Considerando i costi umani, sociali ed economici che l'obesità infantile comporterà in un prossimo futuro, è necessario attivare programmi di prevenzione efficaci e capillari sin dalla prima infanzia (2). Il pediatra di famiglia assume un ruolo privilegiato in tale programma per la frequenza dei contatti (4).
Il pediatra di famiglia, in particolare in occasione dei periodici bilanci di salute, deve svolgere un'attività preventiva nei confronti dei soggetti normopeso e, individuati quelli soprappeso e obesi, deve definire un percorso terapeutico allo scopo di ridurre il rischio di un peggioramento del quadro clinico e per prevenire le complicanze somatiche e psicologiche.
I Bilanci di salute rappresentano l'occasione per dare ai genitori semplici consigli sin dalle fasi precoci della vita (promozione dell'allattamento al seno con prosieguo almeno per i primi sei mesi di vita, inizio del divezzamento non prima del sesto mese, qualità dell'alimentazione nei primi anni). Il pediatra di famiglia, nel corso del Bilancio di salute può offrire consigli anche in assenza di domanda e può proporre interventi non aggressivi, continui e adattabili alle esigenze di ogni famiglia (4).
Le diete restrittive danno scarsi risultati a lungo termine, in quanto il rapido calo crea nel paziente la falsa illusione di aver risolto il problema, per cui non si presenta più ai controlli recuperando il peso perso spesso con qualche chilo in più (13). Ciò può comportare danni psicologici da insuccesso con possibile evoluzione verso quadri depressivi (1).
Studi recenti, invece, valorizzano l'approccio finalizzato a modificare lo stile di vita, tendente ad incidere positivamente e in modo persistente su alimentazione, comportamento e attività fisica del bambino (5). Occorre spiegare che l'obiettivo è di ottenere un dimagrimento graduale ma duraturo, motivato non tanto dall'aspetto fisico, ma dalla necessità di prevenire le complicanze legate all'obesità (14)
Il coinvolgimento e la collaborazione di tutta la famiglia sono presupposti fondamentali per il successo della terapia (8).
La promozione dell'attività fisica nel trattamento dell'obesità del bambino è irrinunciabile (10). L'esercizio fisico utilizza energia per cui riduce la quantità di energia assunta che viene immagazzinata come tessuto adiposo e aumenta la massa corporea magra e ciò aumenta il metabolismo a riposo , cioè a riposo vengono usate più calorie (18).
L'esercizio fisico "programmato" è quello confinato ad un orario dedicato, ripetibile (ora di palestra, nuoto, bicicletta, marcia, corsa ecc.) (10). L'esercizio "non programmato" corrisponde all'attività svolta nell'arco della giornata e legata allo stile di vita del bambino. Il pediatra deve consigliare quelle occasioni che possono, nel corso della giornata, aumentare l'attività senza particolari sacrifici: prendere le scale invece dell'ascensore, andare a scuola a piedi o in bicicletta, scendere dall'autobus una fermata prima, parcheggiare l'auto lontano, giochi movimentati in casa, ai giardini, in cortile (saltare la corda, giocare a pallone, a nascondino ecc.) (10).
Ridurre al minimo i videogiochi e la televisione che promuove la sedentarietà e incentiva gli apporti alimentari scorretti tramite la pubblicità (10)
Per quanto riguarda l'alimentazione i messaggi fondamentali che il pediatra di famiglia deve trasmettere sono:
- Concentrare l'assunzione di ali-

menti in 4 o 5 pasti eliminando i fuori pasto. Il bambino deve imparare a mangiare seduto a tavola, con gli altri componenti della famiglia (15).

- Utilizzare piatti di piccole dimensioni con porzioni moderate
- Eliminare succhi di frutta, merendine, dolci, budini, bevande gasate , patatine, caramelle e altri alimenti confezionati dall'industria
- Offerta di cibi semplici, poco manipolati o raffinati capaci di indurre elevato senso di sazietà: pasta, pesce, legumi, carne, formaggi, verdura e frutta (15)
- Limitare riso, pane e patate
- Evitare periodi di digiuno prolungati. Dopo periodi di digiuno si ha meno controllo sull'appetito e sulla qualità di quel che si mangia
- Effettuare un'abbondante colazione; ciò che si mangia al mattino viene bruciato più facilmente. Il bambino deve essere educato all'assunzione di alimenti quali: latte, yogurt, cereali (pane, fette biscottate, cereali integrali), frutta (15)
- Importante una adeguata ripartizione dei nutrienti: Assunzione di un pasto completo sia a pranzo che a cena (piatto unico o primo e secondo) con cereali (pasta al dente o riso o pane preferibilmente integrale), stando attenti ad evitare eccessi, verdura e frutta.

Variare nei 14 pasti settimanali (2 al giorno) le scelte alimentari secondo il seguente schema (16):

• 3 volte alla settimana Carne
• 3 volte alla settimana Pesce
• 2 volte alla settimana Legumi
• 2 volte alla settimana Formaggi
• 2 volte alla settimana Uova
• 2 volte alla settimana il prosciutto crudo magro o la bresaola

Tali consigli sono stati sintetizzati in una scheda consegnata ai genitori nel corso dei Bilanci di Salute effettuati in età preadolescenziale e adolescenziale nell'ambito di un progetto concordato con le ASL di Caserta. A distanza di tre mesi dall'inizio del progetto i risultati appaiono sorprendentemente buoni tanto da incoraggiarci a perseguire la strada intrapresa.

Di fronte ad adolescenti affetti da obesità di grado elevato (soprappeso > 50% rispetto al peso ideale) una alimentazione equilibrata può risultare inefficace. In tali casi si può pensare di ricorrere a diete ipocaloriche. Si preferiscono diete a scambi con un apporto calorico ridotto del 20% rispetto a quello ideale.

In ogni caso, una volta impostato il programma dietetico, l'efficacia del trattamento deve essere verificata con controlli clinici periodici a scadenza non superiore a 6 settimane sino al raggiungimento dell'obiettivo. Il mantenimento dei risultati ottenuti deve avvenire con un follow-up che può durare anche tutta la vita in quanto l'obesità è da considerare una malattia cronica che come tale va affrontata (13).

Durante i controlli clinici si dovrà valutare la compliance del paziente e della sua famiglia agli interventi proposti, valorizzando i miglioramenti ed evidenziando eventuali difficoltà, modificando, se necessario, l'approccio iniziale.

Non serve prescrivere ai pazienti obesi la dieta e dire loro cosa fare o non fare. Il cambiamento si può, invece, raggiungere solo con una partecipazione attiva del ragazzo e della famiglia, con un impegno costante e con la consapevolezza che solo con piccoli passi, modificando lo "stile di vita", si potrà risolvere il problema (3).

Bibliografia

1. Ambruzzi A. M. Modificazioni dietetiche. Da L'obesità in età evolutiva pag. 156-160, 2005 Ed. Mc Graw-Hill
2. Bernasconi S., Albarini M., Cesari S., Quintavalla M. Prevenzione dell'obesità. Da L'obesità in età evolutiva pag. 209-226, 2005 Ed. Mc Graw-Hill
3. Chiarappa S. Non ingrassare, dimagrire: si può? Medico e Bambino Vol. 18 N° 9, Nov. 99: 557-562
4. Di Mauro G., Mariniello L. L'obesità, malattia sociale: come intervenire. Atti "L'obesità: un'epidemia ancora trascurata" Napoli 12 Marzo 2005
5. Epstein L.H., Myers M.D. Treatment of pediatric obesità. Pediatrics 1998; 101: 554-570
6. Finistrella V., Di Tuoro M., Carotenuto M., Fiumani P. Morbilità psico-sociale dell'obesità. Da L'obesità in età evolutiva pag. 101-111, 2005 Ed. Mc Graw-Hill
7. Iughetti L. Valutazione nutrizionale e definizione dell'obesità in età evolutiva. Da L'obesità in età evolutiva pag. 1-3, 2005 Ed. Mc Graw-Hill
8. Kathleen Mahan L. Impostazione comportamentale incentrata sulla famiglia del trattamento dell'obesità infantile. Clinica pediatrica del Nord America Vol. 22 N° 1: 209-227, 1990 Piccin Editore
9. Klish W.J. Obesità infantile. Pediatrics in Review Vol. 9 N° 1 Feb. 99
10. Maffeis C., Tatò L. l'attività motoria nel trattamento dell'eccesso ponderale del bambino. Rivista Italiana di Pediatria Vol. 23 N° 6, 1997 pag. 1045-1053
11. Miniero R., Perino A., Montanari C. Complicanza respiratorie dell'obesità. Da L'obesità in età evolutiva pag. 127-138, 2005 Ed. Mc Graw-Hill
12. Picca M., Brambilla P., Giussani M. Obesità essenziale: inquadramento clinico. Atti "Consensus obesità" 29-30 Aprile 2005, Pisa
13. Salvatoni A., Brambilla P. Strategie di controllo del peso corporeo. Da L'obesità in età evolutiva pag. 155, 2005 Ed. Mc Graw-Hill
14. Scaglioni S. Approccio globale all'obesità infantile. Doctor Pediatria N° 7, 1991: 14-19
15. Scaglioni S. Obesità essenziale in età evolutiva. Prevenzione e trattamento, 2004. Arti Grafiche Milano
16. Spreghino M. R. Difficoltà nel modificare lo schema alimentare. Da L'obesità

in età evolutiva pag. 160-164, 2005 Ed. Mc Graw-Hill
17. Troiano R.P., Flegal K.M. e al Overweight prevalence and trends for children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 1085-1091
18. Valerio G. L'attività fisica nel trattamento dell'obesità. Da L'obesità in età evolutiva pag. 169-177, 2005 Ed. Mc Graw-Hill

Strategie per ridurre la medicalizzazione in età pediatrica: i farmaci

A. Guarino, M. Volpicelli, V. Sgueglia, M.I. Spagnuolo

Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

L'eccesso di medicalizzazione per malattie infettive acute, si traduce in un eccessivo uso di farmaci, in particolare di antibiotici. Nei periodi di massima incidenza di infezioni acute - ad eziologia prevalentemente virale - si osserva un picco di consumo di farmaci, in particolare di antibiotici, con conseguente aumento della spesa sanitaria.

Il rapporto ARNO 2003 fornisce una interessante fotografia dell'uso dei farmaci. In tale indagine si osservano pregi e limiti di un campione di notevole numerosità osservato in maniera indiretta. In particolare, il progetto ARNO mette in evidenza che gli antibiotici sono i farmaci maggiormente prescritti. L'uso non necessario di antibiotici si associa ad aumento delle resistenze batteriche, di effetti collaterali, dei costi, ma soprattutto risulta dannoso per la salute dei bambini.

Una situazione simile è stata osservata in molti paesi ad alto standard socio-economico, ma i dati ottenuti in Italia mostrano che il fenomeno nel nostro paese è particolarmente accentuato.

In Italia l'elevata prescrizione di antibiotici si conferma sia in ambiente ospedaliero che da parte dei pediatri di famiglia. E' stata osservata inoltre una elevata incidenza di prescrizioni non appropriate di antibiotici in entrambi gli ambiti operativi. Si registra un elevato ricorso alla somministrazione di antibiotici per via parenterale, ad elevato costo e ad ampio spettro di azione.

Il Ministero della Salute ha promosso la pubblicazione di una Guida all'uso dei farmaci in età pediatrica. Pur con le inevitabili limitazioni di uno strumento così complesso e "ambizioso" – che peraltro rischia di essere percepito come una limitazione della libertà di prescrivere da parte del medico - l'iniziativa dovrebbe essere sostenuta, con lo scopo di migliorarla attraverso il contributo di esperti della materia. I motivi principali che portano alla prescrizione di antibiotici sono:

- Sospetto di malattia batterica
- Paura di una sovrainfezione batterica
- Aspettative di antibiotico-terapia da parte dei genitori dei piccoli pazienti
- Problemi di natura legale
- Necessità di svolgere il proprio compito in tempi brevi
- Scarsa percezione circa l'efficacia degli antibiotici per alcune infezioni.

La situazione più frequentemente associata ad uso di antibiotici e' quella del bambino, spesso nei primi anni di vita che presenta i sintomi dell'infezione respiratoria. Tale scenario e' molto frequente in inverno e coincide con i picchi epidemici di virus influenzali. Questo scenario prevede un enorme aumento di bisogni assistenziali e spesso il comportamento prescrittivo del pediatra e' quello previsto per la febbre senza localizzazione, con un trattamento antibiotico alla prima visita ed eventualmente iniziato in terza giornata di febbre. È evidente che tale prescrizione non e' ragionevole. Dati inequivocabili dimostrano che non esiste un rischio aggiuntivo associato ad prescrizione di antibiotici dopo diversi giorni dall'inizio della febbre.

In realtà i modesti effetti benefici derivanti da una terapia iniziata precocemente non giustificano la prescrizione di antibiotici alla prima visita, deve essere però considerato un attento follow-up del paziente.

Le strategie per ridurre l'uso non necessario di antibiotici includono corsi di formazione per medici, mailing ai pediatri, campagne di informazione ai genitori. L'introduzione di vaccinazioni contro i principali patogeni (batterici, ma anche virali) può contribuire a ridurre in modo sostanziale l'uso di antibiotici.

Una strategia di grande interesse e di impatto potenzialmente molto elevato e' l'applicazione di linee guida condivise. La collaborazione tra società scientifiche e professionali, associata ad interventi di agenzie sanitarie e regolatorie, può contribuire a orientare i comportamenti prescrittivi nel senso di una minore medicalizzazione. Lo sviluppo di linee guida autoritative, come quelle prodotte nell'ambito del Progetto Nazionale Linee Guida dell'istituto Superiore di Sanità, e un monito-

raggio attento dell'applicabilità e dell'efficacia delle linee guida stesse, offre opportunità importanti per ridurre l'uso non necessario di antibiotici. Va esplorata la possibilità di dare un valore legale alle linee guida. Le iniziative di monitoraggio di comportamenti prescrittivi, iniziati in alcune regioni, non hanno prodotto risultati inequivocabili. Si tratta invece di trovare una collaborazione con le Società scientifiche e professionali per innescare un processo virtuoso che liberi risorse legate a terapie non necessarie rendendole disponibili per investimenti nel campo della prevenzione.

Che cosa sappiamo e che cosa dovremmo sapere sulla psicopatologia in adolescenza

T. de Toni, C. Gardella

Centro di Adolescentologia
Dipartimento di Scienze Pediatriche "G. de Toni"
Università di Genova, Istituto G. Gaslini

I cambiamenti della società negli ultimi decenni hanno influenzato in maniera significativa gli anni dell'adolescenza; l'adattamento all'evoluzione somatica e psicosociale tipici di questo periodo avvengono ad oggi progressivamente in anticipo e in un ambiente caratterizzato dalla "iperstimolazione" da parte dei mass-media, da condizioni familiari diverse rispetto al passato e dall'aumentato consumo e disponibilità di alcool e droghe.

I tentativi dell'adolescente di sostenere queste nuove sfide e pressioni sociali in un periodo di confusione, ricco di cambiamenti d'umore e d'intensi eventi emotivi, possono sfociare in comportamenti associati a variabili e incostanti gradi di rischio per la salute.

L'interazione di fattori fisici e psicosociali determina problemi e difficoltà particolari per gli adolescenti, i loro genitori, il mondo della scuola e la società, ma frequentemente anche per i medici qualora non siano consapevoli di queste realtà e preparati a trattare queste problemtiche.

Il pediatra dovrà saper estrapolare dalle informazioni desunte dai colloqui e dalla visita l'esistenza di segni di rischio del disturbo del percorso evolutivo

Che cosa sappiamo

- Che *vivere oggi l'adolescenza è più complesso* di un tempo e che gli adolescenti hanno bisogno di un "care" dedicato e non necessariamente di "cure"
- Che *sono in aumento i disturbi psicologici e psichiatrici* e dobbiamo imparare a confrontarci con queste problematiche. Le più recenti ricerche epidemiologiche sono concordi nel sostenere che i disturbi psichiatrici nell'età pediatrica ed in adolescenza sono in aumento. Emerge che il 20% dei bambini e degli adolescenti in tutto il mondo è affetto da disturbi mentali disabilitanti, percentuale notevolmente più elevata in questa fascia di età, rispetto alle malattie oncologiche e cardiovascolari (1). Nella tabella n°1 è riportata la prevalenza dei disordini mentali in età pediatrica (2).

Che i disturbi depressivi maggiori hanno frequentemente l'esordio in adolescenza, sono associati a disabilità sociale e rischio di suicidio; i disturbi della condotta tendono a persistere dall'adolescenza alla vita adulta. Secondo i dati ISTAT, recentemente pubblicati, in Italia 5 giovani ogni 100.000 abitanti tra i 15 e i 25 anni si tolgono la vita e l'8% delle morti in questa fascia di età sono volontarie: il suicidio appare quindi la prima causa di morte in questa fascia di età. (3) Molti giovani a rischio di suicidio prendono la loro tragica decisione subito dopo una delusione come la fine di una relazione, un fallimento scolastico o sociale, un litigio con i genitori o uno scontro con un'autorità. Il ricorso all'alcool è frequente. (4)

- Che *in adolescenza è più difficile fare una diagnosi di psicopatologia*

Non è sempre facile distinguere una vera depressione dai cambiamenti di umore e dalla labilità che accompagnano l'adolescenza, periodo nel quale frequenti sono le oscillazioni di umore anche estreme; tale aspetto sostenuto da molti, associato alla difficoltà di fare diagnosi categoriali stabili, un tempo neppure accettate ed al concetto troppo generale di "crisi adolescenziale", ha portato e porta ad una sottostima dei disturbi psicopatologici in tale fascia di età. Studi condotti su un gruppo di adolescenti di diversa provenienza dimostrano come l'umore depresso sia molto più stabile di quanto si ritenga generalmente: nell'arco di sei mesi il 67% non si era mai sentito depresso, il 32% solo una volta e l'11% era stato molto depresso da tre a sei mesi (5).

– Che *talvolta i sintomi sono presenti nell'infanzia* e non sempre li valorizziamo

Le manifestazioni di patologia franca in adolescenza possono essere anticipate da comportamenti, segni e segnali d'"allarme" nell'infanzia, che se conosciuti e riconosciuti possono permettere un'individuazione ed un intervento precoce, campanelli d'allarme da valutare come possibili presagi. La depressione non è solo una malattia "per adulti", il 5% degli adolescenti e l'1% dei bambini soffre di una depressione

Tabella 1 - Prevalenza dei disordini mentali in infanzia ed adolescenza

Disordini precoci con esiti a distanza			
Ritardo mentale	2.0%	Autismo atipico	1.1%
Alterazioni del linguaggio Espressivo	3-4%	Autismo	0.5%
Alterazioni del linguaggio relazionale	2-3%	Dislessia	4.5%
Disordini dello sviluppo			
Alterazioni dello sviluppo motorio	1.5%	Encopresi (soggetti >7 anni)	1.5%
Enuresi notturna (soggetti > 9 anni)	4.5%	Balbuzie	1.0%
Disordini tipici di alcune fasce di età			
Mutismo (7 anni)	0.8%	Fobie specifiche	3.5%
Anoressia nervosa	0.5-0.8%	Condotte oppositive e aggressive	6.0%
Disordini dell'età adulta insorti precocemente			
Episodi depressivi	2-4%	Attacchi di panico (adolescenza)	0.4-0.8%
Schizofrenia (adolescenza)	0.1-0.4%	Abuso di alcohol (adolescenza)	10%
Disordini della personalità (adolescenza)	1.0%	Disordini somatoformi	0.8-1.1%
Disordini bipolari (adolescenza)	< 0.4%	Dipendenza da alcohol (adolescenza)	4-6%

clinicamente rilevante. Maschi e femmine hanno lo stesso rischio fino alla pubertà; successivamente le ragazze ne sono vittima due volte più dei maschi. Il 20% dei ragazzi con depressione ad inizio precoce sviluppa poi il cosiddetto "disturbo bipolare" (6).

Disturbi del sonno, quali insonnia, ipersonnia, parasonnia ovvero incubi, sonnambulismo, agitazione, enuresi, e dell'alimentazione durante l'infanzia sono riportati in letteratura associati all'insorgenza in adolescenza di depressone maggiore e disturbi d'ansia. L'agitazione durante il sonno, intesa come un alto grado di attività motoria, è stato correlato con l'insorgenza di disturbi distimici in infanzia ed adolescenza. Tali disturbi non sono invece correlati con l'insorgenza di psicopatologia in età adulta. (7,8)

I disturbi del sonno in epoca precoce (3-5 anni) sono inoltre correlati con un maggior rischio di precoce uso di sostanze voluttuarie, alcol, marijuana, droghe e inizio occasionale o regolare di sigarette in età tra 12 e 14 anni. (8)

Un aumentato rischio di suicidio è stato significativamente associato (9) negli adolescenti che presentavano frequenti incubi notturni e sonno di breve durata.

Che cosa dovremmo sapere

- Che *le manifestazioni della psicopatologia nell'adolescenza sono rappresentate da una varietà di segni e di sintomi* di fronte ai quali il pediatra, e chi ha a che fare con gli adolescenti, deve sapersi orientare al fine di distinguere i segni (sospetto diagnostico) di una vera e propria patologia dal semplice disagio di fronte ad una fase di transizione quale è l'età adolescenziale.

Le modalità delle richieste d'aiuto sono multiformi, variando da disturbi del comportamento a disturbi detti "funzionali", dai dolori corporei all'umore depresso, dalla mancata frequenza scolastica alle condotte delinquenziali, dalle condotte bulimiche o anoressiche a quelle di dipendenza, fino al tentato suicidio o al suicidio.

La depressione rappresenta la patologia psichiatrica più frequente in infanzia e adolescenza e la presentazione clinica è spesso "atipica" (1) In 400 soggetti di età inferiore ai 18 anni, osservati consecutivamente per 3 anni, il 25% presentavano disturbi depressivi (54 F e 46M) in base ai criteri ICD10. Tra questi 100, il 55% presentava dolori, il 33% insonnia, attacchi panico il 16%, stanchezza il 14% e il 13% comportamenti aggressivi (10).

Oltre 2000 adolescenti australiani tra 15 e 18 anni sono stati intervistati con CIS-R e successivamente con CDI; dopo 30 mesi di studio 10 M e 59 F(3.5%), erano risultati depressi in entrambi i test. Di questi il 31% presentava disturbi gravi, il 46% di grado moderato e il 23% lieve. I sintomi principali consistevano in stanchezza, disturbi del sonno, perdita di interesse e del piacere, idee suicidarie, calo della concentrazione, agitazione psicomotoria, perdita dell'appetito con calo ponderale e tali sintomi risultavano più frequenti e più gravi in rapporto all'entità dell'episodio. I sintomi somatici sono stati riscontrati in tre

Tabella 2 - Fattori di rischio anamnestico

- *Struttura del nucleo famigliare*: instabilità dei rapporti famigliari con forte conflittualità, perdite, morte di un genitore. Squilibrio genitoriale con manifestazioni psicopatologiche come: gravi problemi psichiatrici, abuso di sostanze, negligenza, abuso sessuale e fisico
- Difficoltà nei rapporti con i coetanei.
- Disturbo di apprendimento specifico e/o come conseguenza di difficoltà emotive. Calo del rendimento scolastico, abbandono scolastico.
- *Eventi di vita sfavorevoli o stressanti*: preoccupazioni circa l'identità sessuale, suicidio in famiglia, perdite di famigliari o di coetanei, insuccessi scolastici, traumi psicologici).
- Rigidità cognitiva (suicidalità come risposta a problemi personali in carenza di soluzioni più adattive ovvero carenze di problem solving, deformazione cognitiva dell'idea della morte).
- Patologia psichiatrica (disturbi dell'umore, disturbi da abuso di sostanze e della condotta)

Tabella 3 - Fattori da considerare indici di *alto rischio* per suicidio in adolescenza

Per il sesso **maschile**
- Precedenti tentativi di suicidio
- Età uguale o maggiore di 16 anni
- Presenza di alterazioni dell'umore
- Uso di droghe

I maschi sono più a rischio delle femmine

Per il sesso **femminile**
- Alterazioni dell'umore
- Precedenti tentativi di suicidio

Si considera presente un rischio immediato in caso di disturbo depressivo maggiore e stato di agitazione/irrequietezza.

dei pazienti con depressione grave, meno comuni in quelli con moderata o lieve depressione (11).

- Saper *distinguere i sintomi di un percorso adolescenziale più faticoso* che come pediatri dovremmo saper affrontare *dai sintomi di un psicopatologia*

Il pediatra e il medico di pronto soccorso possono rappresentare importanti figure di riferimento per genitori e adolescenti in difficoltà che con differenti modalità esprimono richieste di aiuto. Può rappresentare un campanello d'allarme un segno o un sintomo noto, ma anche una condizione o un disagio con il quale l'adolescente deve confrontarsi. Ciò può essere molto evidente e non sottendere patologie oppure possono essere nascosto e dovrà essere riconosciuto attraverso un colloquio che non è l'anamnesi abituale (vedi Tabella n°2 e 3) (12).

Lo scopo principale dell'intervento di noi pediatri consiste quindi nel saper individuare, in una o più valutazioni l'esistenza di un reale o potenziale problema nel giovane e nella sua famiglia. L'intervento può esitare in una prima ricomposizione delle difficoltà che può essere prodromica alla graduale soluzione oppure a una sensibilizzazione ad affrontare il problema con l'aiuto di uno specialista.

Un adolescente potrà presentare all'attenzione del pediatra, in maniera esplicita o celata, problemi vari e multiformi, ma non sempre segno di patologia. L'obiettivo che ci si deve quindi porre sarà proprio la distinzione tra "patologia" e "sintomo". Senza dubbio il sintomo potrà essere un segnale di psicopatologia, ma non necessariamente ne è sinonimo (Tabella n°4).

Occorre porre attenzione su alcuni segni specifici come le modificazioni marcate del comportamento o della personalità, disturbi del sonno e dell'alimentazione (egosintonico/egodistonico), gravi cadute del rendimento scolastico o lavorativo. La depressione può presentarsi infatti in forma "mascherata" da problemi fisici o da altre condizioni in apparenza completamente non attinenti. Tra questi vanno citati i disordini alimentari come l'anoressia nervosa e/o bulimia che possono essere solo un sintomo e non la diagnosi.

Di fronte al riscontro in una/un adolescente di rapido calo ponderale il pediatra, dopo aver ovviamente escluso la presenza di patologie organiche esistenti, dovrà effettuare una valutazione mirata a distinguerne la motivazione, la consapevolezza, i tempi in cui è avvenuto. Ma soprattutto, dopo aver fornito le spiegazioni e le rassicurazioni del caso dovrà verificarne l'efficacia nel corso di successive incontri o colloqui. La mancata risposta (riuscire almeno a mantenere costante il peso cor-

poreo se BMI non <18) e la sensibilizzazione forniranno indicazione all'approfondimento diagnostico per sospetta patologia del comportamento alimentare (13).
Questo tipo di problema, senza dubbio tra i più frequenti segnali di potenziale psicopatologia dovrà peraltro essere considerato nella globalità dell'individuo che lo presenta. La comorbilità è per esempio alla base della definizione di depressione (nelle sue diverse forme), la cui diagnosi richiede che siano soddisfatti un numero sufficiente di criteri.
Un episodio di attacco di panico isolato sia come sintomo che come ricorrenza non deve di per sè allarmare anche per chi lo ha provato se insorto in un momento di difficoltà.
D'altro canto le caratteristiche, la durata, la comorbilità, e i contesti familiari e sociali del sintomo dovranno indirizzare verso il giusto significato di queste manifestazioni.
Non tutti quelli che sono depressi o maniacali sperimentano ogni sintomo, alcune persone provano pochi sintomi, altre molti e la loro gravità varia da persona a persona e nel corso del tempo. La depressione maggiore si manifesta come una combinazione di sintomi che interferiscono con le abilità quotidiane, quali lavorare, studiare, dormire, mangiare e provare interesse per le attività una volta ritenute piacevoli. Un tale episodio di depressione invalidante può accadere una volta sola, ma più comunemente si presenta diverse volte nella vita.
La distimia è un tipo di depressione che include sintomi persistenti che non sono disabilitanti come i precedenti, ma portano l'individuo a "non funzionare bene" o a non sentirsi bene. Molte persone affette da distimia ad un certo punto della loro vita possono sperimentare anche episodi di depressione maggiore (Tabella n°5).
La valutazione del comportamento e del vissuto dell'adolescente può essere utile per formulare il sospetto di una psicopatologia ovvero per il riconoscimento di soggetti che necessitano di un intervento specialistico.
Nell'identificare gli adolescenti a rischio di psicopatologia può essere utile osservare il loro comportamento (14) ed in particolare:
- la flessibilità rispetto alla rigidità e la transitorietà rispetto alla stabilità di una condotta o di un sintomo anche in rapporto sia a fasi precedenti dello sviluppo sia alle diverse situazioni attuali affrontate;
- l'interesse e la facilità che l'adolescente dimostra di osservarsi e di riconoscersi e di manifestare i propri pensieri e i sentimenti
- la sua capacità di attribuire a sé stesso piuttosto che all'esterno la responsabilità e il controllo di quanto gli accade
- la sua capacità di distinguere la realtà esterna dai prodotti della propria mente,
- la qualità dei rapporti con la famiglia, con gli altri adulti e soprattutto con i coetanei

Tabella 4 - Sintomi da non sottovalutare

- Stanchezza
- Disturbi psicosomatici (cefalea, dolori addominali, toracici, articolari, ecc)
- Alterazione rendimento scolastico
- Agitazione psicomotoria
- Comportamenti aggressivi
- Scarsa autostima
- Disturbi alimentazione
- Diminuito interesse e piacere in molte attività quotidiane
- Conflitti familiari
- Disturbi del sonno
- Utilizzo sostanze voluttuarie
- Bullismo
- Tic

Tabella 5 -Psicopatologie adolescienziali

- Depressione
- Patologie del comportamento alimentare DSM IV (Anoressia, bulimia, Bing eating, disturbi NAS)
- Attacchi di panico ripetuti
- Disturbi di adattamento (ansia, umore depresso, alterazione della condotta, ecc)
- Disturbi di personalità (psicotici, paranoici, schizoidi, ecc)
- Disturbi del comportamento (violenza, fuga di casa, abuso di sostanze, tentato suicidio ecc)
- ADHD e comportamento dirompente
- Disturbo transitorio da tic e Disturbo di Tourette.

Tabella 6 - Interventi terapeutici per i disturbi mentali in infanzia ed in adolescenza

	Psicoterapia dinamica	Terapia ognitivo-comportamentale	Farmaco-terapia	Terapia Familiare	Interventi scolastici	Counseling	Intervento specialistico	altri
Disturbi dell' apprendimento			X		X	X		X
ADHD		X	X		X			
Tics		X	X	X				
Depressione e comportamenti suicidari	X	X	X	X				
Psicosi			X	X	X		X	

- *Saper inviare al consulente più adatto* ovvero quale terapia e quale consulente

Un esempio: la depressione. Come pediatri dovremmo saper formulare un sospetto diagnostico e inviare il paziente e i suoi genitori per una diagnosi specialistica, che sarà effettuata da un neuropsichiatra infantile se durante l'infanzia o da uno psichiatra se l'età adolescenziale lo suggerisce. E' importante individuare uno specialista che sappia e possa utilizzare psicofarmaci, potrebbe essere uno psicologo non medico che ci aiuta nella diagnosi ma bisogna conoscerlo e soprattutto sapere che conosce i suoi limiti di intervento.

Nell'infanzia, ma anche in adolescenza, infatti la prescrizione psicofarmacologica dovrebbe essere attuata quando tutti gli altri provvedimenti terapeutici (psicoterapia individuale, intervento sulla famiglia, interventi sul contesto socio-ambientale, attività alternative, ecc.) risultano insufficienti per migliorare il disturbo depressivo. Di solito, per ottenere il miglior risultato possibile nelle malattie depressive gravi, in particolare quelle ricorrenti è necessario l'uso di farmaci, combinato o precedente alla psicoterapia. Certamente l'uso di psicofarmaci in adolescenza complica anziché semplificare la relazione e obbliga quindi il curante ad un attento, competente e continuo monitoraggio del campo relazionale. Molte forme di psicoterapia, incluse alcune forme brevi (10-12 settimane), possono aiutare le persone depresse. Terapeuti comportamentali insegnano ai pazienti come ottenere maggior soddisfazione e ricompense dalle loro azioni e come disapprendere quei comportamenti che contribuiscono a mantenere la depressione o ne sono la conseguenza.

La terapia interpersonale e la terapia cognitivo-comportamentale possono essere utili per la cura di alcune forme di depressione: la prima si focalizza sulle relazioni personali disturbate del paziente che causano e aumentano la depressione, la seconda aiuta i pazienti a cambiare stili di pensiero negativi e i comportamenti spesso associati con la depressione.

Le terapie psicodinamiche, che alcune volte sono usate per il trattamento delle persone depresse, si focalizzano sulla risoluzione dei sentimenti conflittuali dei pazienti. Spesso, queste terapie non vengono utilizzate fino a quanto i sintomi depressivi non sono diminuiti significativamente.

L'efficacia delle strategie di intervento nei disordini della salute mentale in bambini e adolescenti deve tener conto di vari aspetti (15). In molti casi il trattamento può essere la combinazione di diverse tecniche, (vedi Tabella n°6), l'approccio deve essere appropriato all'età e allo sviluppo dei soggetti, e non meno importanti sono la variabilità e la praticabilità in rapporto alle diverse circostanze (16).

In conclusione

Gli adolescenti spesso hanno difficoltà a comunicare i propri stati d'animo o pensano che gli altri non li possano capire. E' importante avere pazienza, sensibilità, attenzione e comprensione per poter avvicinare un adolescente che potrebbe soffrire di una psicopatologia. Una diagnosi negata o tardiva può incidere gravemente sulla futura qualità di vita del paziente. E' infatti difficile che possa da solo vedere "la luce alla fine del tunnel" ed è quindi importante trasmettere fiducia e spe-

ranza, parlandogli e spiegandogli bene che cosa sta succedendo e cosa si può fare. Un trattamento efficace offre speranza. L'aiuto può arrivare se noi pediatri riusciamo a mettere a fuoco ciò che eventualmente blocca la trasformazione adattiva degli adolescenti, superando l'idea del "curare" che porta necessariamente con sé un assunto di patologia nel soggetto di cui ci stiamo occupando.

Bibliografia

1. WHO- Caring for children and adolescent with mental disorders. Geneva 2003.
2. Remschmidt, H. Schmidt, MH., et al. Disorders in child and adolescent psychiatry. In: Henn F. editor; Sartorius N. , editor; Helmchen H, et al., editors. Contemporary psychiatry. Berlin: Springer; 2001. pp. 60–116
3. ISTAT: Prevenzione suicidio 11 settembre 2006 Suicidio prima causa di morte tra i 15 e i 25 anni
4. Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood L: Risk factors and life processes associated with the onset of suicidal behaviour during adolescence and early adulthood. J.Psychol Med 2000 Jan;30(1):23-39
5. Charman P. The stability of depressed mood in young adolescent. J. Affect disord 1994 30(2): 109-16
6. Costello EJ, Foley DL, Angold A. "10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: II developmental epidemiology." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45(1):8-25
7. Say How, Wickramaratne P., Min Tang, Weissman MM. "Early childhood sleep and eating problems as predictors of adolescent and adult mood and anxiety disorders." J Affect Disord. 2006 Jul 14
8. Wong MM, Brower KJ, Fitzgerald HE, Zucker RA. "Sleep problems in early childhood and early onset of alcohol and other drug use in adolescent." Alcohol Clin Exp Res, 2004 Apr; 28(4): 578-87.
9. Liu X. "sleep and adolescent suicidal behavior" Sleep. 2004 Nov. 1; 27(7): 1351-8.
10. Patton GC, Coffey C, Posterino M., Carlin JB. "Adolescent depressive disorder: a population-based study of ICD-10 symptoms." Austr N Z J Pssychiatry, 2000 Oct; 34(5): 741-4.
11. Afridi MI, Haider S., Haider Z., Hussain M. "Clinical features of depressive disorders among patient below 18 years of age." (1) J. Coll Physicians Surg Pak. 2006 Feb; 16(2): 132-5.
12. Poggioli DG, Mansi R., Mancaruso A., Rigon G. "Fattori di rischio del tentato suicidio. Risultati di un self-report anonimo su 517 adolescenti." 2001
13. O'Dea jA, Abraham S. "Improoving the image, eating attitudes, and behaviors of young male and female adolescents: a new educational approach that focuses on self-esteem." Int J Eat Disord 2000 Jul; 28(1):43-57.
14. Marcenaro M. Aggiornamentin in tema di psicopatologia adolescenziale . Atti III corso di aggiornamento in Adolescentologia Genova 2006 Apr; 33-40.
15. Hay PJ. Bacaltchuk J. Cochrane. "Psycotherapy for bulimia nervosa and binging" Database Syst Rev. 2003; (1): CD000562
16. Remschmidth H., Belfer M. Mental Health care for children and adolescent world-wide: a review. World Psychiatry. 2005 October; 4(3): 147-153.
17. Lawrence S. Neinstein. Adolescent Health Care: a practical guide." preventive healthcare for adolescent" 2002
18. Pietropolli Charmet G.: Crisis center Il tentato suicidio in adolescenza 2004; Ed. F. Angeli Milano
19. Rapoport JL. Ismond DR: DSM-IV Disturbi dell'infanzia e dell'adolescenza Edizione Italiana 2000; Ed. Masson, Milano

Il lavoro minorile - L'Organizzazione Internazionale del Lavoro e l'importanza dell'impegno sociale

M.G. Lay

Funzionario dell'Organizzazione Internazionale del Lavoro

"Vorrei gridare al mondo la rabbia dei bambini in catene.
Vorrei gridare al mondo il dolore delle bambine sfruttate.
Vorrei gridare al mondo la tristezza dei bambini abbandonati.
Vorrei gridare al mondo la paura dei bambini maltrattati.
Vorrei gridare tutto questo al mondo.

Ma chi grida con me?"

Il messaggio di Michele, un bimbo di 12 anni, racchiude il senso autentico della mia partecipazione al XVIII Congresso di Pediatria Preventiva e Sociale dal significativo titolo "Un'infanzia da difendere: il ruolo del pediatra". Questa poesia è denuncia e appello insieme. E' una toccante denuncia della silenziosa sofferenza di milioni di bambini vittime di sfruttamento e violenza nel mondo, ed è un forte appello alla consapevolezza e all'azione per demolire il muro di indifferenza che ruba loro l'infanzia e preclude lo sviluppo del loro potenziale di vita. Le immagini sfilate dinanzi ai nostri occhi testimoniano schiere di bambini obbligati al lavoro nei diversi continenti e denunciano assenza di protezione, di tutela e di rispetto.

A nome dell'Organizzazione Internazionale del Lavoro (ILO) che oggi qui rappresento, desidero esprimere il piu' alto apprezzamento per questa opportunità di dialogo. Sono consapevole di rivolgermi ad una platea del tutto speciale. Per vocazione professionale, ciascuno di voi, ha scelto di essere custode della salute dei bambini e degli adolescenti, di vivere a contatto quotidiano con i piccoli per risolvere il mistero della malattia, per lenire la loro sofferenza. So di rivolgermi a chi, attraverso la ricerca mira alla conquista di nuovi traguardi del sapere per vincere la morte, a chi si prodiga per veder sbocciare nuovi sorrisi di gioia e di speranza, a chi comprende l'immenso valore delle loro giovani vite.

La salute è un bene prezioso per tutti e per ciascuno. Agli inizi del ventunesimo secolo, mentre il progresso tecnologico consente miglioramenti nei modi di lavorare mai sperimentati prima, il lavoro dei bambini esiste, ed è largamente diffuso. Nel mondo lavorano almeno 218 milioni di bambini di età compresa tra i 5 e i 17 anni, di cui circa 126 milioni nella fascia tra i 5 e i 14 anni sono coinvolti in lavori pericolosi e vivono in situazioni di sfruttamento e abuso.

Questi bambini, cui viene negato il diritto alla scuola e al gioco, sono esposti a condizioni che compromettono, spesso irrimediabilmente, il loro sviluppo fisico, emotivo, intellettuale, spirituale e sociale. Sono bambini senza infanzia. Lavorano in miniera, in agricolrura, nella pesca d'altura; nelle industrie per la lavorazione del pellame, dei tappeti, del vetro, della carta, del tabacco, di fiammiferi e fuochi d'artificio, di apparecchiature elettroniche, di articoli sportivi, di scarpe e di altri prodotti destinati all'esportazione. Lavorano nelle costruzioni per la fabbricazione di mattoni o per la lavorazione e il trasporto di materiali (legno, ferro, minerali). Lavorano nei servizi, in hotels e ristoranti, nei servizi domestici, nell'industria turistica. Sono sfruttati nella prostituzione, per la produzione di materiale e spettacoli pornografici, per la produzione e il traffico delle droghe o per altre attività illegali. Vengono reclutati obbligatoriamente ai fini del loro impiego nei conflitti armati. Lavorano nelle discariche per la raccolta dei rifiuti.

Decine di milioni di bambini e adolescenti sono esposti a seri pericoli. I gravi rischi derivano dalle sostanze manipolate o respirate, sostanze tossiche o cancerogene: pesticidi (agricoltura), mercurio, amianto e

piombo (miniera), solventi e colle, zolfo (fiammiferi) e fuochi d'artificio. Molti bambini vengono esposti a condizioni estreme di temperature o alla fiamma aperta (lavorazione del vetro), o impiegati a profondità notevoli per colpire le coralline e garantire pesche fruttuose o in ambienti mal aereati, male illuminati e rumorosissimi, senza alcuna protezione. In agricoltura molti bambini e bambine cominciano a lavorare a 4-5 o 6 anni; nelle miniere anche giovanissini sono costretti a trasportare pesanti carichi in cunicoli di dimensioni ridottissime; nelle fabbriche svolgono attività ripetitive ed estenuanti per molte ore al giorno, in ambienti insalubri, obbligati a posizioni innaturali. Spesso vengono separati o sottratti alle famiglie e privati d'affetto. Molti bambini subiscono maltrattamenti fisici e psicologici: percosse, insulti e punizioni con privazioni di cibo. Gli abusi sessuali sono assai frequenti.

Con 122,3 milioni di minori di età compresa tra i 5 ed i 14 anni economicamente attivi, l'Asia e il Pacifico rappresentano la regione con il piu'alto numero di minori lavoratori nel mondo; seguita dall'Africa Sub-Sahariana con 49,3 milioni; da un gruppo di regioni eterogenee che comprende paesi industrializzati e paesi con economie in transizione, il Medio Oriente e l'Africa del Nord, con 13,4 milioni; infine l'America Latina e i Caraibi, con 5,7 milioni di minori lavoratori.

Perchè i bambini lavorano?

Il lavoro minorile costa poco o nulla. I bambini sono meno consapevoli dei loro diritti, prendono piú facilmente ordini, subiscono situazioni coercitive, accettano un lavoro monotono senza ribellarsi e sono meno inclini all'assenteismo. La povertà e l'ignoranza sono le forti concause e conseguenze stesse del lavoro minorile. Entrambe costituiscono un fertile terreno per lo sfruttamento dell'infanzia. Il lavoro minorile esclude l'accesso all'istruzione, impedisce un miglioramento delle condizioni sociali dell'individuo, deprezza il capitale umano, perpetua l'esclusione e l'emarginazione sociale e ostacola il progresso economico e sociale. Recenti studi dell'ILO dimostrano che l'eliminazione del lavoro minorile nel mondo apporterebbe benefici economici di quasi sette volte superiori ai costi stimati per raggiungere questo obiettivo (1).

Il lavoro minorile è un fenomeno assai complesso saldamente incastonato in strutture nazionali e altamente condizionato da pressioni globali e logiche di mercato che incrementano la de-localizzazione della produzione in cerca di situazioni meno protette e piu' competitive. Il lavoro minorile va visto come una disfunzione del mercato del lavoro, disfunzione che comporta effetti socio-economici devastanti, immediati e irreversibili, ai danni degli individui piú vulnerabili e della società nel suo insieme. I fattori che contribuiscono a perpetuare questa realtà presentano componenti economiche, politiche, culturali, sociali ed etiche. Dietro un bambino sfruttato c'è sempre un adulto sfruttatore e una logica di profitto. È evidente che al numero dei bambini che lavorano corrisponda quello di adulti che vengono esclusi dal lavoro.

L'Organizzazione Internazionale del Lavoro

L'Organizzazione Internazionale del Lavoro, il cui mandato è quello di promuovere la giustizia sociale per il perseguimento della pace universale, nasce nel 1919 in Europa e Nord America, laddove la rivoluzione industriale aveva generato – parallelamente allo sviluppo economico – molta sofferenza per le disumane condizioni di lavoro. Ha cosí origine l'idea della necessità di una legislazione internazionale del lavoro e di un organo competente a emanare e seguire le norme internazionali del lavoro. Oggi, questa Organizzazione tripartita che coinvolge nel processo decisionale i governi di 179 paesi e le rispettive organizzazioni degli imprenditori e dei lavoratori, è l'agenzia delle Nazioni Unite impegnata a costruire un processo di globalizzazione equo a forte dimensione sociale fondata su valori condivisi, nel rispetto dei diritti umani e della dignità individuale. Una globalizzazione solidale, che sappia aiutare i paesi e le persone escluse o svantaggiate, che favorisca il superamento delle ineguaglianze sia all'interno di ogni paese che tra paesi diversi e che contribuisca all'eliminazione della povertà e della emarginazione sociale. La Dichiarazione sui Principi e i Diritti Fondamentali nel Lavoro del 1998, impone a tutti i paesi membri l'obbligo di rispettare, promuovere e realizzare questi principi, in virtú della loro appartenenza all'Organizzazione. Primo e urgente obiettivo è l'abolizione del lavoro minorile.

L'ILO, attraverso il suo Programma Internazionale per l'Eliminazione del Lavoro Minorile (IPEC), offre assistenza sul piano giuridico ed

economico e opera con le istituzioni, le parti sociali, le NGOs per rafforzare le capacità nazionali di affrontare il problema e svolge un'azione di informazione e di mobilitazione sociale per incidere sui processi decisionali e comportamentali. IPEC promuove ricerche e collabora attualmente con 109 paesi nella definizione delle condizioni di lavoro che possono compromettere la salute del minore e sollecita le istituzioni della sanità pubblica a condurre un'azione mirata per provvedimenti presso specifiche industrie e settori di attività. L'ILO collabora attivamente con altre agenzie delle Nazioni Unite (2) e, in particolare con l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nell'ambito del "Health and Safety Network" sul lavoro minorile e del "World Health Organization Collaborating Centres", per stimolare le istituzioni a sviluppare specifici progetti per la protezione di bambini e adolescenti.

Porre fine al lavoro minorile è possibile, la storia d'Europa ci insegna che si puó debellare. Il lavoro minorile oggi è inammissibile perchè le risorse e gli strumenti giuridici necessari per la sua abolizione sono disponibili (3). Occorre la volontà politica, occorre investire nel capitale umano per promuovere sostanziali mutamenti comportamentali e per il risveglio di una coscienza civile.

La ratifica dei principali strumenti internazionali e la loro messa in opera nelle legislazioni e nelle politiche nazionali sono passi importanti ma non risolutivi. Per proteggere bambini e bambine dallo sfruttamento economico e da qualsiasia lavoro pericoloso che possa interferire con la loro crescita, occorre una vasta mobilitazione sociale sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo. L'apporto del pediatra ha una valenza unica in tal senso per la diretta esposizione ai minori nell'esercizio della professione sul territorio nazionale e per la tematica in se sul piano internazionale, oggetto di ampio dibattito nell'ambito della medicina sociale. L'Organizzazione Internazionale del Lavoro ha promosso una *Campagna Globale per la sensibilizzazione e l'informazione sullo sfruttamento del lavoro minorile* e il 12 giugno 2003 ha istituito la Giornata Mondiale per l'Eliminazione del Lavoro Minorile nell'intento di di richiamare l'attenzione su un grave e improcrastinabile problema sociale. "Un bimbo in pericolo non puo' attendere", esorta Kofi A. Annan, il Segretario Generale delle Nazioni Unite e ho motivo di credere che questo assioma sia anche l'imperativo guida del vostro impegno professionale e sociale.

Nel rivolgere a questa assemblea l'appello di Michele *chiedo* che la pediatria collochi tra le urgenti priorità la condizione in cui vertono i milioni di bambini privi di protezione e di cure; *propongo* alla Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale di portare nelle sedi internazionali la petizione per una mobilitazione globale di chi opera per la salvaguardia, la promozione e l'educazione alla salute, nella sua accezione olistica, affinchè i bambini che attendono il nostro aiuto trovino adeguato ascolto; *auspico* che nell'ambito delle rispettive competenze e possibilità, l'impegno individuale si manifesti nelle università (per una presa di coscienza tra giovani con tesi di laurea e studi per tematiche e per regioni geografiche), nella letteratura medica, nella stampa specializzata per sconfiggere l'ignoranza, l'omertà e l'indifferenza; *invito* un'elevata partecipazione della classe medica a diffondere l'informazione e a rendere accessibili pertinenti studi e iniziative nel *"12 to 12 Community Portal-United against child labour"* (4). Il contributo dei pediatri è vitale nel processo di prevenzione e cura dei danni fisici e psicologici cui i minori sono esposti, dalle malattie che insorgono per denutrizione, per traumi o per miserevoli condizioni ambientali. La pediatria molto puo' offrire attraverso la ricerca scientifica e la formazione dei giovani nelle istituzioni academiche.

A dispetto delle grandi conquiste di diritti civili che in vaste aree del mondo rendono tutti gli individui uguali di fronte alla legge, oltre 200 milioni di bambini sono soli, non tutelati dall'adulto. Lo sfruttamento dei minori nelle sue diverse forme, è unanimamente condannato ma universalmente praticato e politicamente tollerato e richiede una urgente e responsabile presa di coscienza e un fattivo impegno sul piano giuridico, politico, scientifico e sociale delle istituzioni internazionali, nazionali e della società civile. Il Congresso "Un infanzia da difendere: il ruolo del pediatra" è una tangibile manifestazione di questo impegno.

Grazie!

Note

1. "Investing in every child. An Economic Study of the Costs and Benefits of Eliminating Child Labour", ILO December 2003

2. Allo scopo di garantire soluzioni sostenibili, nel dicembre del 2000, ILO, UNICEF e Banca Mondiale hanno sviluppato un progetto di ricerca "Understanding Children's Work (UCW)". Nel website: www.ucw-project.org sono accessibili alcune pubblicazioni relative al progetto, quali "Does Work During Childhood affect Adult's Health? An Analysis for Guatemala" (F. Rosati and R. Straub – February 1, 2006), "Household Chores and Child Health: Preliminary Evidence from six Countries" (F. Francavilla and S. Lyon – October, 2003) and "Impact of Working Time on Children's Health" (L. Guarcello et al – September 2004).
3. Ricordiamo la Convenzione Internazionale sui Diritti del Fanciullo delle Nazioni Unite (1989), ratificata da tutti i paesi al mondo esclusi Stati Uniti e Somalia, e i due fondamentali strumenti giuridici internazionali per l'abolizione del lavoro minorile dell'ILO, la Convenzione 138, relativa all'età minima per l'assunzione all'impiego, ratificata da 147 paesi, e la Convenzione 182 relativa alla proibizione delle forme peggiori di lavoro minorile e all'azione immediata per la loro eliminazione, ratificata da 162 paesi.
4. Il"12 to 12 Community Portal"("dal 12 al 12" giugno, Giornata Mondiale contro il Lavoro Minorile) che sarà accessibile nel Novembre prossimo, offre una piattaforma su cui convergere esperienze e iniziative dei differenti attori della comunita globale impegnati a sconfiggere il lavoro minorile e facilita azione di rete a livello nazionale e internazionale. Nelle sezioni destinate alle Università e ai Media è prevista la pubblicazione di articoli, interviste e monografie su tematiche relative al soggetto.

La varicella

G. Vitali Rosati

La varicella è la più diffusa malattia dell'infanzia e determina numerose giornate di malattia con conseguente perdita di scuola e lavoro e con enormi danni di tipo sociale ed economico. Essa può dar luogo a quadri clinici gravi e complicati che talvolta rendono necessario il ricovero. Eppure il più delle volte è sottostimata non soltanto dai genitori ma anche dagli stessi pediatri, abituati a considerarla una delle "tappe obbligate" della storia di ogni bambino. L'infezione contratta dopo la pubertà tende a essere molto più grave. La somministrazione su larga scala del vaccino consentirebbe oggi una riduzione notevole della circolazione del virus e la protezione sia degli adulti non immuni sia degli individui di qualsiasi età che per varie ragioni non sono stati immunizzati.

La realtà italiana

Un recente studio italiano[i] evidenzia che le complicanze della varicella sono circa il 4% e che lo 0,6% richiede l'ospedalizzazione. È quindi evidente che, per quanto i casi complicati rappresentino una percentuale esigua, essi diventano in assoluto un numero ragguardevole, data l'alta incidenza della malattia.
In Italia si calcola che vi siano circa 540.000 casi di varicella per anno, l'andamento è di tipo endemico/epidemico, con picchi nel periodo primaverile che diminuisce soltanto nei mesi estivi in coincidenza con la chiusura delle scuole Nei dai forniti della rete di monitoraggio Spes (Fig.1) sull'andamento delle malattie prevenibili con vaccinazione si nota come oramai la varicella sia rimasta la malattia più diffusa e come sia invece ridotta l'incidenza delle malattie per le quali è stato avviato un programma vaccinale.
È da notare come i dati ufficiali, relativi l'incidenza della varicella, sono sempre sottostimati a causa della scarsa propensione da parte dei pediatri e dei medici a notificare. La malattia pertanto rappresenta un problema di rilevanza sicuramente maggiore di quanto appare dalle notifiche[ii]
In passato si è data un'immagine tendenzialmente benigna di questa malattia nel tentativo di rassicurare,: oggi tale posizione non è sostenibile e non ha più ragione di essere. I pediatri erano costretti a tenere un tale atteggiamento, quando nei confronti di questa malattia non disponevano né di armi terapeutiche, né di alcuna possibilità di prevenzione quando dunque l'unica possibilità di azione era quella psicologica del tranquillizzare e rassicurare; le complicanze sono sempre esistite, ma non era opportuno allarmare: quelli che solo pochi decenni fa erano definite le "comuni malattie infettive dell'infanzia" oggi sono ritenute malattie temibili, da evitare e combattere.
Le ospedalizzazioni per varicella, secondo il ministero della salute[iii], dal 1999 al 2002 sono complessivamente 6.288 e sono in aumento. Esaminando l'anno 2002 si nota come l'età di maggiore incidenza è quella fino a 14 anni e in questa fascia di età complessivamente si trovano il 64.4% dei ricoveri. Questo dato è in contrasto con quanto si diceva in passato, che cioè le ospedalizzazioni fossero molto più fre-

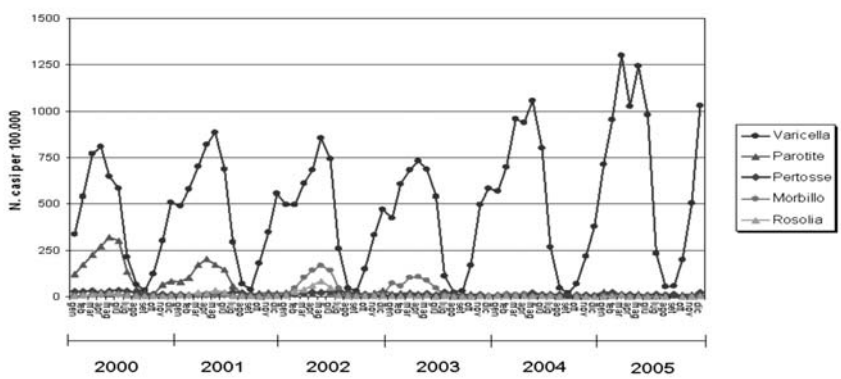


Figura 1 - Andamento gennaio 2000-dicembre 2005- Rete SPES Bambini da 0 a 14 anni (incidenza varicella: 5.63% Incidenza morbillo: 0,54%)

quenti nell'adulto[iv]. Lo stesso si può dire considerando la percentuale di encefaliti postvaricella divise per fasce di età. Analizzando tali dati possiamo infatti notare come la frequenza delle encefaliti sia concentrata essenzialmente nei primi 14 anni; ciò deve farci riflettere anche sull'età in cui debba essere più opportuno vaccinare, sembrerebbe infatti meno utile da questo punto di vista effettuare una vaccinazione negli adolescenti visto che le ospedalizzazioni avvengono nel bambino più piccolo.

Il vaccino

Il vaccino antivaricella è del tipo a virus vivo attenuato, in Italia ne esistono due tipi: il ceppo Oka Merk (Varivax) e quello Oka Rit Smith klin Beecham (Varilrix);è dimostrato che sono entrambi efficaci, sicuri. Il vaccino determina la produzione di un titolo anticorpale protettivo nel 97% dei soggetti in età pediatrica quando viene somministrato sotto i 12 anni, al di sopra di quell'età per avere la stessa sieroconversione sono necessarie due dosi effettuate a distanza di 2 mesi. Gli effetti collaterali sono praticamente nulli e quasi sempre localizzati: dolori al sito di inoculazione (26% dei casi), arrossamento (4 %) esantema varicella-like vicino al sito di inoculazione (2%). Tra le reazioni generali la febbre si verifica nel 10-15% dei casi, nel 2% si ha una modesta eruzione cutanea con non più di sei maculo-papule-vescicole.
Negli **Stati Uniti** la vaccinazione è presente nella schedula vaccinale già dal 1995 e viene effettuata al 15°-18° mese. I dati dal 1995 al 2000 mostrano che tra i 19 ed i 35 mesi si è raggiunta, solo progressivamente, una copertura vaccinale che a seconda delle zone varia dal 73% all'83%. I dati dimostrano una cospicua riduzione dell'incidenza della malattia, compresa tra il 71 e l' 84 %, che riguarda non solo le fasce di età dei vaccinati, ma tutta la popolazione, dimostrando così anche che la vaccinazione determina una protezione globale in tutta la popolazione ed una significativa riduzione dei ricoveri[v].
Non è più necessario soffermarsi sulla discussione del numero di dosi del vaccini in quanto dal giugno 2006 negli Usa si consigliano due dosi[vi].
I dubbi sulla necessità di una seconda dose erano iniziati con la famosa segnalazione della Galil nel NEJM di dicembre 2002, nello stesso numero la Gershon già ipotizzava una tale opportunità.
Molti altri studi hanno denunciato la necessità di due dosi anche al di sotto dei 12 anni,[vii-viii] si evidenzia infatti che in situazioni di altissima copertura vaccinale, nelle quali cioè il virus selvaggio circola poco, si possono verificare, dopo alcuni anni dalla vaccinazione, alcuni casi di varicella lieve; è indiscusso che l'efficacia per le forme moderate e gravi sia sempre molto alta e vari dai valori del 86% della Galil,[12] a quelli del 95% di Barna[ix] e quelli del 97.6% del recente lavoro del MMWR[x].
Gli USA hanno raggiunto gli obiettivi che si erano posti con la strategia ad una dose: infatti le ospedalizzazioni, che prima della vaccinazione erano 11.000 l'anno, si sono ridotte in percentuale dal 50 all'80%, come pure le morti che sono passate da circa 145 per anno, prima della vaccinazione a 66 nel 2001. Tuttavia si sa che dopo una sola dose di vaccino sia pur raramente, si può avere uno sviluppo non ottimale del titolo anticorpale contro la varicella e ciò può far verificare dei casi di varicella breaktrough. Inoltre con la schedula ad una sola dose, non sempre si riesce a raggiungere la totalità della popolazione; infatti nel 2003 la copertura vaccinale per varicella negli USA nei bambini tra 19 e 35 mesi era dell'85%, con il risultato teorico di creare delle sacche di suscettibili, a rischio, da adulti, di severe complicanze. Una seconda dose di vaccino può determinare non solo un aumento del titolo anticorpale per varicella ma anche aumentare la possibilità di raggiungere un numero sempre maggiore di individui. Gli USA quindi si pongono un obiettivo più alto, infatti non si accontentano più della riduzione delle complicanze ma vogliono ridurre anche le possibilità di varicella breaktrough.
Questa decisione presa, nel momento in cui anche in Italia è imminente l'immissione in commercio del vaccino quadrivalente (Proquad), fa riflettere sulla possibilità di un calendario a due dosi effettuato con questo vaccino. L' MPRV (Proquad) ha una tollerabilità equivalente a quella del MPR+ Varivax; una seconda dose di vaccino per la varicella determina un cospicuo richiamo per il titolo degli anticorpi ed aumenta il numero dei soggetti vaccinati.
In Italia l'introduzione dei vaccini esavalenti ha determinato un aumento della copertura vaccinale anche verso quelle malattie come l'-Hib, per le quali in precedenza si erano riscontrate alcune difficoltà. Gli studi Icona[xi] dimostrano infatti che la copertura per Hib è passata dal 20 circa % del 1998 all'87% del 2003 e ciò è da imputare esclusivamente alla disponibilità dei vaccini combinati. Oltre agli indubbi bene-

fici in termini organizzativi, oltre alla riduzione dei costi diretti e indiretti, fattori ai quali la Sanità pubblica deve obbligatoriamente fare riferimento, in età pediatrica questo approccio, riducendo il numero di iniezioni, riduce il dolore, lo stress e molti dei disagi conseguenti ad una seduta vaccinale, sia per il bambino che per i genitori, ed apporta un notevole aumento della compliance nei confronti delle vaccinazioni.

L'esperienza statunitense inoltre ha mostrato che, in un panorama in cui la copertura vaccinale nei confronti di morbillo, parotite e rosolia ha da tempo raggiunto risultati soddisfacenti (93% circa nel 2003[xii]), nonostante le raccomandazioni istituzionali e la campagna educazionale a favore della una diffusione della vaccinazione contro la varicella zoster (VZV), la copertura nei confronti di tale vaccinazione, avendo raggiunto circa l'84% dei bambini statunitensi, è ancora lontana dall'eguagliare quella per il vaccino MPR.

Dal punto di vista organizzativo, nel contesto statunitense, è emerso abbastanza precocemente che Ia logica migliore nel calendario vaccinale sia quella di effettuare la vaccinazione per la varicella insieme a quella per MPR. I risultati iniziali ottenuti con la somministrazione delle due vaccinazioni nello stesso momento, ma con iniezioni separate e in sedi differenti, sono stati positivi sia in termini di sicurezza e tollerabilità che di immunogenicità raggiunta.

Con l'attuale formulazione del vaccino MPRV (ProQuad®) in cui è stata aumentata la dose della componente VZV,si è effettuato un confronto rispetto alle vaccinazioni effettuate in modo separato MPR + VV[xiii]. Nel disegno dello studio è stata valutata sia la possibilità di una singola somministrazione sia quella di 2 dosi distanziate di circa 3 mesi. È stato infatti rilevato che una seconda somministrazione del vaccino per la varicella determina un aumento significativo del GMT anti-VZV, con un'ulteriore riduzione dei casi di malattia "breakthrough". Anche Kuter[xiv] ha recentemente segnalato una diminuzione del 10% della malattia breakthrough dallo 0,8% allo 0,2% dopo la seconda dose di vaccino per la varicella di ceppo Oka/Merck.

Le percentuali di risposte anticorpali ai virus vaccini di rosolia e varicella sono risultate paragonabili a quelle ottenute con MPR + VV inoculati in sedi distinte, con un incremento significativo dei titoli anticorpali anti-morbillo e parotite dopo una dose singola di MPRV.

La somministrazione di una seconda dose a distanza di circa 3 mesi dalla prima ha ulteriormente migliorato la percentuale di soggetti responders a VZV aumentando inoltre i GMT anti-VZV. Questo approccio può determinare una riduzione rilevante degli episodi di varicella breakthrough.

Se vogliamo trovare un lato negativo a queste evidenze, è che nel gruppo in cui vengono effettuate due dosi, la seconda viene fatta dopo tre mesi dalla prima. Questo costituirebbe un limite, sicuramente superabile, ma un limite reale, nella stesura di una schedula vaccinale, in quanto comporterebbe una rivisitazione delle attuali strategie nella gran parte del mondo. Molto recentemente Reisinger ha pubblicato su Pediatrics[xv] uno studio che dimostra come, in bambini già vaccinati a 12 mesi con MPR e VV, possa essere effettuata con ottimi risultati una dose di MPRV (ProQuad®) all'età di 4-6 anni al posto della seconda dose di MPR o di MPR e VV, tali risultati sono anche stati esposti al congresso ESPID di Basilea 2006.

Interessanti sono i risultati in termini d' immunogenicità, che dimostrano come il vaccino MPRV

Vaccino	*Nascita*	*3° mese*	*5° mese*	*6° mese*	*11° mese*	*13° mese*	*15° mese*	*5-6 anni*	*11-14 anni*
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa	dTpa
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV	
Epatite B	Ep B	Ep B	Ep B		Ep B				
Hib		Hib	Hib		Hib				
MPRV						MPRV 1		MPRV 2 #	
PCV		PCV	PCV		PCV				
Men C						Men C °			Men C
Varicella									Varicella*
Influenza				Influenza [1]					
Epatite A						Epatite A [2]			

Figura 2 - Calendario proposto dalla Commissione vaccini della Regione Toscana

(ProQuad®) determina in tutti i soggetti una sieropositività per morbillo, parotite e rosolia di circa Il 100% ed una notevole risposta anticorpale anche per la varicella paragonabile a quella ottenuta somministrando il Varivax nella stessa seduta ma in sedi separate Fig 3. Per tali motivi il vaccino MPRV (ProQuad®) può essere utilizzato al posto del MPR a 4-6 anni

Il MPRV (Proquad) ha una tollerabilità equivalente a quella del MPR+ Varivax; una seconda dose di vaccino per la varicella determina un cospicuo richiamo per il titolo degli anticorpi ed aumenta il numero dei soggetti vaccinati.

In Italia si effettuano due dosi di MPR all'età di 13 mesi e 4-6 anni, il poter disporre di un vaccino tetravalente da effettuare al posto del trivalente, mette la Sanità pubblica Italiana nella condizione di poter raggiungere, in modo estremamente rapido, una copertura vaccinale ottimale nei confronti anche della varicella.

Per tali motivi, la Commissione vaccini della regione Toscana ha concordato e proposto all'Assessore un nuovo calendario (ancor in attesa di delibera) che prevede appunto l'utilizzo di tale vaccino a 15 mesi ed al 5°-6° anno.(fig 3)

I membri della Commissione pensano che con l'effettuazione delle due dosi si ridurranno anche le possibilità di varicella breaktrough, si metterà fine alla discussione sul famoso effetto perverso, sul numero di dosi e la Toscana potrà raggiungere in tempi rapidi livelli di copertura molto alti sfruttando l'effetto trascinamento.

Bibliografia

1. Fornaro P, Gandini F, Marin M, Pedrazzi C, Piccoli P, Tognetti D, Assael BM, Lucioni C, Mazzi S. Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric practice. Italian Sentinel Group on Pediatric Infectious Diseases; Pediatr Infect Dis J, 1999; 18:414-9.
2. Moretti F., Chellini E, Baretti S, Santini MG; Vitali Rosati, G.Comodo N. Stima della sottonotifica di alcune malattie infettive attraverso una rete di pediatri sentinella.Epidemiologia e prevenzione, 2000, 24:224-227.
3. www.ministerosalute.it/
4. Guess et al, Population-based studies of Varicella complications, Pediatrics 1986, 78 (suppl.).
5. Steward JF et all, Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000, JAMA 2002 ; 287 : 606-11.
6. www.cdc.gov/OD/OC/MEDIA/pressrel/r060629-b.htm
7. Galil K., Lee B., Strine T., et Al: Outbreak of varicella at a Day-Care Center despite Vaccination. NEJM, 347: 1909-1915, 12-2002, 24.
8. Gershon A.A,Varicella vaccine-are two doses better than one? editorals 2002;347:1962-1963, dec 12,2002.
9. Barna D. Tugwell, Lore E. Lee, Hilary Gillette, Eileen M. Lorber, Katrina Hedberg, and Paul R. Cieslak; Chickenpox Outbreak in a Highly Vaccinated School Population; Pediatrics, Mar 2004; 113: 455 – 459.
10. MMWR, Outbreak of Varicella Among Vaccinated Children , Michigan, 2003, May 14, 2004//53 (18); 389-392.
11. "Progetto Icona 2003" Istituto Superiore di Sanità, Redazione Ministerosalute.it 17 ottobre 2003.
12. Centers for Disease Control and Prevention. National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19–35 months: United States, 2003. MMWR. 2004;53 658–661.
13. Shinefield H,Black S,Digilio L et al. Evaluation of a Quadrivalent Measles, Mumps, Rubella and Varicella Vaccine in Healthy Children. Pediatr Infect Dis J 2005;24: 665–669.
14. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:132–137.
15. Keith S. Reisinger, MD, MPHa, Michelle L. Hoffman Brown, BSb, Jin Xu, MSb, Bradley J.et al. A Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Vaccine (ProQuad) Given to 4- to 6-Year-Old Healthy Children Vaccinated Previously With M-M-RII and Varivax. PEDIATRICS Volume 117, Number 2, February 2006;265-272.

La vaccinazione antipneumococcica

S. Esposito, S. Bosis, R. Droghetti, N. Principi

Istituto di Pediatria, Università di Milano
IRCCS Fondazione "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

Gli U.S.A. sono il Paese nel quale il vaccino antipneumococcico eptavalente coniugato (PCV-7) è stato sviluppato. Ciò ha determinato non solo la sua composizione, perché sono stati inclusi nel vaccino i 7 sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* (*S.p.*) più frequentemente coinvolti nella determinazione delle infezioni invasive di quel Paese, ma anche la scelta dello schema con cui somministrarlo, perché le Autorità Sanitarie degli U.S.A. hanno uniformato la schedula per PCV-7 a quella utilizzata per le altre vaccinazioni dei primi mesi di vita, in modo da favorire l'accettazione e l'utilizzo del nuovo preparato. In pratica, il vaccino è stato raccomandato per un uso a 4 dosi, 3 costitutive del ciclo primario, a 2, 4 e 6 mesi, ed una, utilizzata come richiamo, a 15 mesi (1).

Giunto in Europa, il vaccino è stato registrato per essere somministrato con la schedula americana e ciò non ha creato alcun problema nei Paesi che adottano calendari vaccinali simili o del tutto identici a quelli utilizzati negli U.S.A. Diversa è stata, invece, la situazione per altri Stati, tra cui l'Italia, che adottano calendari vaccinali diversi, perché l'imposizione registrativa della schema americano ha, di fatto, impedito che PCV-7 trovasse facile accoglienza, essendo impensabile di poter affiancare schemi vaccinali diversi, creando la necessità di 7 visite per somministrare l'esavalente a 3,5 e 11 mesi e PCV-7 a 2, 4, 6 e 15 mesi. Il problema avrebbe potuto essere superato se anche PCV-7 fosse stato affiancato all'esavalente, utilizzando, quindi, anche per questo nuovo vaccino lo schema semplificato a 3 dosi complessive da tempo utilizzato per tutte le altre vaccinazioni. Contro questa soluzione stavano, tuttavia, almeno due ostacoli, la mancanza di dati sulla immunogenicità dello schema a 3 dosi e l'assenza di riscontri sul campo della effettiva efficacia preventiva di questa schedula semplificata. Ciò ha creato non pochi problemi ed è certamente una delle cause della variabilità di accettazione e di utilizzo della vaccinazione da parte delle diverse Regioni italiane. In realtà, proprio la ricerca italiana sembra aver portato dati capaci di superari tutti questi ostacoli, consentendo a pieno diritto l'inserimento di PCV-7 nei calendari vaccinali delle diverse Regioni del nostro Paese secondo la schedala vaccinale tradizionalmente seguita in Italia.

L'efficacia dello schema semplificato nelle infezioni respiratorie

Come è ben noto, alcune infezioni respiratorie, in particolare rinosinusite, otite media acuta (OMA) e polmonite di comunità (CAP), riconoscono *S.p* tra gli agenti infettivi più frequentemente in causa (3). Di conseguenza, uno dei modi di verificare l'efficacia del vaccino è proprio quella di monitorare, nei soggetti vaccinati rispetto ai controlli, l'incidenza di queste patologie. Ciò stato fatto in diversi studi nei quali PCV-7 era somministrato con lo schema a 4 dosi e i dati raccolti hanno chiaramente dimostrato che il vaccino, sia pure in modo meno elevato di quanto non fosse evidente per le infezioni invasive, esercita una ben precisa funzione preventiva. Considerata l'elevata frequenza assoluta di queste patologie, la dimostrazione che un certo numero di esse
poteva essere prevenuto dall'uso di PCV-7 ha rappresentato un elemento di estrema importanza sia sul piano sanitario, sia su quello socio-economico. giustificando una sostanziale modifica del rapporto costo/efficacia e costo/beneficio della vaccinazione e, quindi, la possibilità di suggerire anche per i vantaggi economici che ne derivavano l'impiego del vaccino in tutta la popolazione pediatrica, indipendentemente dall'esistenza di condizioni di rischio.

La mancanza di dati capaci di comprovare l'effettiva efficacia di PCV-7 quando somministrato a 3, 5 e 11-12 mesi è stata colmata da un secondo studio condotto dallo stesso gruppo che aveva valutato in precedenza la risposta immunitaria, questa volta in collaborazione con la Direzione Generale Sanità della Regione Lombardia. In questo caso lo schema a 3 dosi è stati applicato

Tabella 1 - Frequenza di polmonite di comunità (CAP) durante il periodo di controllo

	Gruppo PCV-7 (n=811)	Gruppo controllo (n=744)	RR	IC 95%	p
Numero totale di casi di CAP durante il periodo di controllo	27	72			
Episodi/100 bambini-anno	1,7	4,8	0,35	0,22-0,53	< 0,0001
CAP nei bambini di 6-12 mesi di età	9	7			
Episodi/100 bambini-anno	2,2	1,88	1,17	0,44-3,16	0,74
CAP nei bambini di 13-18 mesi di età	3	9			
Episodi/100 bambini-anno	0,7	2,4	0,30	0,08-1,11	0,07
CAP nei bambini di 19-24 mesi di età	7	16			
Episodi/100 bambini-anno	1,72	4,30	0,40	0,16-0,97	0,04
CAP nei bambini di 25-30 mesi di età	8	40			
Episodi/100 bambini-anno	1,97	10,7	0,18	0,09-0,39	<0,0001

RR = rischio relativo; IC 95% = intervallo di confidenza al 95%.

ad un gruppo di 811 bambini che sono stati monitorati sistematicamente con controlli mensili dal 6° mese di vita per tutti i 2 anni successivi e confrontati con un gruppo controllo di 744 bambini che non avevano ricevuto la profilassi contro le infezioni da *S.p.* Il monitoraggio è stato eseguito con controlli telefonici sia presso la famiglia, sia, in caso questa riferisse problemi medici, presso il pediatra di libera scelta di riferimento ed ha riguardato tutte le patologie dai quali i soggetti arruolati sono stati affetti, indipendentemente dal fatto che esse riguardassero l'apparato respiratorio o altri distretti corporei. L'analisi ha considerato insieme tutte le infezioni delle vie aeree superiori (IVAI), l'OMA, ancora insieme le infezioni delle vie aeree inferiori e, globalmente, tutte le altre patologie infettive. Poiché la selezione iniziale dei casi non è stata fatta in modo randomizzato ma, per problemi organizzativi, è avvenuta in base al desiderio o meno dei genitori di aderire alla vaccinazione antipneumococcica, prima di elaborare i dati raccolti, gli autori si sono premurati di verificare che i due gruppi di soggetti fossero assolutamente sovrapponibili sia per quello che riguardava le caratteristiche generali, sia, e soprattutto, per quanto concerneva i fattori di rischio capaci di favorire le infezioni da *S.p.* Vista l'assoluta identità di questi rilievi e considerato che nei due gruppi l'incidenza delle infezioni non respiratorie era risultata pressoché identica, si è concluso che lo studio non presentava significativi errori di campionamento e i dati relativi all'incidenza delle infezioni respiratorie effettivamente dimostrativi dell'impatto di PCV-7.

L'analisi statistica della frequenza di comparsa delle diverse patologie dimostra che l'incidenza totale delle IVAS è risultata assolutamente sovrapponibile nei due gruppi, sia quando si è considerato l'intero periodo di monitoraggio, sia quando è stato analizzato separatamente ciascuno dei 4 semestri di follow-up. La mancanza di qualsiasi impatto di PCV-7 su queste patologie trova facile spiegazione nel fatto che queste forme sono in assoluta prevalenza di origine virale e non possono, quindi, risentire di un vaccino antibatterico. Dati un poco diversi valgono, invece, per le IVAI per le quali, se non vi sono differenze di incidenza sull'intero periodo di monitoraggio, sono, però, dimostrabili diversità significative nell'ultimo semestre. L'analisi dell'incidenza della CAP, ovviamente incluse tra le IVAI e certamente in parte signifi-

Tabella 2 - Frequenza di otite media acuta (OMA) durante il periodo di controllo

	Gruppo PCV-7 (n=811)	Gruppo controllo (n=744)	RR	IC 95%	p
Numero totale di casi di OMA durante il periodo di controllo	637	698			
Episodi/100 bambini-anno	39,2	46,9	0,83	0,61-1,02	0,02
OMA nei bambini di 6-12 mesi di età	156	156			
Episodi/100 bambini-anno	38,4	41,9	0,91	0,75-1,20	0,06
OMA nei bambini di 13-18 mesi di età	195	220			
Episodi/100 bambini-anno	48,0	59,1	0,81	0,76-1,02	0,04
OMA nei bambini di 19-24 mesi di età	144	162			
Episodi/100 bambini-anno	35,5	43,5	0,82	0,62-1,24	0,04
OMA nei bambini di 25-30 mesi di età	142	160			
Episodi/100 bambini-anno	35,0	43,0	0,81	0,61-1,20	0,04

RR = rischio relativo; IC 95% = intervallo di confidenza al 95%.

cativa legate a *S.p.*, rende ragione di questo fenomeno perché la frequenza di questa malattia, pur in assoluto relativamente bassa, è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato rispetto a quello controllo sia quando si considera l'intero periodo di monitoraggio sia quando vengono analizzati i dati del 3° e del 4° semestre. Le diversità divengono enormi proprio nell'ultimo periodo, il che fa sì che il peso esercitato dalla CAP porti a rendere visibilio differenze sull'intero settore delle IVAI diagnosticate proprio in questo periodo (Tabella 1). L'azione positiva di PCV-7 sulla CAP è di grande rilievo pratico se si considera il peso clinico di queste forme, la tendenza al ricovero pressoché sistematico dei casi di media gravità e il costante uso di antibiotici indipendentemente dalla severità della forma.

La analisi dei dati relativi all'OMA aggiunge nuovi elementi a favore dell'impatto positivo di PCV-7 somministrato con lo schema semplificato sulla patologia potenzialmente dovuta a *S.p.*. Il numero di OMA diagnosticate nel gruppo controllo è stato, *in toto*, significativamente più elevato di quello che ha incluso bambini che hanno ricevuto il PCV-7. L'effetto positivo si è dimostrato in modo statisticamente significativo già a partire dal secondo semestre di follow-up il che significa che già dopo il compimento del primo anno di vita e, quindi, subito dopo il completamento del ciclo vaccinale, i bambini sono protetti in modo rilevante da quella che è la patologia pneumococcica più comune anche se non la più grave (Tabella 2).

La diminuzione delle forme respiratorie dovute a *S.p* si traduce in una rilevante caduta del consumo di antibiotici. Questa è dimostrabile in modo statisticamente significativo sull'intero periodo di follow-up oltre che nel secondo e nel quarto semestre di monitoraggio. Inoltre, la riduzione dei ricoveri ospedalieri per CAP comporta un significativo vantaggio economico che rende anche economicamente favorevole l'uso universale del vaccino. E' stato, infatti, calcolato, che per ogni bambino vaccinato si arriva ad avere un risparmio medio di circa 15 euro.

Conclusioni

In questi ultimi mesi la ricerca condotta nel nostro Paese ha permesso di superare in modo definitivo tutte le perplessità e i dubbi che potevano derivare dall'introduzione nel nostro Paese di un vaccino registrato inizialmente che schemi di som-

ministrazioni diversi da quelli utilizzabili per la realtà italiana e per i quali non esistevano, di conseguenza, riscontri di efficacia relativi all'uso di questi schemi. Allo stato attuale si può dire che PCV-7 somministrato a 3 dosi comporta una risposta immunitaria sostanzialmente sovrapponibile a quella ottenuta con lo schema tradizionale a 4 dosi, sia nel bambino nato a termine che nel prematuro di età gestionale superiore a 32 settimane. Inoltre, i dati raccolti sull'impatto dell'uso del vaccino a 3 dosi suleinfezioni respiratorie comporta innegabili vantaggi per la significativa riduzione del numero delle patologie come OMA e CAP per le quali è possibile un'eziologia pneumococcica. Tutto ciò si traduce in inevitabili vantaggi economici per il minore uso di antibiotici e per il più basso ricorso alle richieste di vita o di ricovero ospedaliero. E' auspicabile che ciò venga tenuto nel debito conto e che possa indurre anche le Regioni che hanno limitato la raccomandabilità di PCV-7 ai soli soggetti a rischio ad estendere il suo uso a tutta la popolazione pediatrica.

Bibliografia

1. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. Pediatr Infect Dis J 2002;21:182-6.
2. Esposito S, Pugni L, Bosis S, Proto A, Cesati L, Bianchi C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. Vaccine 2005;23:1703-8.
3. Poehling KA, Szilagyi PG, Edwards K, Mitchel E, Barth R, Hughes H, et al. Streptococcus pneumoniae-related illnesses in young children: secular trends and regional variation. Pediatr Infect Dis J 2003;22:413-8.
4. Esposito S, Lizioli A, Lastrico A, Faelli N, Rognoni A, Tagliabue C, et al. Impatto sulle infezioni del tratto respiratorio del vaccino antipneumococcico eptavalente coniugato somministrato a 3, 5 e 11 mesi di vita. Giornale Italiano di Infettivologia Pediatrica 2005; 7: 130-140

Le bronchioliti

GV. Zuccotti, D. Dilillo, C. Raimondi

Clinica Pediatrica dell'Università di Milano
AO Luigi Sacco

La bronchiolite, malattia infiammatoria acuta delle basse vie respiratorie, è causata da numerosi virus stagionali il più frequente dei quali è il virus respiratorio sinciziale (RSV), responsabile del 70-80% dei casi. Altri patogeni sono il virus parainfluenzale, l'adenovirus, il rhinovirus e il metapneumovirus.

L'RSV è responsabile di epidemie annuali, con un picco massimo di incidenza nel nostro emisfero tra gennaio e febbraio. E' un'infezione molto contagiosa tanto che il 90% dei bambini al di sotto dei 2 anni di età presenta anticorpi specifici. Questa ampia diffusione è confermata anche dagli studi di Leader S et al[1] che riportano, tra il 1997 e il 1999, un numero di bambini dimessi con diagnosi di infezione da RSV pari a 297.684 e dagli studi di Shay et al[2] che ricordano come ogni anno almeno 126.000 bambini vengano ricoverati negli USA per bronchiolite o polmonite da RSV. Nei bambini al di sotto dei 2 anni di età ricoverati per bronchiolite l'RSV rappresenta l'agente eziologico nel 60% dei bambini con età gestazionale inferiore alle 33 settimane e nel 47,4% dei bambini con età gestazionale superiore alle 35 settimane[3].

A maggior rischio di infezione e a prognosi peggiore sono i bambini prematuri, con cardiopatie congenite, con immunodeficienza e con pneumopatie croniche. La mortalità per questa infezione è ancora elevata (4-5%)[5].

L'RSV è anche un'importante causa di infezione nosocomiale: il 48% dei bambini è contagiato dopo una settimana di ricovero, il 100% dopo un mese di ricovero.

La degenza ospedaliera media per un'infezione da RSV è di 4 giorni in UK e USA e di 9 giorni in Italia, Germania e Francia[4].

Anche se non vi sono studi che hanno valutato con esatta precisione l'impatto economico di questa infezione, Leader S et al[6] hanno stimato una spesa di 643.69 US dollari e di 214.42 US dollari rispettivamente per ogni prematuro e per ogni nato a termine ricoverato. Questa spesa diventa di 4517.07 US dollari per i prematuri e a 2135.30 US dollari per i nati a termine qualora si tenga conto anche delle spese sociali. Miedema CJ et al[7] hanno calcolato una spesa di 2200 US dollari a cui si deve aggiungere un 15% per far fronte alle spese socioeconomiche per ogni bambino ricoverato per RSV.

Anche per questa infezione si configura pertanto la necessità di poter disporre di un'arma preventiva efficace quale è la vaccinazione. Rimangono tuttavia importanti problemi ancora aperti tra i quali: la transitorietà dell'immunità acquisita, l'incompleta e non chiara funzione protettiva, la mancanza di modelli animali adeguati alla sperimentazione e la necessità di somministrare il vaccino alla nascita.

Negli anni '60 venne elaborato il primo vaccino; si trattava di un ***vaccino inattivato*** con formalina che provocò nei soggetti vaccinati una forma di malattia, dopo infezione naturale da RSV, più grave rispetto ai controlli (ricovero nell'80% dei vaccinati rispetto al 5% dei controlli).

L'inattivazione con formalina aveva probabilmente provocato un'alterazione degli epitopi delle glicoproteine G e F di superficie; i soggetti vaccinati non presentavano infatti anticorpi specifici di superficie e gli anticorpi circolanti presentavano ridotta attività neutralizzante[8].

Da allora nuovi vaccini sono stati valutati. In particolare:

1. Vaccini vivi, attenuati e termosensibili, ottenuti da mutanti a basse temperature e somministrati per via intranasale. Alcuni di questi vaccini hanno dato buoni risultati negli adulti, alcuni hanno mostrato una scarsa immunogenicità per l'eccessiva attenuazione ed altri hanno invece evidenziato una ripresa della virulenza dopo passaggio nell'uomo[9] per cui non sono mai stati utilizzati nelle prime epoche di vita.

Il vaccino Cpts 248/404, in un recente trial di fase I è risultato immunogeno in lattanti di età superiore a 6 mesi, ma associato a febbre e congestione delle alte vie respiratorie sotto i 6 mesi di vita[10].

2.Vaccini a subunità virali, composti da antigeni F o G di superficie o

da polipeptidi di fusione contenenti gli epitopi F o G. Questi vaccini vengono generalmente somministrati per via intranasale ed inducono immunità sistemica e mucosale tale da renderli più immunogeni dei vaccini inattivati.
Dudas e Englund hanno utilizzato un vaccino ottenuto con una proteina di fusione purificata (PFP-2) per vaccinare donne in gravidanza e puerpere con il fine di incrementare la protezione dei neonati aumentando il livello di anticorpi nel siero e nel latte materni. Il vantaggio preventivo è però limitato per i prematuri poiché il passaggio anticorpale transplacentare avviene prevalentemente durante il terzo trimestre di gravidanza[11-12].
Il vaccino PFP-3 si è dimostrato sicuro, ben tollerato ed immunogeno nei bambini di età compresa tra 1-12 anni affetti da fibrosi cistica. Si è osservato un incremento pari a 4 volte del titolo anticorpale nel 67% e nel 55% dei pazienti rispettivamente verso RSV-A e RSV-B[13].
Sulla base dei buoni risultati osservati in numerosi studi su modelli animali, è stato valutato sull'uomo un nuovo vaccino ottenuto dall'unione tra il dominio centrale della proteina G di RSV-A ed il sito di legame per l'albumina della proteina G streptococcica (BBG2Na). Questo vaccino si è dimostrato moderatamente immunogeno nei giovani adulti[14], tuttavia gli studi sono stati interrotti nel 2003 in seguito alla comparsa di porpora in alcuni soggetti.
Un vaccino costituito dalle proteine purificate F, G e M da RSV-A è stato somministrato per via intramuscolare a giovani adulti sani e si è osservato un incremento del titolo anticorpale sia verso RSV-A sia verso RSV-B, incremento transitorio con riduzione del titolo dopo un anno e conseguente necessità di immunizzazioni annuali[15-16].
Negli ultimi anni sono stati ipotizzati l'utilizzo dello Stafilococco come carrier per antigeni del RSV[17] e l'utilizzo di adiuvanti come la tossina modificata del colera[18].
Un ulteriore strumento per incrementare l'immunogenicità è l'utilizzo di vettori, ovvero virus ricombinanti che esprimono le proteine di RSV. I vaccini veicolati dagli adenovirus hanno mostrato una scarsa immunogenicità[19-20], mentre studi su modelli animali hanno evidenziato risultati promettenti per i vaccini veicolati dai virus parainfluenzali[21-24]. Recentemente è stata dimostrata nei topi l'efficacia di un vaccino veicolato dal virus aviario responsabile della malattia di Newcastle[25].

3. Vaccini a DNA. Questi vaccini rappresentano la nuova frontiera della vaccinazione contro l'RSV. Grazie all'ingegneria genetica è stata assemblata una sequenza completa di DNA virale in grado di trascrivere l'RNA infettante[26]. Le ricerche attualmente in corso hanno lo scopo di progettare in futuro con questa tecnica un vaccino a DNA ricombinante immunogeno e ben tollerato[27-29].
In particolare le ricerche si concentrano sullo sviluppo di un vaccino ricombinante che sia maggiormente attenuato per superare i già citati problemi riscontrati con l'uso del vaccino Cpts 248/404[10]. Sono state identificate mutazioni che permettono di incrementare l'attenuazione (delezione del gene SH, mutazione puntiforme 1030 del gene L) ed ottenere vaccini efficaci e ben tollerati anche nei primi mesi di vita[30].
E' possibile anche aumentare il potere immunogeno tramite modificazioni del genoma, come ad esempio la delezione dei geni NS1 e/o NS2 che codificano proteine virali che inibiscono la risposta dell'ospite mediata da IFN ·/, [21].

Bibliografia

1. Leader S et al. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. Pediatr Infect Dis J 2002;21(7):629-32
2. Shay DK et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. JAMA 1999;282(15):1440-46
3. Lanari M et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. Pediatr Pulmonol 2002;33(6):458-65
4. Behrendt CE et al. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. Eur J Pediatr 1998;157(3):215-20
5. Law BJ et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Pediatr Infect Dis J 1993;12(8):659-63
6. Leader s et al. Time and out-of-pocket costs associated with respiratory syncytial virus hospitalization of infants. Value Health 2003;6(2):100-6
7. Miedema CJ et al. Medical consumption and socioeconomic effects of infection with respiratory syncytial virus in The Netherlands. Pediatr Infect Dis J 2001;20(2):160-63
8. Kim HW et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. Am J Epidemiol 1969;89:422-34
9. Vujovic O et al. Preventive and therapeutic strategies for respiratory syncytial virus. Current Opinion in Pharmacology 200;1:497-503
10. Wright PF et al. Evaluation of a live, cold passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. J Infect Dis 2000;

182:1331-42
11. Dudas RA et al. Respiratory syncytial virus vaccines. Clin Microbiol Rev 1998;11:430-39
12. Englund JA et al. Maternal immunization against viral disease. Vaccine 1998;16:1456-63
13. Piedra PA et al. Purified Fusion Protein Vaccine Study Group. Immunogenicity of a new purified fusion protein vaccine to respiratory syncytial virus: a multicenter trial in children with cystic fibrosis. Vaccine 2003;21(19-20):2448-60
14. Power UF et al. Safety and immunogenicity of a novel recombinant subunit respiratory syncytial virus vaccine (BBG2Na) in healthy young adults. J Infect Dis 2001;184(11):1456-60
15. Polack FP, Karron RA. The future of respiratory syncytial virus vaccine development. Pediatr Infect Dis J 2004;23(1 Suppl):S65-73
16. Girard MP et al. A review of vaccine research and development: human acute respiratory infections. Vaccine 2005;23(50):5708-24
17. Cano F et al. Partial protection to respiratory syncytial virus (RSV) elicited in mice by intranasal immunization using live staphylococci with surface-displayed RSV-peptides. Vaccine 2000; 18 (24): 2743-52
18. Tebbey PW et al. Effective mucosal immunization against respiratory syncytial virus using purified F protein and genetically detoxified cholera holotoxin, CT E29H. Vaccine 2000;18:2723-34
19. Collins PL et al. Evaluation in chimpanzees of vaccinia virus recombinants that express the surface glycoproteins of human respiratory syncytial virus. Vaccine 1990; 8:164-68
20. Hsu KH et al. Immunogenicity of recombinant adenovirus-respiratory syncytial virus vaccines with adenovirus types 4,5 and 7 vectors in dogs and chimpanzee. J Infect Dis 1992; 166(4): 769-75
21. Collins PL, Murphy BR. New generation live vaccines against human respiratory syncytial virus designed by reverse genetics. Proc Am Thorac Soc 2005; 2(2): 166-73
22. Schmidt AC et al. Mucosal immunization of rhesus monkeys against respiratory syncytial virus subgroups A and B and human parainfluenza virus type 3 by using a live cDNA-derived vaccine based on a host range-attenuated bovine parainfluenza virus type 3 vector backbone. J Virol 2002;76(3):1089-99
23. Newman JT et al. Generation of recombinant human parainfluenza virus type 1 vaccine candidates by importation of temperature-sensitive and attenuating mutations from heterologous paramyxoviruses. J Virol 2004;78(4):2017-28
24. Skiadopoulos MH et al. The genome length of human parainfluenza virus type 2 follows the rule of six, and recombinant viruses recovered from non-polyhexameric-length antigenomic cDNAs contain a biased distribution of correcting mutations. J Virol 2003;77(1):270-9
25. Martinez-Sobrido L et al. Protection against respiratory syncytial virus by a recombinant Newcastle disease virus vector. J Virol 2006;80(3):1130-9
26. Collins PL et al. Production of infectious human respiratory syncytial virus from cloned cDNA confirms an essential role for the transcription elongation factor from the 5' proximal open reading frame of the M2 mRNA in gene expression and provides a capability for vaccine development. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92(25):11563-67
27. Li X et al. Protection against respiratory syncytial virus by DNA immunization. J Exp Med 1998;188:681-88
28. Murphy BR, Collins PL. Live-attenuated virus vaccines for respiratory syncytial and parainfluenza viruses: applications of reverse genetics. J Clin Invest 2002;110(1):21-27
29. Collins PL et al. Rational design of live-attenuated recombinant vaccine virus for human respiratory syncytial virus by reverse genetics. Adv Virus Res 1999;54:423-51
30. Karron RA et al. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. J Infect Dis 2005; 191(7): 1093-104

Epidemiologia dell'infezione da Rotavirus

A. Guarino, A. Lo Vecchio, A.R. Raucci

Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

Il Rotavirus (RV) è l'agente più frequente e più grave di gastroenterite acuta dell'infanzia.

La quasi totalità dei bambini contrae l'infezione entro i 4 anni, con una frequenza particolarmente elevata tra i 6-24 mesi di età. Il rischio non differisce tra paesi in via di sviluppo e paesi industrializzati. Pertanto l'applicazione di misure igienico-sanitarie specifiche non è in grado di ridurre l'incidenza di diarrea da RV.

I dati di frequenza e di gravita' fanno del Rotavirus uno dei principali agenti patogeni dell'età pediatrica. Negli Stati Uniti il RV causa 3,5 milioni di casi di diarrea acuta ogni anno, 500.000 visite mediche ed oltre 50.000 ricoveri, con circa 20-40 morti (1). In bambini italiani l'incidenza di gastroenterite acuta è di 0.5-1 episodio/anno/bambino < 3 anni di età. In Italia mancano dati certi sull'incidenza della diarrea da RV. Si può stimare in circa 250-350.000 il numero di episodi di gastroenterite acuta che si verificano ogni anno in bambini sotto i 5 anni di età. L'infezione da RV è significativamente più frequente durante il periodo invernale in cui si concentrano più del 70% degli episodi (1).

Il Rotavirus è l'agente enteropatogeno più aggressivo in particolare nei primi due anni di vita. La maggiore gravità dell'infezione sembra non essere correlata al peculiare pattern di distribuzione per età, ma alle caratteristiche intrinseche del virus ed alla sua fisiopatologia. Il RV ha molti siti di attacco sull'enterocita e interferisce con la regolazione neuro-ormonale dell'intestino(2).

La gastroenterite da Rotavirus è più grave di quella indotta da altri patogeni gastrointestinali. La diarrea da RV ha una durata complessiva ed un numero di scariche giornaliere più elevati, accompagnati da una maggiore incidenza di disidratazione, episodi di vomito e febbre elevata (3) rispetto a quella indotta da altri agenti. La peculiare distribuzione per eta' dell'infezione da Rotavirus ha fatto ipotizzare che l'elevata gravita' fosse legata alla eta' bersaglio. Dati recenti mostrano che la gravita' della diarrea da Rotavirus e' legata invece a caratteristiche intrinseche dell'agente (3).

La gravità dell'infezione è responsabile del sostanziale numero di ospedalizzazioni, visite ambulatoriali e dell'enorme carico assistenziale che il Rotavirus determina. Dati ottenuti dall'analisi dei codici di ammissione ospedaliera in Italia, mostrano che il RV negli anni 2001-2003 è stato responsabile di non meno di 5000 ricoveri nei primi 4 anni di vita, rappresentando il 17% di tutte le malattie infettive intestinali in questa fascia di età (4). Questi dati, pur mostrando il ruolo importante dell'infezione da RV, risultano notevolmente sottostimati. Secondo una recente pubblicazione, in cui è stato applicato all'Italia e ad altri paesi europei, un modello epidemiologico messo a punto dai Centers for Disease Control (1) il numero di ospedalizzazioni per Rotavirus nel nostro paese dovrebbe ammontare a circa 10.000 l'anno (1). La stima coincide con i numeri attesi, basati sul fatto che il Rotavirus causa il 25-40 % dei casi di diarrea ospedalizzati e che ogni anno in Italia si registrano circa 40.000 ricoveri per gastroenterite acuta nella fascia di età 0-5 anni. In sostanza, strategie diverse portano a stime simili e nell'ordine dei circa 10-15.000 ricoveri/anno per RV. Poiché il costo di un ricovero in Italia varia tra i 1200-1600 euro, il costo delle sole ospedalizzazioni ammonta a circa 12-24 milioni di euro/anno.

Le infezioni nosocomiali correlate all'infezione da Rotavirus rappresentano un ulteriore problema degno di nota. Da un lato, infatti, la maggiore durata della degenza in ospedale per gastroenterite acuta da RV, espone i bambini ad un maggiore rischio di contrarre infezioni nosocomiali, dall'altro il RV stesso è in grado di complicare il decorso ospedaliero di bambini ricoverati per altre patologie.

I dati italiani in proposito sono ancora scarsi, uno studio sulla diffusione nosocomiale della diarrea da RV mostra un tasso (pari al 16.8%) in bambini ricoverati nel periodo invernale (5). Un altro studio retro-

spettivo mostra un'incidenza di infezioni nosocomiali da Rotavirus pari all' 1.9% e una durata dell'ospedalizzazione aumentata di circa 5 giorni per infezioni da Rotavirus (6). La diffusione dell'infezione in ospedale comporta un aumento dei problemi clinici per i pazienti, di costi sanitari e problemi organizzativi. Il carico assistenziale dell'infezione da Rotavirus, ha un notevole impatto sul numero di visite ambulatoriali e domiciliari.

E' stato stimato che il costo di un singolo episodio di diarrea che richieda una visita ambulatoriale è di circa 289 US$ indipendentemente dalla causa, ma che quello per una diarrea indotta da RV ammonta a circa 325 US$ (7), in considerazione della maggiore gravità dell'influenza da Rotavirus.

Su queste stime, oltre ai costi sanitari diretti come farmaci, esami di laboratorio, visite extra e diete speciali, pesano indirettamente anche la spese per i pannolini in più utilizzati i giorni di lavoro persi dai genitori. Dati italiani stimano il costo della gastroenterite in bambino ambulatoriali in circa 110 euro (8). Sulla base delle stime di incidenza dell'infezione da Rotavirus si può studiare in costo complessivo compreso tra 250-350 X110 euro.

Nostri dati sperimentali hanno stimato che circa il 30-40% dei bambini con gastroenterite acuta che si presenta in pronto soccorso viene ricoverato(9). Questo dato si traduce in circa 50.000 visite per RV ogni anno, in particolare nel periodo invernale in cui in pronto soccorso gravano le infezioni respiratorie legate ai picchi epidemici di virus influenzale e respiratorio sinciziale.

La grande maggioranza delle infezioni da RV nell'uomo è causata dal gruppo A. I virus sono classificati in base ai sierotipi G e P, correlati ai diversi epitopi antigenici espressi sulla membrana esterna del capside. I sierotipi G1-G4 sono responsabili della maggior parte dei casi (80%) di gastroenterite acuta da RV nel mondo (10).

Da numerosi studi risulta che il sierotipo G1 è il più frequente (1) seguito da G4, G3, G2. Negli ultimi anni è stato riportato un aumento dell'incidenza di altri sierotipi tra cui G9 un pattern simile è riuscito anche in Italia (3).

La percentuale di casi di diarrea da RV associata ai diversi sierotipi varia a seconda della stagione e dell'area geografica (6) e non è chiaro se esista una associazione tra i differenti sierotipi e la severità della sintomatologia (1).

L'esposizione ad un sierotipo non protegge completamente dalle infezioni successive, ma ne riduce fortemente la gravità, inducendo anticorpi neutralizzanti specifici. Velazquez et al.(11) hanno infatti riportato una alta incidenza di reinfezioni confermandone però la minore severità ed un decorso clinico molto lieve.

I ceppi G1, G3 e G4 hanno in comune il sierotipo P[8]. Per questo motivo l'infezione da parte di uno di questi ceppi induce apparentemente protezione verso gli altri due; data la costante e diffusa presenza del sirotipo G1 nella comunità è evidente il ruolo centrale che questo svolge nelle manifestazione delle reinfezioni da RV.

Numerosi studi apparsi in letteratura negli ultimi anni, ipotizzano che l'infezione da Rotavirus possa avere un ruolo sulla determinazione di altri stati patologici intestinali e non.

Tra queste ipotesi , quella che probabilmente ha dato maggiori evidenze è la correlazione tra l'infezione da RV e l'insorgenza di Diabete Mellito di tipo I. Il RV sembra essere uno dei trigger della risposta autoimmune rivolta verso le cellule insulari pancreatiche, come dimostrato in un recente lavoro di Makela et al.(12).

Date le evidenti alterazioni determinate dall'infezione da RV a livello dell'enterocita e della regolazione neuro-ormonale dell'intestino, è ipotizzabile che la precoce infezione da RV giochi un ruolo nella predisposizione ad altre patologie intestinali, come intolleranze alimentari, disordini funzionali intestinali.

Sulla base di recenti associazioni tra l'insorgenza di diarrea infantile e crescita e sviluppo cognitivo negli anni successivi all'episodio, Lorntz et al. hanno ipotizzato in bambini sudamericani che l'insorgenza precoce di diarrea sia significativamente correlata ad una scolarizzazione più tardiva indice di una ridotta performance scolastica (13). Un ruolo del Rotavirus come agente patogeno in grado di interferire con lo sviluppo cognitivo, aprirebbe prospettive di enorme interesse nel campo della prevenzione.

Considerando l'elevata frequenza dell'infezione, la sua gravità, l'enorme impatto sociale, economico ed assistenziale ed ,inoltre , le potenziali complicanze a lungo termine che tale infezione può avere, il Rotavirus è senza dubbio un target importante per un vaccino la cui disponibilità rappresenta attualmente un'elevata priorità.

Secondo una stima conservativa i vaccini anti-RV attualmente disponibili hanno un'efficacia compresa tra il 70 e l'85% per la prevenzione di tutti i casi di diarrea da RV. L'efficacia per la prevenzione di casi

gravi è compresa tra l'85 e l'88% (14). L'utilizzo su larga scala del vaccino anti-RV potrebbe essere efficace nel prevenire almeno 20.000 casi ed 8.000 ricoveri per gastroenterite in Italia.
Questo corrisponde ad un risparmio economico compreso tra 32 ed 85 milioni di euro all'anno, oltre che ad una evidente riduzione del carico assistenziale.

Bibliografia

1. Soriano-Gabbarò M, Mzrukowic J, Vesikari T et al. Burden of Rotavirus in European Union Countries . Ped Infect.Dis J 2006; 25:S7-S11
2. Guarino A, Albano F. Viral diarrhea. In: Guandalini S, editor. Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. London, UK: Martin Dunitz Ltd, 2004:127-144.
3. Albano F, Bruzzese E, Bella A, et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. Eur J Pediatr 2006 in stampa
4. Marocco A, Assel B, Gabutti G, et al.Ricoveri per enterite da Rotavirus in Italia valutati mediante analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera negli anni 2001-2003. Ig Sanità Pubbl. 2006 ; 62:215-224
5. Gianino P, Mastretta E, Longo p, Laccisaglia A et al. Incidence of nosocomial Rotavirus infections, syntomatic and asyntomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. J Hosp Infect 2002;50:13-17
6. Biermann KP, Neri S, Reali MF, De Martino M, Festini F. Incidence of nosocomial Rotavirus infections in a pediatric hospital over a 3-years period. Minerva Pediatr.2006 Oct; 58:477-482.
7. Avendano P, Matson DO, Long J et al.Costs associated with office visits for diarrhea in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 1993 12:897-90
8. Fontana M, Zuin G, Pancheri B, Fusco FC, Lambertini A, Berni Canani R-SIGEP Working Group on Intestinal Infection Costs associated with outpatient diarrhoea in infants and toddlers: a nationwide study of the Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). Dig. Liver Dis. 2004 Aug;36(8):523-7.
9. De Marco G, Mangani S, Correra A, Di Caro S, Tarallo L, De Franciscis A, Jefferson T, Guarino A. Reduction of inappropriate hospital admissions of children with influenza-like illness trough the implementation of specific guidelines: a case-controlled study. Pediatrics 2005; 116:506-511
10. Gentsch DD, Woods PA, Ramachandran M, et al Review of G and P Typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. J Infect Dis 1996;174:S30-6
11. Velezquez Fr, Matson DO, Calva JJ. et al. Rotavirus infection in infants as protection aginst subsequent infections. N Engl J Med 1996 335:1022-1028
12. Makela M, Olinq V, Martilla J, et al. Rotavirus-specific T cell responses and cytokine mRNA expression in children with diabetes-associated autoantibodies and type 1 diabetes. Clin Exp Immunol 2006 145:261-270
13. Lorntz B, Soares AM, Moore RM, et al. Early childhood diarrhea predicts impaired school performance. Pediatr Infect Dis J. 2006 ;25:513-20.
14. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, Jiang B, Gentsch JR. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. Lancet 2006 ;368:323-32.

Le infezioni da Rotavirus: il vaccino

G. Gabutti

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Sezione di Igiene e Medicina del Lavoro
Università degli Studi di Ferrara

I Rotavirus sono virus ad RNA con uno spettro ospite molto ampio, caratterizzati da una particolare struttura con tre strati proteici concentrici: core, capside interno e capside esterno. Il core contiene il genoma virale con 11 segmenti di RNA a doppia elica codificanti per proteine sia strutturali (VP) che non strutturali (NSP). Il capside interno è costituito principalmente dalla proteina VP6, che rappresenta la principale proteina strutturale e permette la definizione dei gruppi e dei sottogruppi virali. Si possono individuare 7 gruppi geneticamente distinti (A-G); i gruppi A, B e C comprendono la maggior parte dei patogeni umani. Sulla base delle caratteristiche della VP6 è possibile distinguere 2 sottogruppi principali: Wa e DS-1.

Il capside esterno è costituito dalla proteina VP7 (glicoproteina o proteina G) e dalle spicole della proteina VP4 (proteina P, proteasi-sensibile) in essa inserite; le due proteine capsidiche esterne rappresentano i determinanti antigenici sierotipo specifici. I virus all'interno di un gruppo sono ulteriormente classificati in sierotipi e genotipi sulla base delle proteine VP7 e VP4, che sono codificate da tratti genomici separati.

I sierotipi ed i genotipi G concidono ed attualmente ne sono stati identificati 15; G1, G2, G3, G4 e G9 costituiscono oltre il 90% di tutti i sierotipi/genotipi umani isolati globalmente. I sierotipi ed i genotipi P non coincidono; attualmente sono stati identificati 14 sierotipi P (P1-14) e 23 genotipi P (P[1] - P[23]). Il sierotipo P1 rappresenta oltre il 91% dei Rotavirus umani circolanti. I sierotipi G1, G3, G4 e G9 sono preferenzialmente associati al genotipo P[8], mentre i sierotipi G2 sono preferenzialmente associati al genotipo P[4]. I genotipi P[8] e P[4], corrispondenti a due sottotipi (P1A e P1B) del sierotipo P1, presentano un certo numero di epitopi cross-reagenti.

Gli studi epidemiologici e clinici condotti hanno dimostrato che: la maggior parte dei bambini è infettata più di una volta nel corso dei primi anni di vita; la prima infezione è generalmente la più severa; le infezioni ripetute sostenute dallo stesso ceppo sono generalmente rare; l'infezione naturale attenua la severità delle infezioni successive. Due infezioni conferiscono virtualmente il 100% di protezione contro le diarree moderate/severe da Rotavirus, indipendentemente dal sierotipo.

La risposta immunitaria che si evidenzia nei lattanti e nei bambini dopo l'infezione primaria è principalmente omotipica ed è costituita da anticorpi neutralizzanti rivolti verso il sierotipo G del ceppo virale infettante. Le infezioni successive elicitano una risposta sia omotipica che eterotipica, rivolta verso sierotipi G differenti rispetto a quello del ceppo infettante. La risposta immunitaria produce una guarigione accelerata nel caso di un'infezione successiva ma non protegge da una re-infezione o da una forma lieve di malattia. Attualmente non è stato ancora identificato un correlato di protezione nei confronti dell'infezione da Rotavirus ed il ruolo protettivo degli anticorpi non è stato completamente definito.

Le caratteristiche microbiologiche dei Rotavirus limitano alquanto la possibilità di un intervento preventivo efficace; il miglioramento del livello igienico-sanitario e l'approccio terapeutico delle forme clinicamente evidenti, pur importanti, non garantiscono il controllo su larga scala dell'infezione. Questi motivi, unitamente alla considerazione dell'impatto epidemiologico delle infezioni rotavirali e delle acquisizioni sulla risposta immunitaria hanno reso prioritario lo sviluppo di un vaccino sicuro ed efficace contro questi importanti patogeni. Inizialmente tale sviluppo è stato basato sull'uso di un virus vivo ed attenuato derivato da un ospite animale (approccio jenneriano). Inizialmente furono sviluppati 2 vaccini derivanti da ceppi bovini (RIT4237 e WC3) che somministrati per via orale a lattanti di 2-18 mesi di vita risultarono non reattogeni ed immunogeni. Tuttavia la protezione conferita dai due prodotti risultò abbastanza variabile e talvolta poco soddisfacente nel corso di numerosi

trial clinici, condotti anche in paesi in via di sviluppo.
Il terzo vaccino ideato e sviluppato seguendo l'approccio jenneriano vide l'utilizzo di un ceppo animale (ceppo rhesus MMU18006) che condivideva siti specifici di neutralizzazione con il ceppo umano G3. Questo vaccino evidenziò una certa variabilità del livello di efficacia protettiva ed un grado di reattogenicità maggiore rispetto a quello registrato utilizzando i ceppi bovini.
Successivamente ci si pose l'obiettivo di elicitare una risposta sierotipo specifica verso i ceppi umani epidemiologicamente più importanti e per questo furono ideati vaccini con un approccio jenneriano modificato ricorrendo a ceppi riassortanti animali-umani esprimenti proteine VP7 dei sierotipi 1-4. Fu così sviluppato il vaccino tetravalente rhesus (RotaShield) che combinava il ceppo rhesus parentale RRV (G3) con tre ceppi riassortanti rhesus-uomo (G1, G2 e G4). Nel 1998 questo divenne il primo vaccino rotavirus licenziato negli USA e raccomandato per la vaccinazione di routine dei bambini con 3 dosi somministrate a 2, 4 e 6 mesi di vita. Nell'arco di 9 mesi circa 600.000 bambini ricevettero più di 1.200.000 dosi, ma nel luglio 1999 fu identificato un cluster di 15 casi di invaginazione intestinale in bambini immunizzati entro 2 settimane dalla somministrazione della 1^dose. Il rischio di invaginazione intestinale fu giudicato troppo elevato ed il vaccino fu ritirato dal commercio.
Il ritiro del vaccino RotaShield comportò una revisione dei protocolli di valutazione dei nuovi vaccini che erano in fase di sviluppo e rese necessaria la conduzione di studi clinici controllati su campioni di popolazione molto ampi per verificare la mancanza di associazione tra vaccinazione e intussuscezione.
Recentemente sono terminati i trial di fase 3 per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di due nuovi vaccini rotavirus ed i dati sono stati pubblicati.
Il primo vaccino, contenente un ceppo umano vivo ed attenuato (G1P[8]) sviluppato da GlaxoSmithKline Biologicals, è stato utilizzato in un trial clinico randomizzato in doppio cieco di fase 3 coinvolgendo 63225 bambini sani di 11 paesi dell'America Latina e della Finlandia con la somministrazione del vaccino o del placebo per os a 2 e 4 mesi di vita. Il vaccino è risultato sicuro senza alcun rischio aumentato di invaginazione intestinale durante il periodo di osservazione che ha seguito la somministrazione di ciascuna dose o di eventi avversi severi rispetto al placebo. Il vaccino contenente il ceppo umano vivo ed attenuato G1P[8] è risultato altamente protettivo nei confronti della gastroenterite sostenuta da rotavirus con un'efficacia dopo 2 dosi pari a 85% verso le forme severe ed al 100% verso le forme più severe; la severità delle forme gastrointestinali è stata eseguita utilizzando la scala di Vesikari. E' stata dimostrata l'induzione di un risposta sia omotipica che eterotipica e di una elevata protezione verso forme severe di gastroenterite causate da ceppi G1, G3, G4 e G9 (87.3%), cioè verso sierotipi che condividono lo stesso antigene VP4 (P[8]). L'efficacia verso i ceppi G2P[4], che differiscono rispetto al ceppo vaccinale per gli antigeni sia VP7 che VP4, è risultata inferiore ma comunque pari a 67%, sulla base di una meta-analisi che ha tenuto conto anche degli studi di fase 2.
Il secondo prodotto che ha completato la fase 3 è stato un vaccino vivo attenuato pentavalente umano-bovino (WC3) riassortante (G1, G2, G3, G4 e P[8]) sviluppato da Merck. E' stato valutato in uno studio randomizzato in doppio cieco condotto negli USA ed in Finlandia somministrando a 70311 neonati di 6-12 settimane di vita 3 dosi ad intervalli di 4-10 settimane. Il livello di sicurezza del vaccino è risultato elevato senza alcun aumento del rischio di intussuscezione nei vaccinati in qualsiasi fase del trial clinico. Per quanto concerne altri eventi avversi (febbre, vomito, diarrea) non sono state rilevate differenze significative tra vaccinati e trattati con placebo. L'efficacia del vaccino nei confronti delle gastroenteriti sostenute da rotavirus G1-G4 è stata pari al 74% verso le forme di qualsiasi gravità ed al 98% verso le forme severe; la severità delle forme gastrointestinali è stata eseguita utilizzando la scala di Clark.
Alla luce di risultati dei 2 trial clinici condotti con i due nuovi vaccini rotavirus su circa 130.000 neonati immunizzati con la prima dose tra le 6 e le 12 settimane di vita si può concludere che entrambi i prodotti sono risultati sicuri e senza alcuna relazione con la comparsa di casi di intussuscezione. Entrambi i prodotti sono risultati altamente efficaci nella prevenzione della gastroenterite sostenuta da rotavirus, in particolare verso le forme più severe. Occorre però sottolineare come la valutazione della severità delle forme gastrointestinali è stata condotta con metodologie diverse nei trial clinici esposti (scala di Vesikari e scala di Clark) e questo fatto non permette una comparazione diretta dei due prodotti
Altri vaccini sono in fase avanzata

di sviluppo e sperimentazione mentre in Cina è commercializzato un vaccino contenente un ceppo monovalente di agnello, sulle cui livello di efficacia e tollerabilità però non esistono dati in letteratura.
Dall'insieme di questi dati ed in particolare da quelli derivanti dagli studi di fase 3 emerge chiaramente la possibilità che la malattia rotavirale può essere prevenuta ricorrendo a vaccini vivi ed attenuati somministrabili per via orale.

Bibliografia

1. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. Vaccine 2006; 24: 2718-31
2. Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. JID 2005; 192(S1): 147-59
3. Glass RI, Bresee JH, Turcios R et al. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. JID 2005; 192(S1): 160-6
4. Glass RI, Bresee J, Jiang B et al. Rotavirus and Rotavirus vaccines: in: Hot topics in infection and immunità in children III. Pollard AJ, Finn A Eds., Springer Science + Business Media 2006: 45-54
5. Ruiz-Palacios GM, Pèrez-Schael I, Velazquez FR et al. Safety and efficacy of an attenuated vacine against severe rotavirus gastroenteritis. NEJM 2006; 354: 11-22
6. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. Rev Med Virol 2005; 15: 29-56
7. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T et al. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: S7-11
8. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. NEJM 2006; 354: 23-33
9. Williams CJ. New Rotavirus vaccines protect against diarrhoea in children. Eurosurveillance weekly 2006; 11: 6-7

Le infezioni da Rotavirus: le strategie vaccinali

G. Vitali Rosati

Il termine strategia prende origine dall'ambiente militare e indica una condotta messa in atto da un esercito o da un comandante, in vista di uno scopo finale da raggiungere. In campo vaccinale, strategia indica tutte le operazione di coordinamento dell'effettuazione di una vaccinazione finalizzate ad un certo risultato in termini di riduzione dei danni provocati da una malattia.

Non si può parlare di una sola strategia, ma ne esistono varie a seconda del contesto ove devono essere effettuate le scelte e a seconda degli obiettivi che si vogliono raggiungere. Tali obiettivi possono essere la difesa del singolo o la difesa di tutta la popolazione o di gruppi ristretti, ad esempio in caso di epidemia.

Nella scelta di una strategia, vanno considerati diversi fattori che condizioneranno la diffusione della vaccinazione e le modalità di applicazione. In primo luogo va effettuata la valutazione delle caratteristiche epidemiologiche della malattia e della efficacia e sicurezza della vaccinazione. In particolare vanno considerati, a seconda del contesto, la gravità della malattia, l'età di insorgenza, la possibilità di terapia, le complicanze, l'immunità determinata dal superamento della malattia naturale, la trasmissione dell'immunità materna, il tipo di vaccino, le modalità di somministrazione, gli effetti avversi, l'efficacia, il sistema di sorveglianza.

Sono anche da valutare l'entità dei ricoveri, del costo che la malattia determina per la Sanità Pubblica e per la Società, ed infine i decessi.

Fondamentali sono: la disponibilità economica e quindi la possibilità di **allocare risorse**, la possibilità di intervento e la **facilità di effettuazione della vaccinazione**.

In Italia le strategie vaccinali sono definite dal PNV e dai Piani regionali vaccini.

Il PNV sottolinea come debba essere effettuata una definizione delle priorità che tenda a realizzare la migliore allocazione delle risorse secondo principi di urgenza, necessità, equità e solidarietà. Quindi l'introduzione di un nuovo vaccino nel calendario di un Piano deve essere considerata tenendo conto dell'impatto che le diverse strategie potrebbero produrre nel nostro Paese, in base alle conoscenze clinico-epidemiologiche della malattia ed alle prove di sicurezza ed efficacia del vaccino.

Il PNV[i] comunque dichiara che "***i vaccini registrati nel nostro paese per i quali siano valutate le caratteristiche di efficacia e sicurezza, possono essere indicati per la tutela del singolo bambino indipendentemente da una loro valutazione in termini di priorità rispetto agli altri vaccini disponibili e somministrabili per obbligo di legge per raccomandazione***".

I rotavirus (RV) sono l'agente infettivo più frequente di gastroenterite (GE) acuta nel bambino, in special modo nei primi anni di vita[ii],[iii]. Praticamente, tutti i bambini vengono infettati da RV entro i tre anni e la frequenza degli episodi di GE da RV è più elevata nella fascia di età compresa tra i 6 e i 24 mesi, quando anche la gravità del quadro clinico è maggiore. Rispetto ad altri virus enterici, RV provoca una diarrea più grave[iv], frequentemente associata a febbre, disidratazione, diselettrolitemia e dunque ad un maggior rischio di ospedalizzazione.

L'infezione viene generalmente contratta per via oro-fecale, anche se la via respiratoria e il contatto diretto possono costituire modalità di trasmissione del virus. La diffusione della malattia non è legata alle condizioni economico-sociali: l'infezione, infatti, è endemica sia nei paesi in via di sviluppo, che nei paesi industrializzati. Per questo si dice che RV sia un virus democratico, ma non è così. Infatti pur infettando indifferentemente bambini di ogni latitudine e ceto sociale, determina conseguenze molto diverse: nei paesi in via di sviluppo rappresenta una frequente causa di morte, mentre nei paesi sviluppati la morte è un evento fortunatamente infrequente, ma il virus causa in tutti i bambini e alle loro famiglie un forte disagio, in molti richiede una vista medica e abbastanza frequentemente si rende necessario un ricovero ospedaliero.

È stato stimato che RV è responsabile del 39% di tutti i casi di diarrea grave e di circa 500,000 morti in

tutto il mondo ogni anno, soprattutto nella fascia d'età compresa fra 1 e 2 anni. Per quanto riguarda l'**Europa** sono stati stimati 3,6 milioni di episodi di GE da RV l'anno in bambini al di sotto dei 5 anni, che determinano 700.000 visite ambulatoriali, più di 87.000 ricoveri ospedalieri e 231 morti[v].

Le informazioni sull'epidemiologica delle infezioni da RV in **Italia** derivano da studi condotti a livello locale[vi,vii]. La sintesi dei dati nazionali indica che RV è in media responsabile del 26% di tutti i casi di diarrea pediatrica ospedalizzati ed è l'agente patogeno più frequente, mentre il 5-8% e il 2% circa dei casi vengono attribuiti rispettivamente ad adenovirus e a astrovirus[viii]. In Italia risentiamo della mancanza di un sistema efficace di sorveglianza specifica e non possiamo avere, per ora, una misura esatta della morbosità e della mortalità associate a RV. Recentemente, al fine di avere dati più precisi sull'entità dei ricoveri, è stato effettuato uno studio sulla frequenza dei ricoveri ospedalieri causati da RV[ix], condotto utilizzando il database nazionale delle schede di dimissione ospedaliera (SDO). L'analisi ha preso in esame i ricoveri con diagnosi principale di infezione da Rv registrati negli anni 2001-2003. I risultati dello studio consentono di trarre le seguenti conclusioni: le malattie infettive intestinali costituiscono la seconda causa di ricovero dei pazienti di età compresa tra 0 e 14 anni ed il loro numero medio è di 28.000 casi/anno; nei bambini di età inferiore a 5 anni le enteriti da RV rappresentano l'84% di tutti i casi di enteriti ricoverati; l'85% dei bambini ricoverati ha un'età inferiore a 5 anni. Tali dati vanno corretti tenendo presente che il sistema delle SDO risente di una sottostima di circa il 40%.

Sono stati prodotti **due vaccini**:uno pentavalente[x], che è un vaccino orale vivo attenuato di 5 ceppi di RV ottenuto dal riassortimento genetico di RV umani (G1, G2, G3, G4, P1) con il RV bovino WC3 che è già commercializzato negli USA e del quale sono previste tre dosi a partire dalla sesta settimana di vita, ma ancora non è disponibile in Italia. L'altro monovalente, orale, vivo attenuato, ottenuto da un ceppo di RV umano[xi], del quale sono previste due dosi a partire dalla sesta settimana di vita. Questo vaccino ha ottenuto l'approvazione Europea ed è commercializzato in Italia dal mese di ottobre 2006, può fornire la protezione ideale contro il RV G1P1a, perché è composto da questo tipo, ma dà anche protezione crociata verso gli altri sierotipi di RV, garantendo una protezione dalle forme moderate e gravi di gastroenterite da RV. Gli studi per valutare sicurezza ed efficacia di entrambi i vaccini sono stati condotti su vastissime coorti di bambini. I risultati sono molto favorevoli per entrambi sia per quanto riguarda la sicurezza che per quanto riguarda l'efficacia.

In particolare tutti gli studi possono escludere senza dubbio la paventata possibilità di invaginazione; infatti nell'immaginario di molti medici è ancora presente questa paura, per quanto accaduto per il vaccino RotaShield nel 1998.

La disponibilità di questo vaccino pone le Sanità Pubbliche delle varie nazioni di fronte all'interrogativo di come comportarsi.

Non c'è dubbio che in tutti quei Paesi dove il RV è frequentemente causa di morte, la priorità di adottare una strategia che preveda la vaccinazioni universale, effettuata il prima possibile (dalla sesta settimana di vita), è evidente e non soggetta a nessun tipo di obiezione, se non quella che poi costituirà il limite della vaccinazione, proprio laddove è più necessaria, che è il prezzo del vaccino. Si parla di prezzo del vaccino e non del prezzo della vaccinazione in quanto, rispetto a molte altre vaccinazioni, quella per il RV ha il vantaggio di essere somministrata per bocca e contemporaneamente ad altre vaccinazioni. Quindi qualsiasi occasione d'incontro con il bambino all'età suddetta può essere buona per effettuarla, senza dover prevedere sedute vaccinali aggiuntive che potrebbero aggravare i servizi di Igiene pubblica.

Altro discorso è la valutazione su questo vaccino effettuata da paesi nei quali il RV è responsabile in misura minore di morti, ma determina un impatto sulla popolazione in termini di disagio, visite, assenze dal lavoro, ricoveri. In questo caso, le Sanità Pubbliche dovranno analizzare bene i vari dati epidemiologici – sulla frequenza, sulle sequele, sulle complicazioni e sulle ospedalizzazioni e in generale sul costo non solo sanitario, ma anche sociale che la malattia determina – per poter fare il rapporto fra il danno provocato alla società dalla malattia e la spesa necessaria per effettuare la vaccinazione. Una valutazione del rapporto costo-efficacia della vaccinazione contro i rotavirus nel contesto italiano sarà presentato al congresso della Siti del 2006, tale lavoro effettuato mediante una modellizzazione vuole valutare la costo-efficacia (CE) della vaccinazione con il ceppo RIX4414 nel contesto italiano e dimostra come, tenendo conto della spesa relativa ai ricoveri e a quella relativa il costo sociale, la vaccinazione con due dosi risulta costo-efficace; infatti si calcola che

la spesa relativa ai costi medici diretti ammonta a 35 milioni di euro l'anno (dei qualii ricoveri rappresentano il 53%) mentre i costi indiretti si stimano intorno a 150 milioni di euro. La vaccinazione risulta costo efficace non solo rispetto al totale dei costi, ma anche quando si tenga conto solo dei costi diretti[xii].

La Sanità Pubblica ha uno strano modo di ragionare che io, come pediatra di famiglia, pur comprendendone le motivazioni, non condivido appieno, ed è quello del lavorare per raggiungere in sequenza vari obiettivi a seconda della loro priorità (uno scalino alla volta). In altri termini, almeno finora, la Sanità Pubblica ha sempre affermato che non è possibile iniziare una campagna vaccinale per una nuova vaccinazione se prima non si sono raggiunte le percentuali di copertura previste per le altre vaccinazioni. Nelle varie Commissioni a cui ho partecipato mi è sempre stato detto che non è un problema di budget ma un problema di organizzazione. Personalmente, per tutti i nuovi vaccini che abbiamo dovuto valutare negli ultimi anni, capisco che questo problema si possa porre per quelle vaccinazioni che possono comportare una seduta vaccinale in più, richiedere un'iniezione supplementare, o influenzare negativamente l'epidemiologia della malattia stessa.

Nel caso del RV il discorso delle priorità può avere un senso solo dal punto di vista economico, si può cioé accettare che possano essere fatte altre scelte solo se mancano i fondi per sovvenzionare una campagna di vaccinazione di questo genere; in altri termini l'unico conto da fare è il rapporto tra il costo (anche sociale) della malattia e quello del vaccino (non quello della vaccinazione che è a costo zero). In questo caso la somministrabilità per bocca, la possibilità di far combaciare la vaccinazione con le altre vaccinazioni, l'assenza di effetti collaterali, l'assenza di ripercussioni negative sull'epidemiologia della malattia, indipendentemente dalla percentuale di copertura raggiunta, ci fa pensare che la Sanità Pubblica debba prendere in seria considerazione l'introduzione di questo vaccino il prima possibile.È dimostrato che la strategia di vaccinazione universale per i RV è stata adottata nei paesi dove esistono linee guida per la terapia e prevenzione della GE ed in particolare per quella da RV. Tale tipo di strategia quindi è attiva in Usa, Panama, Venezuela, Brasile, Messico; fa eccezione solo il Cile, che per ora, pur disponendo di linee guida, ancora non ha implementato una campagna di vaccinazione universale. Negli USA il vaccino pentavalente è stato registrato ed immesso in commercio dal 21 febbraio 2006; subito dopo abbiamo assistito alla pubblicazione delle raccomandazioni dell'ACIP per la prevenzione della GE da RV e alla raccomandazione per la vaccinazione universale. Nei vari siti internet statunitensi che si occupano di vaccini sono in linea i consigli per i genitori su come e quando effettuare la vaccinazione. In Europa ed in Italia c'è stata la registrazione per il vaccino monovalente umano vivo attenuato avvenuta anch'essa nel febbraio 2006 ed una Commissione Europea di esperti provenienti da varie discipline, sta stilando le raccomandazioni. Tale attività viene effettuata sulla base di una ricerca sistematica basata sull'evidenza che tiene conto solo di lavori provenienti da PubMed (1966–January 2006), EMBASE (1980–January 2006),Cochrane Controlled Trials Registry,Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3, 2005); inoltre c'è la restrizione solo a trials randomizzati e controllati, effettuati in età pediatrica, che riguardino sia il vaccino monovalente che quello pentavalente. È evidente che i risultati del lavoro di questo gruppo di esperti, avrà un ruolo fondamentale nell'orientare le scelte successive delle Sanità Pubbliche dei paesi Europei, in merito all'introduzione della vaccinazione universali contro RV. Durante l'ultimo congresso Espid 2006 di Basilea si sono date

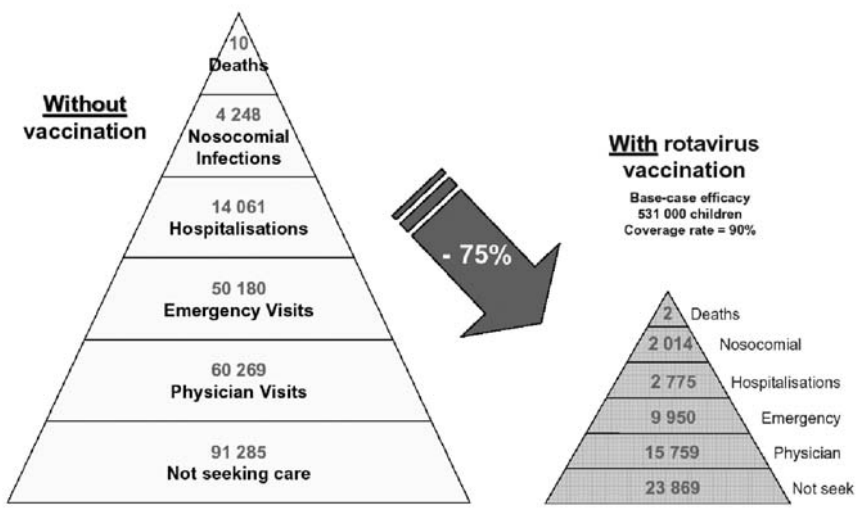


Figura 1 - Impatto del vaccino antirotavirus sulla GERV In Italia

delle anticipazioni[xiii] dalle quali si desume ad esempio che, per il RV, non sarà applicabile una strategia che preveda solo le categorie a rischio, ma debba essere considerata **una vaccinazione universale per tutti i bambini sani** e non debba essere previsto un programma di catch-up. Altra evidenza segnalata è la cosommistrabiltà con tutte le altre vaccinazioni.

Comunque, senza dover aspettare tali risultati, abbiamo già a disposizione dati sufficienti per farsi un'opinione sulla riduzione dell'impatto della malattia che si otterrebbe con l'introduzione della vaccinazione. I risultati dello studio REVEAL, presentati a Lisbona[xiv] dimostrano come in Italia, l'introduzione della vaccinazione porterebbe una riduzione annuale da 10 a 2 delle morti per RV, da 14.061 a 2775 dei ricoveri, da 50.180 a 9950 delle visite in pronto soccorso, da 60.269 a 15.759 e da 91285 a 23869 degli episodi di malattia.

Per la Pediatria di famiglia italiana, comunque, le valutazioni da fare sono assai diverse. Per noi è fondamentale la difesa del singolo e tale difesa potrebbe esser subordinata solo ad un eventuale ipotetico effetto negativo che una nuova vaccinazione potrebbe avere sul resto della popolazione in termini di modificazione dell'andamento della malattia stessa, magari con peggioramento della gravità nei non vaccinati. Per i vaccini anti-RV tale evenienza non esiste, quindi il solo limite, visto che gli effetti collaterali della vaccinazione sono trascurabili, può essere dato dalla scarsa accettazione della spesa per l'acquisto del vaccino da parte della famiglia.

Il Pediatra di famiglia ha il dovere già dalle prime visite di informare correttamente, in modo appropriato, ed in modo tale da essere adeguatamente compreso, sulle modalità che ogni famiglia deve adottare per poter prevenire e trattare precocemente le diarree infettive. Al bilancio di salute del primo mese, dovremmo consegnare delle raccomandazioni scritte, spiegandole diffusamente, dalle quali si evinca la possibilità di prevenire le diarree infettive e la disponibilità di un vaccino privo di effetti collaterali, somministrabile per bocca già dalla sesta settimana di vita, che garantisce la protezione dalla forme gravi e moderate di diarrea da RV.

Se è accettabile che la Sanità Pubblica per poter prendere decisioni sulla vaccinazione in offerta universale e gratuita debba attendere i dati provenienti da vari studi in corso, non è assolutamente accettabile che non metta da subito in atto il **meccanismo del copagamento.** Con tale sistema si avrebbero una serie di vantaggi, il primo è quello per le famiglie della riduzione della spesa e quindi della soluzione del primo motivo di rifiuto della vaccinazione, il secondo è quello che in tal modo il vaccino sarebbe conservato dai pediatri nei propri studi con garanzia del rispetto della catena del freddo e il terzo è che questo potrebbe essere disponibile anche nelle varie sedi vaccinali e soggetto solo al pagamento di un ticket ed effettuato in contemporanea della prima e seconda seduta vaccinale.

Credo comunque che i vaccini per i RV costituiscano per il Pediatra di famiglia un'occasione unica per entrare nel campo delle prevenzione delle malattie infettive non solo come promotori, ma anche come attori della vaccinazione stessa.

Infatti, i vaccini per i RV, essendo somministrabili per bocca, danno la possibilità di vaccinare in prima persona anche a quei pediatri che hanno sempre rifiutato per i motivi più vari di fare vaccini iniettivi. Si pensa che poi, una volta avuta la soddisfazione che si prova ad essere attori nella vaccinazione, i pediatri possano anche riprendere in considerazione anche l'effettuazione degli altri vaccini, cosa che consentirebbe a tutta la Categoria di entrare a pieno nel campo della prevenzione con un considerevole aumento della professionalità e della autorevolezza.

Bibliografia

1. Piano Nazionale vaccini. 4 aprile 2005. GU 86 Suppl.
2. Parashar UD Global illness and deaths caused by RV disease in children. Emerg Infect Dis 2003; 9:565-572.
3. Parashar UD, Bresee JS, Glass RI. The global burden of diarrhoeal disease in children. Bull World Health Organ. 2003; 81(4):236. Epub 2003 May 16.
4. R. Simpson, S. Aliyu, M. Iturriza-Gómara, U. Desselberger, J. Gray. Infantile viral gastroenteritis: On the way to closing the diagnostic gap. J med Virol. Volume 70, Issue 2, Date: June 2003, Pages: 258-262.
5. Soriano-Gabarrò M, Mzrukowic J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. Ped Infect Dis J 2006; 25 (1): S7-S11.
6. Gianino P, Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Sartore M, Russo R, Mazzaccara A. Incidence of nosocomial RV infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. J Hosp Infect. 2002; 50:13-7.
7. Crivellaro C, E, Cabinato F, Cabinato G, Cadrobbi P, Berteggia A. Aspetti epidemiologici eziologici e clinici in una recente epidemia di gastroenterite in età pediatrica. Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie 1990; 42:59-60.
8. Ruggeri FM, Declich S. RV infection among children with diarrhoea in Italy. Acta Paediatr. 1999; 88(Suppl.):66-71.
9. Marocco A, Assael B., Gabutti G., Guarino A., Lo Palco PL. et al, Ricoveri per

enterite da rotavirus in Italia valutati mediante analisi delle schede di dimissione ospedaliera negli anni 2001-2003. Ig Sanità Pubbl 2006;62:215-224.
10. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M,Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in preventing rotavirus gastroenteritis and reducing associated healthcare resource utilization. N Engl J Med 2006;354:22–33.
11. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 2006; 354: 11–22.
12. Standaert B., Marocco A., Bamfi F., Marchetti F, Valutazione del rapporto costo-efficacia della vaccinazione contro i rotavirus nel contesto italiano. Catania SiTi. 2006
13. Mrukowicz J. , Evidence-based clinical practice guidelines on rotavirus vaccination in Europe. Espid 2006.
14. GIAQUINTO C. Burden of Paediatric Rotavirus Gastroenteritis & Potential Impact of Rotavirus Vaccination 7th International Rotavirus Symposium Lisbon, June 2006.

Le infezioni da Papillomavirus

N. Giovannini[1], F. Salvini[2]

[1]*Dirigente Medico Clinica Ostetrica Ginecologica I dell'Università di Milano, Fondazione Policlinico-Mangiagalli-Regina Elena, Milano*
[2]*Dirigente Medico Clinica Pediatrica Università di Milano, Ospedale San Paolo, Milano*

Il carcinoma della cervice uterina rappresenta un importante problema sanitario essendo a livello mondiale il secondo tumore maligno nella donna.
I dati dell'International Agency for Research on Cancer (IARC) stimano 493.000 casi/anno (l'80% nei Paesi in via di sviluppo) con un tasso di mortalità che si aggira intorno al 50%1. Per quanto riguarda la situazione italiana, i dati del Registro Nazionale Tumori hanno calcolato per gli anni 1998-2002 una media di 3.500 casi annui diagnosticati (10/100.000) con circa 1.500 decessi. Il range dell'età delle donne colpite è di 45-55 anni per il carcinoma invasivo e di 25-35 anni per le forme pre-neoplastiche di vario grado.
Già dalla fine degli anni Novanta l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto nel Papillomavirus umano (HPV) l'agente eziologico principale del carcinoma cervicale. Una recente meta-analisi su oltre 10.000 casi di carcinoma invasivo della cervice ha rilevato la presenza di HPV-DNA nell'85-90%, e attorno al 100% nel caso in cui vengano utilizzate metodiche più sensibili2.
Attualmente sono stati identificati più di 120 genotipi differenti di HPV in grado di infettare l'uomo. Il potere oncogeno è però attribuibile all'infezione da parte di sierotipi di papillomavirus denominati ad "alto rischio", cioè che hanno la capacità di provocare lesioni intra-epiteliali squamose con trasformazione maligna. Tra questi il 16 ed il 18 sono i più frequentemente implicati nell'evoluzione neoplastica, essendo complessivamente associati al 70% dei casi di carcinoma invasivo della cervice3.
Secondo il Center for Disease Control (CDC- Atlanta-USA) l'infezione da Papillomavirus è la più comune infezione a trasmissione sessuale negli Stati Uniti, con circa 6 milioni di infezioni/anno; secondo i dati USA l'infezione sarebbe contratta almeno una volta nella vita dal 75% della popolazione sessualmente attiva4. Per quanto riguarda l'epidemiologia dell'infezione da HPV in Italia, i dati disponibili riguardano donne di età compresa tra 17 e 70 anni, che afferiscono a controlli ginecologici di routine o a programmi di screening (Pap-test), e mostrano una prevalenza del 7-16%5.
La maggior parte delle infezioni da Papillomavirus è benigna, sub-clinica ed auto-limitantesi. La persistenza dell'infezione virale per più di 6 mesi, soprattutto se sostenuta da un genotipo virale ad alto rischio, determina invece un maggior rischio di evoluzione in senso neoplastico. In questo caso, si possono sviluppare lesioni pre-cancerose che possono poi progredire fino al cancro della cervice. L'intervallo compreso tra l'acquisizione dell'infezione e l'insorgenza delle lesioni pre-cancerose è di circa cinque anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può essere di decenni. Per tale motivo, la prevenzione del carcinoma è basata su programmi di screening, che consentono di identificare le lesioni pre-cancerose e di intervenire prima che evolvano in carcinoma. Le linee guida internazionali raccomandano l'esecuzione del Pap-test ogni 3 anni per le donne di età compresa tra i 25 ed i 64 anni. Nelle nazioni che hanno avviato programmi di screening organizzati si è assistito nelle ultime decadi a un importante decremento dell'incidenza di questa neoplasia.Tali screening sono però relativamente complessi e costosi, restando al di fuori della portata dei Paesi più poveri.
Poiché il carcinoma della cervice uterina è un tumore ad eziologia virale, la ricerca negli ultimi anni si è impegnata nello sviluppo di un vaccino anti-Papilloma virus, certamente la migliore strategia preventiva.
Attualmente sono stati messi a punto due vaccini per la prevenzione primaria dell'HPV:
Cervarix? un vaccino bivalente per Hpv 16 e 18 prodotto da GlaxoSmithKline, e il Gardasil?, vaccino tetravalente per HPV 6, 11, 16 e 18, prodotto dalla Merck.
Entrambi i vaccini sono costituiti da subunità virus-like (VLP, in pratica capsidi senza DNA) contenenti una singola proteina virale L1, la

quale rappresenta la principale proteina esterna del capside virale, ed è in grado di indurre una notevole risposta anticorpale6. Nei modelli animali il vaccino VLP è in grado di produrre livelli ematici di anticorpi neutralizzanti anti-HPV 40 volte superiori a quelli conseguenti l'infezione naturale. Il ciclo di immunizzazione comprende, per entrambi i preparati, 3 dosi da somministrare per via intra-muscolare (a 0, 1 e 6 mesi e 0, 2, 6 mesi rispettivamente). Dai dati ad oggi pubblicati emerge che entrambi i prodotti inducono una risposta immune in oltre il 90% delle vaccinate e, nei 4-5 anni successivi alla vaccinazione, il vaccino ha prevenuto praticamente il 100% dei casi di displasia cervicale causati da HPV 16 e 187.

I vaccini sono quindi altamente immunogeni, con un eccellente profilo di sicurezza e conferiscono una completa protezione specie-specifica nei confronti delle infezioni persistenti e delle lesioni associate nei soggetti sottoposti ad un ciclo vaccinale completo.

La sicurezza del vaccino e stata valutata su circa 11.000 soggetti. Il più comune effetto indesiderato è stata la reazione al sito di iniezione (dolore e dolorabilità al tatto); possibile anche la comparsa di febbre elevata nei 15 giorni successivi alla vaccinazione, soprattutto nei soggetti più giovani.

Nel Giugno 2006 l'FDA (Food and Drug Administration) ha approvato il vaccino tetravalente Gardasil?. Il vaccino è stato approvato per l'impiego in soggetti di sesso femminile di età compresa tra i 9 ed i 26 anni. Le indicazioni dell'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practice) ne raccomandano l'uso per i seguenti soggetti:

- tutte le ragazze a 11-12 anni
- ragazze tra i 13 ed i 26 anni che non sono ancora state sottoposte a vaccinazione
- donne con Pap test patologici (CIN 1-2-3), condilomi acuminati e lesioni pre-cancerose

Bibliografia

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CancerBase No 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Mandic A, Vujkov T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future?Annals of Oncology, 2004; 15: 197-200
3. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004; 111:278-85.
4. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Franco EL, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other Human Papillomavirus-related diseases. Ped Infect Dis J 2006; 25:S65-81.
5. De Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Manca N. Detection and genotyping of Human papillomavirus in cervical samples from Italian patients. J Med Virol 2005; 75: 588-592.
6. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccine. J Clin Invest 2006;116:1167-1173.
7. Harper DM, Franco EL, Wheller CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of bivalent L1 virus-like particles against human papilloma virus type 16 and 18: follow-up from a randomised trial. Lancet 2006; 367:1247-55.

I bambini alle terme e l'uso inalatorio delle acque termali

G. Brusoni

Le proprietà chimiche e fisiche che compongono le acque termali sono molto diverse tra loro e non tutte le acque termali sono adatte all'età evolutiva. Per le acque utilizzabili sono molte le applicazioni e le possibilità terapeutiche che il pediatra può consigliare.
Le acque termali, in generale, possono essere utilizzate in molti modi: come bevande, per irrigazione, per inalazione, per bagno, oppure come applicazione in associazione con altre sostanze minerali o organiche. Un'altra classificazione le divide secondo la temperatura, la percentuale dei minerali, la qualità dei sali minerali ed il loro potere radioattivo.
La durata di ogni cura termale deve essere di almeno una decina di giorni, da ripetersi per qualche anno, poiché qualsiasi giovamento immediato è solo un palliativo.
Tra le più importanti acque termali che possono interessare l'età pediatrica ricordiamo:
Acque salso iodiche e le salso bromo iodiche: utilizzate per bere e per bagni, irrigazioni, inalazioni, aerosol e fanghi. Si trovano, per esempio, ad Abano Terme, Castrocaro, Salice Terme, Salsomaggiore, Tabiano . Hanno effetti terapeutici per le infiammazioni alle vie aeree, bronchiti croniche e dermatosi e affezioni ginecologiche.
Acque sulfuree: da bere e per bagni, inalazioni, irrigazioni e nebulizzazioni. Si trovano, ad esempio, ad Abano, Acqui, Castellamare di Stabia, Acireale, Guardia Piemontese, Porretta Terme, Salice Terme, Salsomaggiore, Sirmione, Tabiano, Tivoli e Viterbo. Sono particolarmente indicate per malattie della pelle, dell'apparato respiratorio e delle orecchie, affezioni ginecologiche.

Le patologie di interesse pediatrico che hanno indicazione per le cure termali sono principalmente:

- malattie delle vie respiratorie: sindromi rinosinusitiche-bronchiali croniche; bronchiti croniche semplici o accompagnate da componente ostruttiva (con esclusione dell'asma e dell'enfisema avanzato, complicato da insufficienza respiratoria grave o da cuore polmonare cronico);
- malattie dermatologiche: psoriasi (esclusa la forma pustolosa, eritrodermica); eczema e dermatite atopica (escluse le forme acute vescicolari ed essudative); dermatite seborroica ricorrente;
- malattie ORL: rinopatia vasomotoria; faringolaringiti croniche; sinusiti croniche; stenosi tubariche; otiti catarrali croniche; otiti croniche purulente non coleostomatose, riniti recidivanti.

La crenoterapia inalatoria si basa essenzialmente su quattro metodiche: inalazioni caldo umide, aerosol, nebulizzazioni, humage. Le inalazioni e gli aerosol utilizzano apparecchi per applicazioni singole. L'humage può essere effettuato sia con apparecchi singoli che in ambienti collettivi, mentre le nebulizzazioni costituiscono una metodica prevalentemente collettiva.
Le acque minerali utilizzate in crenoterapia inalatoria variano secondo la patologia da trattare e gli effetti biologici e terapeutici che si vogliono ottenere.
Inalazioni caldo-umide - Sono realizzate con apparecchi in grado di frammentare l'acqua minerale in minute particelle, formando un getto di vapore che viene inalato dal paziente. Nella inalazione a getto diretto la pressione del vapore caldo sull'acqua minerale determina la formazione di particelle d'acqua delle dimensioni di circa 100 μ. Il getto viene convogliato contro filtri o piastre che consentono di eliminare le particelle più grosse e di ottenere una nebbia relativamente omogenea; con tali accorgimenti si ottiene un raffreddamento parziale del getto che raggiunge una temperatura ottimale di 37-38 °C. Nel getto sono contenuti gli eventuali gas che si liberano nell'inalatore durante il processo di frammentazione dell'acqua termale. Il paziente si posiziona di fronte all'apparecchio, ad una distanza di circa 20-25 cm dal beccuccio erogatore ed inala con il naso e/o con la bocca il vapore erogato.
Aerosol - Gli aerosol termali sono costituiti da fini particelle di acqua minerale in grado, secondo le di-

mensioni, di raggiungere anche le diramazioni più distali dell'albero respiratorio.
Esistono diversi apparecchi per l'erogazione di questa metodica che si differenziano sia per le modalità attraverso le quali l'acqua minerale viene frammentata, sia per le dimensioni delle particelle prodotte. Gli apparecchi più diffusi utilizzano aria compressa, alla pressione di 0,5-1 atmosfere per ottenere particelle di diverso diametro; quelle superiori ai 3-5 μ si arrestano alle vie aeree superiori mentre quelle inferiori ai 3 μ raggiungono i distretti respiratori inferiori. La metodica di applicazione degli aerosol è simile a quella descritta per le inalazioni, pur presentando alcune peculiarità. L'aerosol inalato ha una temperatura corrispondente a quella dell'acqua alla sorgente e non subisce pertanto alcun processo di termalizzazione.
Il bambino, secondo la patologia da trattare ed a discrezione del medico, utilizza una mascherina, una forcella nasale od un boccaglio collegati all'erogatore attraverso un raccordo in gomma.
La scelta viene operata in relazione alla sede principale ove si vuole agire (fosse nasali, faringe, etc.). Ogni seduta ha la durata di circa 10-15 minuti durante i quali il paziente inala circa un litro di acqua minerale

Nebulizzazioni - Le nebulizzazioni sono trattamenti inalatori collettivi. I pazienti soggiornano in un ambiente nel quale le acque minerali sono trasformate in nebbia di particelle acquose di varia grandezza. Le particelle sono in genere di dimensioni da pochi a 60 μ e mescolate con gli eventuali gas liberati dalle acque minerali. Secondo l'apparecchio impiegato possono prevalere particelle di maggiori o minori dimensioni.
La camera di nebulizzazione può essere più o meno "secca". La durata di ogni singolo trattamento varia con il progredire della terapia da un tempo iniziale di 5-15 minuti fino ad un massimo di 45-60 minuti.

Humage - Questa metodica inalatoria impiega quasi esclusivamente i gas che si sviluppano spontaneamente dalle acque minerali (es.: idrogeno solforato) o che vengono liberati da queste con particolari accorgimenti (es.: CO2 dalle acque bicarbonate e carboniche).
A differenza delle metodiche descritte in precedenza le particelle e le micelle acquose sono molto scarse.Le acque minerali più impiegate sono ovviamente le solfuree per la qualità e la quantità del gas liberato.
Anche questa metodica viene impiegata per la terapia delle affezioni croniche di tutti i distretti dell'albero respiratorio.

Irrigazioni nasali domiciliari

Negli ultimi anni si è andata sempre più diffondendo l'abitudine dei pediatri e delle mamme a utilizzare acque marine o acque termali per la pulizia delle vie aeree superiori, fin dai primi mesi di vita. È necessario utilizzare metodiche "dolci", e quindi non a getto vigoroso, nei primi anni, mentre si possono usare anche gli spray negli anni successivi. L'utilizzo di queste metodiche, se ben realizzato e con la compliance di genitori e bambini, può portare buoni risultati terapeutici.

Il self-help infettivologico per il pediatra

L. Mariniello[1], G. Di Mauro[2]

[1]*Pediatra di famiglia, Componente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale*
[2]*Pediatra di famiglia, Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale*

Per self-help intendiamo tutto ciò che può essere fatto rapidamente e da soli nel proprio ambulatorio come ausilio di laboratorio-strumentale alla diagnostica clinica (14).
In passato vi è stato uno strapotere degli ospedali dovuto alla rapida crescita dell'armamentario di laboratorio e strumentale, mentre il medico di base era costretto a lavorare quasi "a mani nude" di fronte ai suoi pazienti. Ma negli ultimi decenni l'innovazione tecnologica ha progressivamente permesso un "passaggio progressivo dei poteri" dagli ospedali al territorio, mettendo alla portata del medico pratico una serie di procedure che fino a ieri erano confinate ai laboratori garantendo grande semplicità di esecuzione, affidabilità e soprattutto rapidità dei risultati (14).
Il cambiamento è avvenuto soprattutto con l'istituzione del Pediatra di famiglia, una figura con formazione specialistica nei diversi settori della pediatria che negli ultimi anni ha sviluppato una professionalità sempre più qualificata. Nei successivi contratti di convenzione sono state stanziate sempre più somme finalizzate al miglioramento dell'assistenza, incentivando a tal fine anche l'attrezzatura diagnostica. La FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri) ha spinto il SSN verso tale cambiamento sollecitata a sua volta dai suoi iscritti alla ricerca di una pratica professionale più ricca permessa dalla crescita culturale che ha interessato in massa la pediatria di famiglia. Tale innovazione, che ha modificato drasticamente la pediatria di famiglia, è iniziata con l'accordo del 1996 quando, per la prima volta, si apprezza una netta separazione rispetto alla convenzione per la medicina di base e si passa da prestazioni pagate esclusivamente a quota capitaria ad una distinzione delle prestazioni in due grossi elenchi: compiti remunerati a quota fissa e compiti a quota variabile, che includono il self-help con l'impiego di attrezzature diagnostiche adeguate ed efficaci. Il diffondersi del self-help ha permesso di decentrare ancor più l'assistenza sul territorio con beneficio non solo per gli assistiti ma anche per il corretto impiego delle risorse disponibili.
In letteratura si è concordi sulla frequenza della richiesta di esami nell'ambito del lavoro ambulatoriale: da un minimo di 7 a un massimo di 10 visite su 100 si concludono con richiesta di esami. Ma tale cifra si ritiene che sia inferiore rispetto al fabbisogno teorico in quanto spesso all'esame si rinuncia perché è poco pratico, richiede tempo e spesa al paziente, allunga i tempi della diagnosi, costringe a una seconda visita. Tipico è il caso del tampone per streptococco che viene "by passato" decidendo comunque per la terapia antibiotica. Il test rapido per la ricerca di SBEA eseguito in ambulatorio consente, invece, di superare tutti i problemi permettendo una scelta razionale nella prescrizione dell'antibiotico. Vi sono poi casi in cui la diagnosi è urgente, per cui il medico preferisce affidare all'ospedale; cosa che farà meno spesso disponendo del necessario per un esame delle urine, una coltura, una VES, una PCR, una conta e una formula leucocitaria.
Per un pediatra mediamente impegnato, per un carico annuo di circa 5000 visite, il fabbisogno di esami è valutabile a circa 500. Gran parte di questi esami potrebbero essere effettuati in proprio. Ma per essere utile il self help diagnostico deve produrre risultati affidabili in tempi rapidi, compatibili con quelli di una visita (14).
I problemi infettivologici per la cui soluzione ci si può giovare di un esame di laboratorio o strumentale effettuabile in proprio sono tutti problemi che fanno la routine quotidiana in ambulatorio (vedi tabella).
Un laboratorio elementare richiede pochissimo. L'attrezzo più costoso è il microscopio. Per l'esame delle urine è sufficiente la striscia reattiva, per la VES la relativa vetreria, per le agglutinine a freddo una provetta e il frigo di casa, per il tampone faringeo e la CRP il Kit reattivo. Per determinare la VES è sufficiente un tubicino di vetro graduato in millimetri in cui si aspira il sangue citratato e che viene lasciato in posizione verticale. Il livello in mm raggiunto dopo un'ora dal limite su-

periore della colonna di eritrociti esprime il valore della VES. Nonostante la sua semplicità non è in genere tra gli esami "self help" in quanto richiede un prelievo venoso e in quanto è un esame molto sensibile ma poco specifico, per cui una sua normalità è da considerare una ragionevole garanzia di salute o quanto meno di malattia non flogistica, mentre un suo aumento fornisce indicazioni scarse sulla natura o sull'entità della risposta flogistica (8).

Purtroppo i tentativi di standardizzare i valori di una micro-VES ottenuta dal sangue capillare non sono stati soddisfacenti (8).

La CRP è una proteina prodotta dal fegato sotto l'azione della IL-6 di derivazione linfocitaria, dotata di effetto antibatterico e che precipita quando posta a contatto con il polisaccaride C della capsula dello pneumococco. I valori della CRP restano normali nella maggior parte delle infezioni virali, tranne che in quelle da EBV e da adenovirus, che sono flogisticamente importanti, mentre risultano aumentati nelle infezioni batteriche, tranne che in quelle limitate o superficiali quali cistite, impetigine e otiti lievi. La CRP è presente nella fase acuta di varie patologie, infezioni batteriche, infiammazioni date da malattie autoimmuni, complicanze post operatorie. Non aumenta nel LES e raramente nelle malattie tumorali. Nel LES e nelle leucemie, malattie nelle quali è spesso difficile stabilire quanta parte della febbre è dovuta alla malattia di base e quanta all'infezione, a differenza della VES, costituisce una spia di infezione.

Anche se la rilevazione di livelli elevati di CRP nel siero non è specifica per alcuna malattia in particolare, è un marker sensibile dei processi infiammatori. I suoi livelli ematici aumentano nelle 6-48 ore che seguono l'esordio della malattia infettiva, raggiunge il livello di picco nella fase acuta per diminuire con la risoluzione della malattia. Dunque i suoi valori devono essere interpretati seguendo la storia clinica del paziente risultando utile per la diagnosi, la terapia ed il controllo dei processi infiammatori collegati alla malattia. Il test deve essere ripetuto durante il decorso della malattia per valutare i progressi e la dinamica dei valori.

Tabella 1

Problema	Esame
Febbre ndd (batterica/virale); IVU si/no; Ricovero si/no	VES, micro VES, PCR, conta leucocitaria, multistix urine, es. microscopico urine
Faringotonsillite	Test rapidi per SBEA
Broncopolmonite (batterica/virale; mycoplasma/non mycoplasma)	VES, micro VES, PCR, leucociti e formula, agglutinine fredde
Disuria, pollachiuria	Multistix, es. microscopico urine
Diarrea acuta	Multistix, coproleucociti, test per rotavirus ed enterovirus
Vaginiti	Colture, es. microscopico

(Da Tamburini – Panizon)

Risulta evidente che durante l'attività ambulatoriale poter disporre di un test rapido di facile esecuzione per la determinazione della CRP rappresenta un supporto fondamentale alla valutazione clinica non sempre sufficiente, per inquadrare meglio l'eziologia (virale o batterica), per aiutare nella definizione di gravità, per monitorare l'efficacia della terapia, per seguire l'andamento della malattia (11).

Nell'attività ambulatoriale la diagnosi che più spesso richiede la determinazione della CRP è la "febbre di natura da determinare". Per evitare di trascurare una batteriemia occulta alcuni studi valorizzano la conta dei globuli bianchi, anch'esso eseguibile ambulatorialmente ma con maggiore difficoltà. Una conta oltre i 15000 bianchi presenta un rischio del 3-4% di batteriemia, oltre i 20000 il rischio è dell'8-10%. Ancor più affidabile è la conta assoluta dei neutrofili (11). Ma con l'eccezione di pochi studi, la CRP appare più accurata della conta leucocitaria e della VES nel differenziare le forme virali da quelle batteriche. In genere, in caso di infezione batterica acuta invasiva si ottengono valori molto elevati di CRP raggiungendo anche valori tra 150 e 300 mg/L. Al contrario, nella maggior parte delle infezioni virali raggiunge valori inferiori a 20-40 mg/L.

Un lavoro francese del 2001 dimostra che nella differenziazione fra polmonite batterica e virale in età pediatrica, la specificità e la sensibilità della CRP sono maggiori rispetto a quelle della conta dei globuli bianchi (6).

Intuitivamente una buona applicazione della CRP potrebbe essere il sospetto di appendicite acuta, ma un lavoro del 2001 ha evidenziato che nel 7% dei bambini affetti da appendicite acuta la CRP e i globuli bianchi risultavano normali (4).

Considerato che per le infezioni delle vie urinarie, causa frequente di febbre senza alcun segno di localizzazione, è fondamentale una diagnosi precoce per una gestione efficace della malattia, è indispensabile che il pediatra di famiglia abbia i mezzi culturali e materiali per porre la diagnosi dopo aver formulato il sospetto.
Già il semplice esame ispettivo delle urine appena emesse (limpidezza/non limpidezza) permette, con una sensibilità del 97%, di escludere la diagnosi di IVU (9).
Lo stick urinario permette di effettuare un esame completo delle urine. Si tratta di strisce reattive costituite da un supporto di plastica rigido su cui sono fissati tasselli reattivi che contengono reagenti enzimatici capaci di produrre variazioni colorimetriche in contatto con i vari componenti urinari. Sulla confezione è riportata una scala cromatica di confronto che consente una valutazione quantitativa sul peso specifico, pH e sulla presenza di varie sostanze: urobilinogeno, albumina, bilirubina, sangue, leucociti, corpi chetonici, glucosio, nitriti. È dunque utilizzabile per sospetti molto diversi: dal diabete insipido a quello mellito, alla nefrite alla acidosi tubulare, alla malattia metabolica, alla infezione urinaria, che costituisce l'indicazione più frequente per il pediatra (1).
La leucocituria è valutata dosando le esterasi leucocitarie eventualmente presenti nelle urine. Se le urine sono ben conservate la correlazione tra stick e microscopio è buona. Il test è molto sensibile, infatti presenta una lieve positività già per la presenza di un numero non significativo di leucociti, tra 5 e 10/mmc. È da considerare debolmente positivo tra 10 e 25, positivo con 75 leucociti e fortemente positivo oltre i 500. Se il test è negativo si può escludere una IVU anche in presenza di un test dei nitriti positivo che indica una batteriuria da considerare, sino a prova contraria, innocente. La leucocituria, nella pratica ambulatoriale, ha il vantaggio di non richiedere la raccolta sterile delle urine (9).
Il test dei nitriti si basa sulla capacità dei batteri, in particolare E. Coli, il più frequente responsabile di IVU di ridurre i nitrati in nitriti. Ma il test è poco sensibile (sensibilità circa 50%) per vari motivi:
1) richiede la presenza di un numero significativo di batteri;
2) non tutte le enterobatteriacee, tra cui lo pseudomonas, sono in grado di convertire i nitrati in nitriti;
3) richiede un tempo sufficiente, alcune ore, perché i nitrati siano convertiti in nitriti, per cui la pollachiuria, di solito presente nelle IVU, non da un tempo sufficiente alla fermentazione;
4) un'ulteriore causa che può rendersi responsabile di falsi negativi è la scarsa presenza di nitrati nella dieta.
La specificità del test è invece alta, a patto che le urine siano esaminate appena emesse. Un'attesa superiore a mezz'ora è sufficiente per una fermentazione da contaminazione (9).
La faringite comporta circa 200 visite per anno ogni 1000 bambini. Meno del 30% è da addebitare a SBEA. L'approccio clinico non è sufficiente per escludere tale eziologia a meno che non vi siano: febbre non elevata, scarsa flogosi faringotonsillare, assenza di ipertrofia e dolorabilità linfonodale, presenza di mucosità extrafaringea (10). Per tal motivo nei casi dubbi è necessario ricorrere al tampone faringeo. I test rapidi hanno una specificità del 100% ma la sensibilità si attesta intorno al 90%, per cui le linee guida consigliano, in caso di negatività del test rapido, di ricorrere alla coltura, che ha una specificità e una sensibilità molto vicina al 100% (5). Tale comportamento è possibile considerando che una terapia antimicrobica iniziata entro 9 giorni dall'esordio è efficace nel prevenire la febbre reumatica acuta (13).
Il test rapido per agglutinine a Frigore è utile nel sospetto clinico di broncopolmonite da Mycoplasma pneumoniae. La sensibilità è bassa, non più del 50%, in quanto solo nel 50% dei casi il Mycoplasma produce IgM a freddo, così dette in quanto ad una temperatura inferiore a 37° C si legano alle glicoproteine di superficie delle emazie provocandone l'agglutinazione. Si punge il polpastrello di un dito con una lancetta e si raccolgono 4-5 gocce di sangue in una provetta vuota con aggiunta di 1 goccia di EDTA. Si immerge la provetta in un bicchiere di acqua e ghiaccio e si ruota per 30". Se il test è positivo si osserva la comparsa di granulosità che scompare se si riporta la provetta a 37° C (12).
La diagnosi dell'infestazione da ossiuri si fa con lo scotch test. L'ossiuro deposita le sue uova durante la notte nella regione anale. Si applica un pezzetto di nastro adesivo trasparente sulle pliche perianali, di mattina prima di lavare la parte, in modo da raccogliere le uova, quindi si appoggia il lato adesivo sul vetrino portaoggetti e si osserva al microscopio (2).
Lo streptococco pneumoniae è il più frequente patogeno responsabile di polmonite e meningite acquisite in comunità ed è causa di morbilità e mortalità in particolare nei bambini, nei soggetti con malattie

di base e negli anziani. Il crescente numero di ceppi resistenti a multipli antibiotici ad ampio spettro rende la diagnosi di infezione pneumococcica di notevole importanza, soprattutto se rapida. Ma la coltura ematica risulta positiva in ? dei casi e la pregressa terapia antibiotica aumenta significativamente il numero dei falsi negativi. I metodi per ottenere campioni dai siti di infezione (liquido pleurico, aspirato transtracheale, aspirato transtoracico) non possono essere applicati indiscriminatamente in quanto invasivi e non scevri da complicanze. La coltura dell'espettorato non è utile in quanto gli pneumococchi sono spesso trasportati dal rinofaringe.

I metodi che si basano sul rilevamento di antigeni rappresentano un'alternativa per la diagnosi di infezione pneumococcica. Il test di agglutinazione su controimmunoelettroforesi (CIE) e l'immunoassay enzimatico (EIA) hanno scarsa sensibilità e sono diretti ad individuare antigeni capsulari che sono tipospecifici. Peraltro il CIE è idoneo a rilevare l'antigene su campioni respiratori e non nelle urine.

Un test rapido molto utile, approvato per la diagnosi di polmonite pneumococcica è il test Binax Now (Portland USA), un test immunocromatografico su membrana (ICT) diretto ad individuare nelle urine il polisaccaride C, che si trova nella parete cellulare dello pneumococco ed è comune a tutti i sierotipi.

Un tampone viene immerso nel campione di urina e messo poi in contatto con una membrana di nitrocellulosa contenente complessi costituiti da anticorpi di coniglio contro S. pneumoniae coniugati con particelle di oro colloidale. Due linee di anticorpi bloccanti sono fissate su questa membrana. La prima linea (linea campione) contiene anticorpi di coniglio contro lo S pneumoniae e la seconda (linea di controllo) contiene anticorpi di capra contro anticorpi di coniglio. Se l'antigene pneumococcico è presente nel campione di urina, si lega all'anticorpo coniugato all'oro colloidale e i complessi sono catturati dall'anticorpo fissato nella linea campione con conseguente viraggio di colore dal rosa al porpora. Gli anticorpi di capra, invece, catturano l'eccesso di anticorpo coniugato all'oro colloidale formando la linea di controllo. Il risultato è visibile in 15 minuti. Un risultato positivo include il rilievo di entrambe le linee, di campione e di controllo, invece il risultato negativo comporta il rilievo della sola linea di controllo. La positività dell'ICT non dipende dalla presenza di microrganismi vitali, per cui risolve il problema della fattibilità della diagnosi di polmonite pneumococcica solo con metodi invasivi. L'ICT, peraltro, non è influenzato dalla colonizzazione pneumococcica dell'orofaringe, presente dal 30% al 70% degli adulti sani. Falsi positivi sono rari e danno solo una debole positività della linea campione in quanto l'intensità del colore dal rosa al porpora aumenta con la concentrazione dell'antigene presente nell'urina. Se questi casi sono considerati negativi, la specificità diviene pari al 100%, per cui un paziente con ICT positivo può essere considerato con certezza affetto da polmonite pneumococcica, mentre la sensibilità è stata valutata all'incirca del 75%. L'antecedente somministrazione di antibiotici, se recente (pochi giorni) può non ostacolare il rilievo dell'antigene tramite ICT. In definitiva l'ICT è uno strumento prezioso per la diagnosi, peraltro rapida, di polmonite pneumococcica, specialmente per la diagnosi dei casi di polmonite non batteriemica, che sarebbero diagnosticabili solo con tecniche invasive (3).

Un lavoro pubblicato su Lancet nel 2001 (7) ha valutato l'utilità dell'ICT per la diagnosi di meningite pneumococcica utilizzando quale campione l'urina e il liquido cefalorachidiano (LCR). L'avvio della terapia antimicrobica mirata allo pneumococco, che deve tener conto del crescente incremento di ceppi resistenti alle cefalosporine di terza generazione, poteva essere effettuato, in attesa della coltura, solo con la colorazione di Gram che ha una sensibilità del 75%, che diminuisce al 50% nei pazienti che hanno già iniziato una terapia antibiotica. Il riscontro dell'antigene polisaccaride C dello S. pneumoniae nel LCR e nell'urina ha mostrato una sensibilità e una specificità del 100% nella diagnosi di meningite pneumococcica. Anche se questo studio ha dimostrato una correlazione del 100% tra i risultati del rilievo nel LCR e nelle urine, si preferisce il LCR quale campione, sia perché la diagnosi di meningite deve comunque essere confermata con esame colturale del LCR, sia perché un risultato positivo nelle urine può essere riscontrato anche in infezioni pneumococciche diverse dalla meningite. Dunque l'ICT è di estrema utilità per decidere, in caso di meningite, la terapia antibiotica di avvio, in attesa dell'esame colturale, in accordo con le stime locali della resistenza antibiotica dello pneumococco (7).

Bibliografia

1. Barbi E, L'esame completo delle urine, da Fai da te per il Pediatra pp 51-59 - Edizioni di Medico e Bambino 2002
2. D'Andrea N, Barbi E, L'esame delle fe-

ci, da Fai da te per il Pediatra pp 163-167 – Edizioni di Medico e Bambino 2002
3. Dominguez J e al, Detection of Streptococcus pneumoniae Antigen by a Rapid Immunochromatographic Assay in Urine Samples – Laboratory and animal investigation – CHEST/119/1/ January 2001
4. Gronroos J. M, Do normal WBC counts and CRP value exclude acute appendicitis in children? Acta pediatr. Apr. 2001, pp 649-651
5. Hayes C S, Williamson H jr, Management of group-A beta-Hemolytic streptococcus pharyngitis, Am. Fam.
6. Korpi M e al WBC, CRP and ESR in pneumococcal pneumonia in children, Eur. Respir. J, 10, 1997, pp 1125-1129
7. Marcos M A e al, New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis – The Lancet vol 357 May 12, 2001
8. Panizon F, La VES, da Fai da te per il Pediatra pp 41-42 - Edizioni di Medico e Bambino 2002
9. Rana P, La diagnosi di infezione delle vie urinarie, da Fai da te per il Pediatra pp 61-66 - Edizioni di Medico e Bambino 2002
10. Rana P, Leone V, Il tampone faringeo, da Fai da te per il Pediatra pp 85-91 - Edizioni di Medico e Bambino 2002
11. Reggiani L, La Proteina C Reattiva (CRP), da Fai da te per il Pediatra pp 43-49 - Edizioni di Medico e Bambino 2002
12. Rella F, Il test rapido per agglutinine a frigore, da Fai da te per il Pediatra pp 93-96 - Edizioni di Medico e Bambino 2002
13. Schwartz B e al, La faringite – principi per un uso giudizioso degli antibiotici – Compendio per gli operatori sanitari a cura della Accademia Americana di Pediatria, Editrice C.S.H. , Giugno 2000
14. Tamburlini G, Panizon F, Il self help diagnostico nell'ambulatorio pediatrico Medico e Bambino Anno VI N° 4 Aprile 1987

L'olio extravergine d'oliva nell'infanzia: alimento preventivo fra mito e scienza

G. Caramia

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ancona

L'olio extravergine d'oliva fra mitologi a e storia

Le proprietà nutritive e curative dell'olio d'oliva si perdono nella notte dei tempi. Dalle antiche scritture emerge infatti che il medico stregone e/o sacerdote, e successivamente il medico ippocratico e filosofo, considerarono l'olio d'oliva una sostanza a metà tra l'alimento e il medicinale: per moltissimi secoli l'olio d'oliva è stato considerato un alimento importante in quanto ha rappresentato la principale fonte di lipidi (1).
Citazioni che sottolineano l'importanza nutritiva dell'olio d'oliva, si ritrovano nel codice Babilonese di Hammurabi, nel papiro di Ebers, vero e proprio trattato medico risalente a circa 2000 anni prima di Cristo, negli scritti di Omero (VIII sec. a.C.), che definisce l'olio d'oliva "oro liquido" (2,3).
Nel 776 a.C., quando ad Olimpia cominciarono i giochi Olimpici, si instaurò la tradizione di dare ai vincitori, come premio di grande valore, dell'olio extra-vergine di oliva nelle famose e capienti anfore Panatenee. Questo era infatti ritenuto indispensabile non solo per l'alimentazione ma anche per l'igiene del corpo, per la cosmesi, per ripulire e favorire la guarigione delle ferite, per i massaggi muscolari ed articolari nei guerrieri, lottatori ed atleti con lo scopo di recuperarne la funzione e ridurre i dolori dei vari traumi, per ravvivare e conservare i capelli ed il loro colore naturale.
Nel VI secolo a.C., l' Ateniese Solone (640-550 a.C.), uno dei sette grandi saggi della Grecia Antica, emanò la prima legge per la tutela dell'albero dell'olivo evidenziando così l'importanza dell'olio d'oliva, non solo da un punto di vista alimentare.
Ippocrate (460-377 a.C.), padre della medicina occidentale moderna, affermava che "la salute richiede la conoscenza del potere dei cibi naturali o elaborati" e consigliava il succo di olive fresche per curare le malattie mentali ed impacchi di olive macerate per guarire le ulcere (2,3).
Secondo Aristotele (384-322 a.C.), in base alla Costituzione degli Ateniesi, chiunque avesse abbattuto anche un solo albero di olivo, sarebbe stato condannato a morte (2,4).
Durante il dominio romano in tutti i territori del mediterraneo gli agricoltori furono istruiti alla coltivazione degli alberi di olivo e alla produzione dell'olio che raggiunse il maggior sviluppo (1). All'inizio del I secolo d.C. in Italia veniva prodotta una quantità enorme di olio. Plinio il Vecchio (24 -79 d.C.) affermava che "due sono i liquidi più graditi al corpo umano: all'interno il vino, all'esterno l'olio". L'olio veniva usato anche per combattere le febbri, quale antidoto per alcuni veleni, come antielmintico, emolliente e lassativo. Associato ad altre sostanze veniva usato per preparare molti medicamenti: Plinio ne descriveva ben 48 (2). Quando l'olio invecchiava veniva utilizzato per scaldare il corpo e provocarne il sudore ed anche per dissipare la letargia e le convulsioni da tetano (2,3).
L'uso medico dell'olio d'oliva nell'era romana raggiunse il massimo splendore nel II secolo d.C. mentre sotto Settimio Severo (146-211 d.C.) cominciarono le distribuzioni gratuite per cucinare, per la cosmesi, e per accendere le lampade votive, almeno alle masse popolari urbane: questa usanza continuò nei secoli successivi fino al IV-V secolo.
A Roma un immenso cumulo di anfore rotte usate soprattutto per il trasporto dell'olio d'oliva, sembra anfore betiche provenienti dalla Spagna Betica, accumulatesi tra il I e il III secolo d.C. nelle vicinanze delle installazioni portuali sul Tevere, hanno dato origine ad un monte alto circa 50 metri, con una superficie di circa 22.000 mq, il Monte Testaccio (5). Sotto il regno di Costantino (IV secolo d.C.) nella capitale dell'Impero esistevano 250 forni per il pane e ben 2300 distributori di olio d'oliva che lo davano ai cittadini.
La fine dell'impero romano nel V-VI secolo ha determinato una drastica riduzione nella produzione di olio con gravi ripercussioni nutritive per la mancanza di un alimento tanto importante per intere popolazioni: l'olio si trovava solo alla mensa dei

Tabella 1 - Dieta per lattanti intolleranti al latte vaccino e/o con diarrea intrattabile.

DIETA / Lattanti Intolleranti	**CAL.**	**CAL. % Assunte**	**CAL. Latte M.**
Glucosata 6% (fino a 100)			
6 g x 4 Cal.	24,00	34,15%	35%
Parmigiano 5 g			
*Proteine = 335 mg/g			
x 5 g = 1,67g x 4 Cal.	6,68	9,50%	10-12%
*Lipidi = 281 mg/g			
x 5 g = 1,40 g x 9 Cal.	12,60	17,92%	
Na**:fabbisogno = 6-50mg/kg			
P.R.* 1g = 6 mg di Na	30,00	///	
Olio oliva e.v. 3 ml	27,00	38,41%	50-55%
3 ml x 9 Cal		**Tot. Lipidi 56.33%**	
*Ac. Linoleico 78,5mg/ml		235	500
*Ac. Alfa Linol. 9,9 mg/ml		29	50
+ **Acqua** fino a 100 ml:	70,28	///	70.00
Totale Calorie /100 ml			

Da: * LARN 1996.

** Carnovale E, Marletta L. Tabelle di composizione degli alimenti. Istitituto Nazionale della Nutrizizione 1997.

ricchi e delle autorità religiose che lo usavano non solo per i riti sacri.

Nel Medio Evo e durante tutto il Rinascimento l'olio d'oliva torna ad essere prodotto e viene usato non solo nell'alimentazione ma anche per curare nevriti, distorsioni, otiti, gengive colpite da piorrea, per i sofferenti di stomaco, di fegato e di intestino, o come blando purgante, per le infezioni ginecologiche, per la cura della cute ustionata, delle cardiopatie, della febbre, come ipotensivo, antidiabetico, emolliente, diuretico, con erbe revulsive per la caduta dei capelli, per massaggiare i bambini rachitici. Molte di queste indicazioni sono state codificate e tramandate nel IX-XII secolo negli scritti della Scuola Medica Salernitana, prima scuola medica dell'occidente e autrice del primo testo di clinica medica italiana. Nelle abbazie il "monacus infirmorum", medico e speziale preparava anche una mistura a base di olio d'oliva, vino e bianco d'uovo, il cosiddetto balsamo del Samaritano, che, fino a non molto tempo fa, in alcune nostre zone costituiva un rimedio di una certa validità contro le scottature e gonfiori. Successivamente in tutte le farmacie non mancava mai il "Vasum Oleum" (6,7).

Fino a tutto l'ottocento l'aspetto nutrizionale e nel contempo curativo, si è progressivamente diffuso ed anche oggi, si ricorre a certi accorgimenti dove l'olio extra vergine d'oliva costituisce un elemento fondamentale (8,9).

L'olio extra vergine d'oliva e la dieta mediterranea

In questa ottica, agli inizi degli anni '60, quando un lattante non disponeva più del latte materno o del latte della balia, usanza oramai tramontata, e non tollerava i latti in polvere, a quel tempo in commercio, in quanto comparivano immediatamente vomito, dolori addominali, diarrea sanguinolenta, disidratazione e grave perdita di peso, o presentava delle diarree "intrattabili" difficili da rialimentare, non avendo a disposizione gli attuali latti a base di idrolisati spinti, si ricorreva, presso la Clinica Pediatrica di Modena, in maniera che oggi potremmo dire empirica, a dei preparati a base di parmigiano reggiano stagionato di almeno 30 mesi al 5%, olio d'oliva extra vergine 3 ml più soluzione glucosata al 5-6% fino a 100ml (Tab.1).

Tale dieta era ben tollerata in un elevato numero di soggetti e permetteva di somministrare ogni 100 g di tale preparato, una quantità di calorie simili a quelle di 100 g di

latte materno con un apporto di carboidrati, proteine e grassi simili al latte materno anche se ritenevamo i lipidi (oltre il 50% delle calorie) e i protidi in lieve eccesso e con un apporto di sodio alquanto elevato ma considerato nei limiti ancora accettabili per prevenire l'ipertensione arteriosa dell'adulto. Il lieve eccesso di lipidi, di proteine e di sodio risultava utile, almeno in fase iniziale, perché i bambini affetti da tale patologia quando venivano alla nostra osservazione erano disidratati, molto denutriti, deperiti ed ipoprotidemici. Gli apporti venivano poi lievemente variati in rapporto al quadro clinico e ai risultati delle varie indagini ematochimiche.

Nel bambino che aveva raggiunto i 4 mesi e poteva digerire carboidrati più complessi, si sostituiva la soluzione glucosata con crema di riso 4-5 g più zucchero 4-5 g, più facili da reperire a domicilio, si riduceva lievemente il parmigiano reggiano a 4 g o 4,5 g, in rapporto alla protidemia, ai livelli sierici dei vari elettroliti (soprattutto nel timore di un eccessivo apporto di sodio) e ad altri parametri ematochimici e si riduceva l'olio extravergine d'oliva per ridurre l'apporto di calorie da lipidi, come avviene nel latte maturo di donna dopo il terzo-quarto mese di vita del bambino (Tab.2). In un secondo tempo, in base alle proposte del Prof. Oliviero Olivi della Clinica Pediatrica dell'Università di Modena, l'olio extravergine d'oliva è stato ridotto a 1,5 ml oppure 1,0 ml di olio d'oliva più 0,5 ml di trigliceridi a media catena (MCT) in quanto questi ultimi avrebbero fornito energia prontamente disponibile, soprattutto nei pazienti più distrofici, per risparmiare glucosio e prevenire crisi ipoglicemiche (Dieta Nuova Olivi) (10).

A tutti ovviamente venivano somministrate delle vitamine in rapporto al fabbisogno per l'età.

Senza nemmeno renderci conto si ricorreva, per quanto riguarda l'olio d'oliva, con quantità e in rapporti forse più equilibrati, a quanto facevano i nostri antenati fin dall'età del

Tabella 2 - Dieta per divezzi (dopo il 4-5° mese) intolleranti al latte vaccino e/o con diarrea intrattabile.

DIETA / Nuova Olivi (N.O.) **Per Intolleranti**	**CAL.**	**CAL. %** **Assunte**	**CAL.** **Latte M.**
Carboidrati **Crema di riso 4-5 g** **Zucchero 4-5 g** 8-10 g x 4 Cal.	32,00 / 40,00	56,7%	35% / 40
Parmigiano 4 g - 4,5 g Proteine = 335 mg/g x 4 g x 4,5 g =1,34g x 4 Cal. =1,34g x 4 Cal. Lipidi = 281 mg/g x 4 g x 4,5 g = 1,12 g x 9 Cal. = 1,26 g x 9 Cal. **Na****:fabbisogno = 6-50mg/kg **P.R.*** 1g = 6 mg di Na	5,36 / 6,00 10,08 / 11,34 24,00 / 27,00	9,5%	10-12%
Olio oliva e.v.* 1,5 ml **o Olio oliva 1,0 + -MCT 0,5 ml** 1 ml x 9 cal.	13,50 / 13,50	33,8%	50-55% / 45-50
+ **Acqua** fino a 100 ml: **Totale Calorie** /100 ml	60,94 / 70,34		70.00

Da: * LARN 1996.

** Carnovale E, Marletta L. Tabelle di composizione degli alimenti. Istitituto Nazionale della Nutrizizione 1997.

Bronzo, nel IV –III millennio a.C. (sono state ritrovati noccioli di olive in tombe risalenti a tale epoca in Sicilia e nell'Italia del Sud) quando, in assenza del latte materno e di quello della balia, e al divezzamento, somministravano delle farine cotte, cioè carboidrati più o meno complessi, e un bel cucchiaio di olio d'oliva.
In secoli più recenti, i nostri antenati più abbienti e saggi, e quando era disponibile, cuocevano il pane in brodo di carne magra, più o meno diluito, o aggiungevano delle proteine, evitando così, senza nemmeno saperlo, quel quadro patologico da deficit proteico che andrà poi sotto il nome di Sindrome di Kwashiorkor o distrofia da farine, caratterizzata da edemi per l'ipoprotidemia, deficit immunitario ed infezioni, steatosi epatica, malassorbimento e diarrea anche da deficit degli enzimi pancreatici. La somministrazione di olio d'oliva nella dieta di lattanti intolleranti alle proteine del latte è risultata simile a quanto proposto agli inizi degli anni '70 dai Prof. Emiliano Rezza ed Ettore Cardi della Clinica Pediatrica di Roma con la "Dieta a base di agnello di Rezza e Cardi" per i bambini con diarrea intrattabile del lattante e/o intolleranti alle proteine del latte. Tale dieta usata anche dai primi mesi di vita era costituita da decoriso (crema di riso) 7 g, carne di agnello bollita ed omogeneizzata 10 g (pari a circa 2 g di proteine) e, in seguito, liofilizzato di agnello (pari a 2 g di proteine), olio d'oliva extravergine 4 g, sale 30 mg, calcio gluconato 30 mg, più acqua fino a 100 (11).
Successivamente negli anni '90 ed in particolare le indicazioni del Codex, dei LARN del 1996, delle Tabelle pubblicate dall'Istituto Nazionale della Nutrizione del 1997 ed anche quelle più recenti dell'ESGAN fino a quelle del 2005, hanno evidenziato che con la somministrazione di 5 g di parmigiano non si superava la soglia massima di apporto di sodio per i lattanti, evitando così ripercussioni sulla pressione arteriosa nell'età adulta (12-15). Inoltre, sempre negli anni '90 è emerso che con l'olio d'oliva si somministrava una quantità di acidi grassi n-6 ed n-3 in proporzioni simili a quelle del latte materno e, sotto un certo aspetto in quantità non ottimali ma accettabili, tenendo presente che, a quel tempo, nei comuni latti in polvere, gli n-3 erano completamente assenti ed anche oggi non sempre sono presenti. I bambini così alimentati hanno risposto a tali dieto-terapie e, seguiti per vari anni, hanno presentato uno sviluppo auxologico e neuropsicomotorio simile agli altri bambini di pari età. Non pochi dopo il primo-secondo anno di vita hanno incominciato a tollerare i vari derivati del latte ed infine il anche latte.
Anche al lattante normale, quando raggiungeva i 5-6 mesi ed iniziava lo svezzamento, veniva somministrato, come si fa tutt'ora, un pasto a base di brodo vegetale che in un totale di 220-260 g doveva contenere: crema di riso 25-35 g, un cucchiaio di parmigiano pari a circa 8-10 g (circa 2,5 g di proteine), un bel cucchiaio da cucina di olio d'oliva extra vergine (pari a 13 ml cioè 11,8 g), del liofilizzato oppure omogeneizzato di carne (mezzo vasetto pari a 2-3 g di proteine tenendo però sempre presente il peso del lattante). In tal modo se si passavano le patate e alcune verdure del brodo vegetale e a tale pappa si faceva seguire della frutta fresca grattugiata, oltre ad aumentare l'apporto di calorie come carboidrati, soddisfacendo il fabbisogno calorico totale qualitativo e quantitativo, veniva coperto anche il fabbisogno di fibra.
Con il passare degli anni l'abitudine tramandata da secoli di impiegare l'olio d'oliva nella dieta quotidiana a partire dalla prima infanzia ha assunto un ruolo salutistico determinante. Tale usanza, frutto della tradizione, della saggezza e dell'esperienza di molti millenni, diffusa, grazie anche ai nostri molti emigranti, dapprima nel mediterraneo e poi, nel mondo intero, ed espressione di una cultura alimentare pluri millenaria, è stata riscoperta dalla scienza contemporanea e battezzata come "Dieta Mediterranea".

Lipidi ed aspetti nutraceutici dell'olio extravergine d'oliva

I lipidi sono importanti da un punto di vista nutrizionale per alcune funzioni fondamentali quali:
- riserva energetica;
- trasportato di vitamine liposolubili;
- costituzione di componenti fondamentali delle cellule e delle membrane cellulari in tutti i tessuti.

Dal punto di vista qualitativo importante è il contenuto in acidi grassi saturi (senza doppi legami, SFA), monoinsaturi (con un doppio legame, MFA), e polinsaturi (con più di un doppio legame, PUFA). Gli acidi grassi saturi hanno prevalentemente funzione energetica; gli acidi grassi monoinsaturi, fra i quali l'acido oleico è il più rappresentato nell'olio d'oliva, oltre ad una funzione energetica, svolgerebbe un'attività favorente la formazione delle lipoproteine ad alta densità (HDL); i PUFA infine svolgono importanti ruoli strutturali e metabolici.
Fra questi ultimi, gli acidi grassi es-

senziali, l'acido linoleico (AL) e l'acido alfa-linolenico (ALA), capostipiti rispettivamente della serie n-6 ed n-3, sono di estrema importanza, devono essere assunti con gli alimenti, in quanto l'organismo non è in grado di sintetizzarli e sono presenti nell'olio d'oliva in quantità non elevate, ma in un rapporto che si avvicina a quello del latte materno. Sono infatti precursori di mediatori lipidici sotto forma di prostaglandine (PGE), trombossani (TXA), leucotrieni (LT), lipossine (LX), resolvine (RV) e protectine (PD,NPD) (Tab.3). Tali mediatori intervengono in maniera determinante nella funzione del sistema cardiovascolare, del sistema flogistico ed immunitario, della coagulazione del sangue, della funzione renale ecc. (Tab.3) (16-18)

Il grande interesse per l'olio d'oliva, si è maggiormente diffuso quando si è incominciato a sospettare che le più frequenti malattie della società del "benessere", particolarmente evidenti nei paesi industrializzati dell'occidente, anche in popolazioni provenienti dal bacino del mediterraneo, quali obesità, aterosclerosi, ipertensione, diabete, in generale l'invecchiamento precoce e tutte le malattie degenerative, potevano essere favorite da abitudini alimentari molto diverse rispetto a quelle delle popolazioni che risiedono nei paesi del Mediterraneo. In questi ultimi infatti prevale, di gran lunga, come grasso di condimento l'olio di oliva e abbondano cereali, frutta e verdura mentre sono scarsi, i grassi saturi di derivazione animale o gli oli vegetali di semi tutti carenti di acido oleico, alcuni ricchi di SFA (olio di cocco e di palma), e molto ricchi di AL (olio di colza, germe di grano, girasole, mais, sesamo, soia).

L'importanza dell'olio extra vergine d'oliva nella dieta è pertanto di natura quantitativa e qualitativa che risulta particolarmente evidente se si confronta la composizione chimica dell'olio extravergine d'oliva con quella dei lipidi dell'uomo. Questo ci permette di constatare che l'olio extra vergine d'oliva è costituito per il 98-99% da una parte "saponificabile", rappresentata per la quasi totalità da trigliceridi cioè glicerina ed acidi grassi. Questi ultimi sono costituiti da SFA in una quantità media pari al 16% circa (tra cui predomina il palmitico, 7-15% e in piccola parte lo stearico 2-6%), da MFA in una quantità media pari al 75% circa (con netta prevalenza dell'acido oleico fra il 60% e l'84% circa e quantità minime di palmitoleico), da PUFA in una quantità media inferiore al 9% (con prevalenza di acido linoleico 7,80 circa e limitate quantità di alfa-linolenico 0,95 circa). Gli acidi grassi insaturi essenziali, acido linoleico e alfa linolenico, sono invece contenuti nell'olio extravergine d'oliva in proporzioni percentuali simili (anche se quantitativamente maggiori per l'AL) a quelle del latte materno, alimento cardine della dieta del lattante (18-21)

Inoltre il restante 1-2% che costituisce l'olio d'oliva è rappresentato dai così detti "costituenti minori", cioè oltre 200 sostanze appartenenti a varie classi quali squalene, steroli, fenoli semplici e complessi, tocoferoli, alcoli alifatici e triterpenici, clorofille, vitamine A, D, E, K ecc. che sono di notevole importanza nutrizionale per l'uomo e che sono presenti nell'olio d'oliva extravergine in quanto ottenuto, secondo la definizione di legge (Reg CE 1513/01), "...soltanto mediante processi meccanici o altri processi fisici, in condizioni che non causano alterazioni dell'olio.....sono esclusi gli oli ottenuti mediante solvente o con coadiuvanti ad azione chimica o biochimica…".

Se analizziamo i componenti dei lipidi dell'organismo umano sano si constata che sono influenzati dalla dieta del soggetto ma comunque sono molto simili a quelli dell'olio d'oliva in quanto sono costituiti da SFA (tra cui predomina il palmitico per il 17-21%, e lo acido stearico per il 5-6,5%) da MFA in una quantità media pari al 54-75% dove predomina nettamente l'acido oleico che è il maggior componente del tessuto adiposo. Gli acidi grassi insaturi essenziali, AL e ALA e i PUFA derivati, sono contenuti nel grasso umano in proporzioni percentuali che si avvicinano a quelle del latte materno (22).

Oltre alla tradizione, vecchia di molti millenni, il riscontro di affinità percentuali fra i componenti dei lipidi dell'uomo e quelli dell'olio d'oliva e il contenuto in quest'ultimo di sostanze così importanti per la salute, hanno costituito un ulteriore importante elemento per spiegare, da un lato, la facile digeribilità ed assimilazione e, dall'altro, i non pochi effetti benefici che rendono l'olio extravergine d'oliva particolarmente utile alla salute dell'uomo. Era però indispensabile una conferma scientifica all'ipotizzato effetto benefico dell'olio extravergine d'oliva e cercare di capire quale o quali sostanze hanno un reale effetto benefico. Per tale motivo un elevato numero di studi epidemiologici sono stati condotti in diversi paesi allo scopo di trovare una conferma all'effetto benefico sulla patologia cardiovascolare, di quella che, circa 40 anni fa, ha cominciato ad essere chiamata la Dieta Mediterranea ricca in olio extravergine d'oliva.

Fra questi ricordiamo il **Seven Countries Study** che nel 1986 ha evidenziato nella popolazione dell'isola di Creta una minor incidenza di patologia cardiovascolare e tumori concludendo che la causa potesse essere attribuita ad un basso contenuto di grassi saturi e ad una elevata assunzione, con la Dieta Mediterranea, di acido oleico con l'olio d'oliva (23) .

Successivamente uno studio condotto su pazienti ricoverati per infarto miocardico, il **Lyon Diet Heart Study**, ha clinicamente confermato, per la prima volta, l'effetto benefico della Dieta Mediterranea attribuito ad una elevata assunzione di acido oleico e ALA e ad una ridotta assunzione di SFA e di AL (24).

In epoca più recente Trichopoulou e Coll. nel 2003 e 2005 hanno confermato, in una popolazione greca di 22.000 soggetti, che la Dieta Mediterranea riduce la mortalità per tumori e malattie coronariche mentre Esposito e Coll. nel 2004, in uno studio randomizzato durato 30 mesi in pazienti con sindrome metabolica, hanno evidenziato che la Dieta Mediterranea con olio extravergine d'oliva determinava una riduzione della proteina C reattiva, delle interleuchine pro infiammatorie, IL-6, IL-7 e IL-18, con miglioramento della funzionalità endoteliale e riduzione della prevalenza di tale malattia (25-27).

Tutti questi dati sembravano indicare che i MFA, ed in particolare l'acido oleico, potevano essere i componenti ad azione protettiva della Dieta Mediterranea in quanto, sostituendo i SFA come evidenziato anche da due meta-analisi, l'acido oleico sarebbe efficace come i PUFA n-6 nel ridurre il colesterolo totale e quello legato alle proteine a bassa densità (LDL) (28,29).

Dagli numerosi studi era infatti emerso che l'acido oleico impedisce l'assorbimento intestinale del colesterolo, diminuendo il colesterolo totale e i trigliceridi, contribuisce allo smaltimento e alla riduzione del colesterolo LDL, responsabile dei problemi ischemici e ipertensivi e rende più fluido il sangue per cui abbassa i rischi di trombi e coaguli.

Inoltre un contenuto più alto di acido oleico nella dieta, per l'assunzione quotidiana di olio d'oliva extra vergine, aumenta quello presente nelle LDL riducendo la chemiotassi e l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali. Le LDL ricche in MFA, per il minor contenuto di acido linoleico, producono meno mediatori lipidici pro infiammatori (30,31).

L'acido oleico riduce la suscettibilità all'ossidazione aumentando la produzione endoteliale di ossido nitrico (NO) che agisce sulla reattività e rilassamento vascolare, inibisce l'aggregazione piastrinica e l'espressione delle cellule di adesione e inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce

L'acido oleico riduce inoltre le speci reattive dell'ossigeno (ROS) intracellulari , l'attivazione del fattore nucleare KappaB (NFkB), interferendo quindi con l'espressione di molecole di adesione per i monociti circolanti e proteggendo le cellule endoteliali dalle citochine pro infiammatorie indotte dall'aumentata espressione delle molecole di adesione intracellulari (ICAM-1) e vascolari (VCAM-1) (32-37).

La Dieta mediterranea inoltre riduce la pressione sistolica e diastolica, riduzione che è direttamente collegata al maggiore o minore consumo di olio d'oliva (38).

Numerosi studi hanno però evidenziato che l'impatto della Dieta Mediterranea sulla salute non può essere imputato esclusivamente all'apporto di acido oleico (38,39). Infatti, la somministrazione di diete ricche di oli monoinsaturi, ed in particolare di olio di girasole modificato geneticamente e reso ricco di acido oleico, non riduce la pressione negli ipertesi e, in confronto, le LDL dei soggetti alimentati con olio d'oliva sono più resistenti all'ossidazione. Questo nonostante vi sia una diversa incorporazione dei componenti dell'olio d'oliva e dell'olio di girasole nei trigliceridi delle lipoproteine in quanto i trigliceridi dell'olio di girasole sono trioleina mentre quelli dell'olio d'oliva sono dioleoil-palmitoil-glicerolo (38-41). Pertanto l'azione cardioprotettiva dell'olio d'oliva va imputata non solo all'acido oleico ma anche alla diversità di componenti dell'olio stesso.

Oltre a quanto ora riportato, l'olio extravergine d'oliva fornisce gli acidi grassi essenziali in una quantità relativamente bassa ma in un rapporto linoleico/linolenico simile a quello del latte materno oggi ritenuto l'alimento ottimale.

Questo aspetto è di notevole interesse in quanto il LA ha notevoli capacità di dar luogo a citochine e mediatori lipidici con azione ossidativa e pro inflammatoria come è dimostrato dalla produzione di PGE2, di LTB4 e LTC4 e di citochine IL-6 and IL-8 coinvolte nel meccanismo iniziale e nella progressione dell'aterosclerosi (Tab.3).

L'ALA da invece origine ai PUFA-3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), che svolgono una azione protettiva sull'endotelio, in particolare l'acido docosaesaenoico che riduce l'espressione delle molecole di adesione vasolare VCAM-1

sull'endotelio vascolare e sui monociti. L'EPA oltre ad aumentare la produzione di ossido nidtico (NO) e ad essere un substrato su cui possono agire le ciclossigenasi (COX), dando origine alle PGE3 e ai LTB5 meno pro infiammatori delle PGE2 e dei LTB4, danno origine alle resolvine E (RvE) che hanno azione anti infiammatoria. Il DHA invece da origine alle resolvine D (RvD) e alle protectine/neuroprotectine (PD,NPD) sempre con azione anti infiammatoria (Tab.3) (42,43).

Fra i composti minori, di notevole interesse salutistico, vanno ricordati quelli liposolubili quali gli idrocarburi, in particolare lo **squalene**, precursore degli steroli, i **carotenoidi**, le **clorofille**, i **tocoferoli**, i **dialcoli triterpenici**, gli **alcoli alifatici** e il **4-methylesterolo** (44).

Lo **squalene**, idrocarburo complesso molto importante, in natura si rinviene quasi esclusivamente nel fegato degli squali, dai quali deriva il nome, e nel sebo umano (circa il 12%). La quantità di squalene nell' olio di oliva è superiore a quella contenuta negli altri oli vegetali e alla quantità dei fenoli. Rappresenta infatti il 60-75% della frazione insaponificabile dell' olio di oliva e contiene soprattutto MFA. Nel sebo umano lo squalene svolge una funzione antiossidante protettiva contro le radiazioni solari: per tali motivi è l'ingrediente naturale dei prodotti biocosmetici anche come filtro biologico.

E' il precursore nella biosintesi del colesterolo e degli ormoni steroidei e dà origine ad un'importante molecola, il ß-sitosterolo praticamente puro che è lo sterolo più abbondante nell'olio extravergine d'oliva. Abbassa il colesterolo plasmatico LDL innalzando il colesterolo HDL, "il colesterolo buono".

Riducendo assorbimento e produzione del colesterolo, molto verosimilmente in quanto riduce la produzione delle apoB-lipoproteine dall'intestino e dal fegato, riduce il colesterolo sierico (44, 45). In uno studio condotto in bambini con una ipercolesterolemia familiare, una miscela di fitosteroli, beta-sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo ed altri, ha determinato una riduzione del colesterolo LDL ma non un effetto sulla disfunzione endoteliale. Altri hanno invece evidenziato un effetto inibente sulle COX2 sulle PGE2, sui LTB4 ed anche un aumento delle capacità anti-ossidanti per cui sono necessarie ulteriori indagini (46).

Il **Beta carotene**, precursore della vitamina A, come i carotenoidi, licopene, luteina, ecc. fa parte della frazione liposolubile dei componenti minori dell'olio di oliva e con il licopene conferisce all'olio il caratteristico colore giallo. Migliora la funzionalità della cute e delle mucose, specialmente occhi, intestino e polmoni e aumenta la resistenza alle infezioni.

I **carotenoid**i, in sinergia con la vitamina E ed il selenio, prevengono la perossidazione lipidica delle membrane cellulari inibendo i radicali perossili.

La **vitamina E,** cioè l'alfa-tocoferolo che rappresenta oltre l'85% di tutti i tocoferoli, è la più importante per la sua azione anti radicali. E' diversa dai beta e gamma-tocoferoli degli altri oli edibili, come l' olio di mais e di girasole che, pur essendo dotati di proprietà antiossidanti non sono assimilabili dall' organismo umano (44, 47). Infatti, dopo l' assorbimento intestinale, vengono totalmente eliminati con la bile al pari del 90% della vitamina E sintetica (d,l-alfa tocoferolo) mentre la vitamina E dell' olio di oliva viene completamente utilizzata a livello epatico. L'alfa–tocopherolo può eliminare l'eccessivo aumento di PGE2, TXA2, TXA3 e dell'HETE (idroperossido) riducendo l'attività delle lipossigenasi (LOX) e delle COX2. L'alfa-tocopherolo ha inoltre una azione inibitrice sulle LDL e sulla produzione ed espressione delle molecole di adesione e della adesione dei monociti alle cellule endoteliali probabilmente inibendo l'espressione delle ICAM-1. Secondo alcuni però il gamma tocoferolo ridurrebbe la perossidazione in maniera più efficace dell'alfa tocoferolo per cui anche in questo ambito sono necessarie ulteriori indagini.

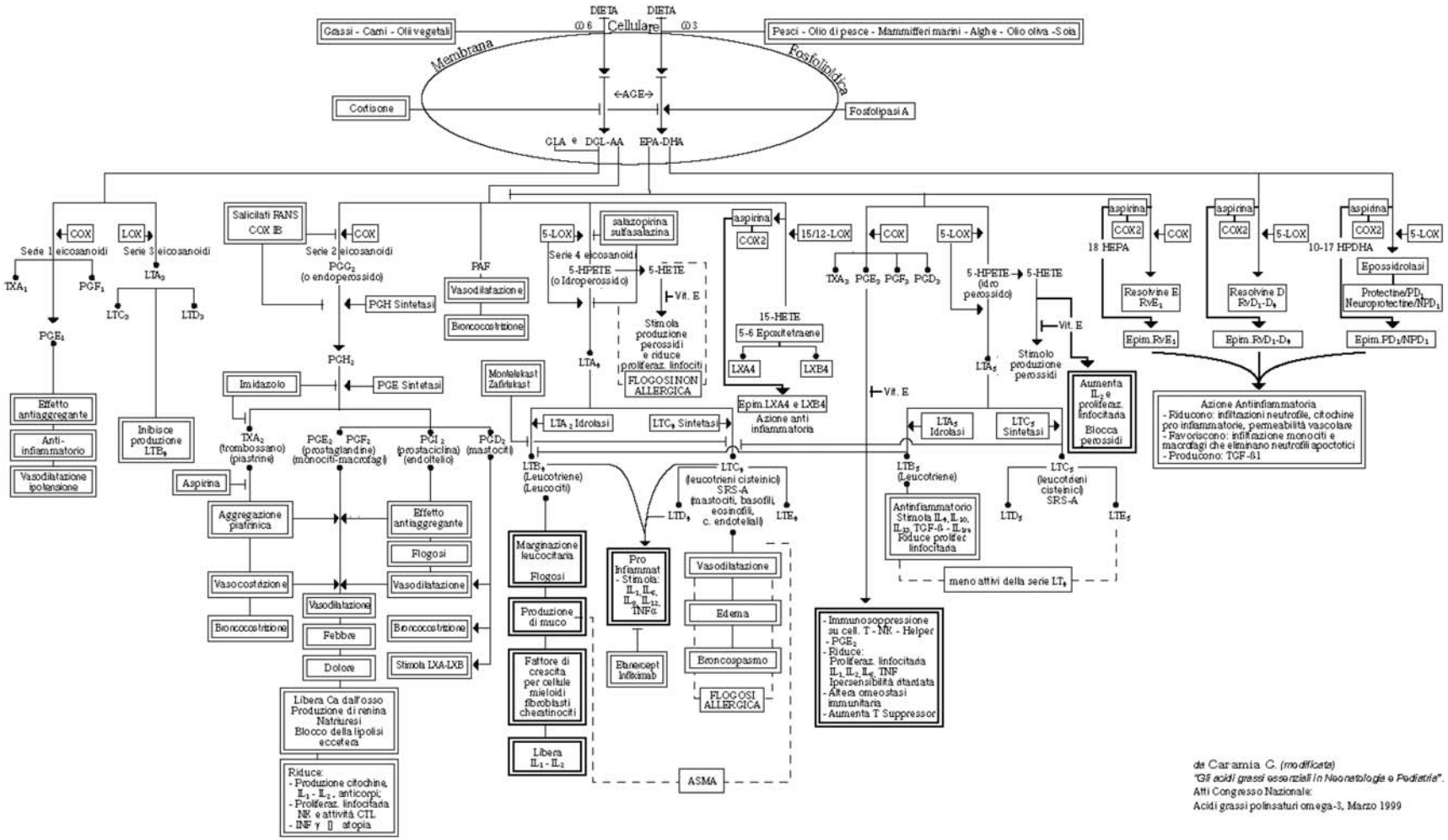
Fra i **triterpenoidi** l'acido oleanolico, identificato in molte piante medicinali, sembra avere molteplici azioni terapeutiche fra le quali importanti sarebbero quelle antinfiammatorie .

Avrebbe infatti azione inibente sulle attività delle LOX e COX2 riducendo la produzione di PGE2 e di LTB4. Inoltre ridurrebbe la produzione di O_2^- da parte dei neutrofili (48). Anche l'alcol eritrodiolo avrebbe azione antinfiammatoria anche se non sono ancora noti i suoi meccanismi

L'acido oleanolico e l'eritrodiolo avrebbero inoltre azione vasorilassante attraverso la produzione endoteliale di NO per cui potrebbero rivelarsi come utili vasodilatatori in quanto sarebbero in grado di proteggere l'apparato cardiovascolare.

Fra i composti minori non liposolubili, importanti, per l'aspetto salutistico, sono: i composti fenolici quali l'**oleuropeina** (presente nell'olio vergine di oliva nella forma agliconica) e i suoi derivati appartenenti alla famiglia dei **secoiridoidi** (tra cui l'**oleocantale**); i fenoli semplici

Tabella 3



de Caramia C. *(modificata)*
"Gli acidi grassi essenziali in Neonatologia e Pediatria".
Atti Congresso Nazionale:
Acidi grassi polinsaturi omega-3, Marzo 1999

Tabella 1 - Cortisone: blocca la Fosfolipasi A e quindi la produzione dei derivati di entrambi gli AGE con conseguente interruzione di tutte le successive reazioni a cascata. **Salicilati e FANS:** bloccano la cicloossigenasi e quindi la produzione di PGG_2 endoperossido. **Coxib:** bloccano tutte le cicloossigenasi nelle varie sedi. 2. **Imidazolo:** blocca la PGH sintetasi e quindi la produzione di TXA_2. **Aspirina:** blocca l'azione del TXA_2 nelle piastrine. **Salazopirina e Sulfasalazina:** bloccano la lipoossigenasi e quindi la produzione di idrossiperossido, 5-HPETE e del suo alcol 5-HETE responsabile di flogosi mentre la vitamina E blocca l'azione di quest'ultimo, la produzione di perossidi e la proliferazione di linfociti innescando la flogosi non allergica. **EPA:** blocca l'azione dell'AA e può interferire sulla produzione dei suoi derivati. **PAF:** fattore attivante piastrinico: mediatore lipidico prodotto dai basofili e probabilmente dai mastociti. **Montelukast e Zafirlukast:** bloccano bloccano LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4, quindi il quadro infiammazione-asma. **LTB_5 e LTC_5:** inibiscono i corrispettivi LTB_4 e LTC_4. **Vit. E:** inibisce la produzione di perossidi dal derivato dell'idroperossido (5-HETE), aumenta la IL-2 e la proliferazione linfocitaria ed inibisce l'azione della PGE_2 dovuta ad eccesso di EPA. **5-HETE (idroperossido):** blocca la vit. E. **Etanercept e Infliximab:** bloccano TNFα. LTB_4, LTC_4, LTD_4 : mediatori pro infiammatori.

Citochine	Macrofagi/Monociti	Linfociti Th1	Th2
Pro infiammatorie	IL-1a - IL-1b - TNFα	IL-2 - INFγ	
	IL-6 - IL-12 - IL-8	TNF	
antinfiammatorie	IL-4 - IL-10		IL-4 - IL-13
	TFG-ßl - IL-1ra		IL-5 - IL-10

(tra cui l'**idrossitirosolo** ed il **tirosolo**); i **flavonoidi** (tra cui **quercetina** e **luteolina** che conferiscono un colore chiaro dall'avorio al giallo); i **lignani** (principalmente **pinoresinolo** e **acetossipinoresinolo**).
Oltre a prevenire l'irrancidimento e a contribuire al caratteristico odore e sapore dell'olio extra vergine d'oliva, sono i più potenti antiossidanti. Hanno proprietà antinfiammatorie, antiallergiche e antivirali (43,44,49).
L'oleuropeina aglicone i secoiridoidi, l'idrossitirosolo e il tirosolo sono i più potenti antiossidanti e, assieme agli altri antiossidanti, ripuliscono l'organismo dai radicali liberi contribuendo a ristabilire l'equilibrio fra stress ossidativo e le difese antiossidanti. I flavonoidi ed in particolare la quercetina, ottimizzano la permeabilità e il flusso sanguigno dei capillari.
I composti fenolici possono inibire la produzione di varie citochine quali l'IL-1h, le COX-2, gli eicosanoidi, prostaglandine e trombossani, pro infiammatori e soprattutto la formazione di NFkB–DNA che darebbe origine all'azione ossidante (43,44,49,50)
Oleuropeina ed idrossitirosolo possono aumentare i livelli di NO e prevenire la formazione di potenti ossidanti come il peroxinitrite . Con il tirosolo inibiscono l'espressione delle molecole di adesione vascolari (VCAM-1) e intracellulari (ICAM-1)
Il limitato grado di insaturazione degli acidi grassi dell'olio d'oliva e la presenza di antiossidanti fenolici riduce la suscettibilità alla ossidazione delle liporoteine derivate dall'olio d'oliva.
Nonostante i numerosi studi sugli effetti benefici dei fenoli dell'olio d'oliva, secondo alcuni non è chiaro come i fenoli possano agire sulle LDL visto che, per la loro idrofilia, sono immediatamente veicolati nel plasma (43,44,49,51). L'effetto sarebbe imputato più ai tocoferoli e tocotrienoli che ai fenoli oppure ad una funzione di vettori esercitata dai primi. (43,44,49,51).
Oltre all'azione antiossidante dei fenoli, l'olio extravergine di oliva svolge una azione antiinfiammatoria. Infatti l'oleoeuropeina, isolata da S. Panizzi e ML. Oriente nel 1960 dalla frazione amara dell'olio, e il tirosolo inibiscono la produzione di LTB4 con probabile riduzione anche della aggregabilità piastrinica e l'oleocantal (forma dialdeidica del ligstroside aglicone) un derivato dell'oleuropeina, responsabile del sapore pungente svolge un'azione antiinfiammatoria simile all'ibubrufen, come recentemente evidenziato e riportato dalla rivista Nature (52,53). L'oleocantal, glucoside dal sapore amaro e l'insieme dei componenti dell'olio extravergine d'oliva, oltre a condizionare la funzione endoteliale, la comparsa e l'evoluzione dell'infiammazione e delle lesioni aterosclerotiche, possono pertanto svolgere una azione preventiva contro tutte le patologie infiammatorie cronico - degenerative (53-58).
Inoltre è stato evidenziato che l'oleouropeina, oltre a non determinare effetti tossici a dosi molto elevate nemmeno a livello embrionale, ha una potente azione antitumorale dose dipendente sulle cellule neoplastiche, in vitro e nell'animale da esperimento, riducendone la proliferazione, la migrazione, l'invasività e l'azione angiogenica. Somministrata con l'acqua da bere alla concentrazione dell'1% (massima concentrazione accettata in quanto a dosi maggiori l'acqua risulta troppo amara), ad animali da esperimento che presentano delle neoplasie spontanee (topi Swiss albini) ha determinato, in circa due settimane, la regressione della neoplasia che non si è più ripresentata per tutta la durata della vita nonostante al termine della sperimentazione gli animali trattati abbiano ripreso a bere l'acqua normale. L'oleuropeina pertanto non è solo un antiossidante non tossico ma anche un potente agente anti-tumorale con azione diretta sulle cellule neoplastiche portando un ulteriore contributo all'azione protettiva antineoplastica della Dieta Mediterranea ricca di olio d'oliva extravergine (49). Vi sono inoltre fondati motivi per ritenere che l'oleouropeina potrebbe rappresentare una nuova classe di composti anti neoplastici con azione anti angiogenica e di regressione sulle cellule neoplastiche.

Evoluzione delle conoscenze

Negli ultimi anni è emersa sempre più evidente l'importanza della presenza o meno nella dieta di alcuni nutrienti. Questo soprattutto nel lattante e nel bambino, età in cui una corretta alimentazione è indispensabile per il benessere e l'adeguata differenziazione morfologica e funzionale dei vari organi ed apparati.
Sono infatti emerse pesanti responsabilità a carico della nutrizione, in particolare nella vita fetale e nella prima-seconda infanzia, sui meccanismi di insorgenza di molte malattie cronico-degenerative tipiche dell'età adulta, quali aterosclerosi, ipertensione, obesità, diabete, osteoporosi, ecc. Un importante contributo in tale ambito è stato fornito dagli studi pionieristici dell'epidemiologo inglese David Bar-

ker il quale ha evidenziato una significativa correlazione tra basso peso alla nascita (meno di 2,5 Kg) ed elevata frequenza di accidenti vascolari (infarto miocardico, emorragia cerebrale) nei soggetti diventati adulti (59). Secondo Barker l'inadeguato apporto di nutrienti al feto, attraverso la placenta, non influisce solo sul peso del piccolo alla nascita, ma interferisce sullo sviluppo ottimale e sulla funzionalità futura dei suoi organi ed apparati.

Successivamente Alan Lucas, in base a varie indagini prospettiche a partire dall'alimentazione nel primo anno di vita, ha formulato la teoria del "trascinamento metabolico" o "programming" in base al quale uno stimolo o un carenza di natura nutrizionale, agente in un momento critico dello sviluppo dell'organismo, comporta effetti a distanza di tempo anche permanenti capaci di prevenire o favorire lo sviluppo di patologie cronico-degenerative dell'età adulta (60,61).

Un deficit nutrizionale quali-quantitativo quindi, soprattutto nella vita fetale e nella prima-seconda infanzia, per il sensibile e tumultuoso sviluppo dell'organismo, può condizionare non solo il ritmo di sviluppo di alcuni organi ma anche la loro funzionalità per tutta la vita successiva. Non solo il patrimonio cromosomico ma anche il regime dietetico del feto-bambino condizionerà il destino biologico e metabolico dell'adulto e la comparsa di malattie croniche-degenerative compromettendo la qualità della vita (17, 60,61). L'affermazione del noto filosofo tedesco Ludwig Feuerbach (1804-1872), che "i cibi si trasformano in sangue e il sangue in cuore e cervello: l'uomo è ciò che mangia (Man ist was man ist)" è pertanto, sotto l'aspetto ora riportato, sempre più attuale.

Da quanto fin qui esposto emerge chiaramente il ruolo nutraceutico dell'olio extravergine di oliva, ed in particolare i suoi componenti minori, in quanto dalle numerose indagini è emerso che migliorano le condizioni pro infiammatorie, lo stress ossidativi, la funzione endoteliale, il profilo delle lipotroteine sieriche, il metabolismo del glucosio, riducono la pressione arteriosa, e quindi il rischio di malattie cardiovascolari, e la frequenza dei tumori, in particolare quelli del colon, della prostata, del seno (43, 44, 49, 51, 53, 54,62-64). I componenti minori e gli acidi monoinsaturi dell'olio d'oliva, hanno dimostrato inoltre una azione preventiva contro l'invecchiamento, il declino delle capacità cognitive e la malattia di Alzheimer (65).

Un tale apporto dietetico si rileva pertanto di estrema importanza soprattutto nelle prime decadi della vita.

L'aterosclerosi, come molte altre malattie cronico-degenerative alla cui base vi è un processo infiammatorio cronico, viene oggi considerata una malattia multifattoriale a carico delle arterie, che comincia fin dai primi anni di vita, come conferma il riscontro di strie lipidiche, tipiche alterazioni aterosclerotiche iniziali, nell'aorta e nelle coronarie già in età pediatrica.

Queste sono determinate da una risposta infiammatoria particolarmente esagerata in alcuni individui con una predisposizione genetica ma è importante, se non indispensabile, anche l'azione concomitante di vari stimoli esogeni dannosi sulla parete arteriosa.

Tali stimoli rappresentati da stress, sedentarietà, obesità, fattori tossici ed infettivi sono importanti elementi predisponenti ma l'alimentazione, con la conseguente iperlipidemia, ipertensione, stress ossidativo e/o carenze nutrizionali, è l'elemento determinate in grado di "programmare" e condizionare per l'età adulta le risposte metaboliche del nostro organismo.

Un tempo alcuni consideravano l'eccesso di colesterolo del latte materno, responsabile dell'ipercolesterolemia nei lattanti che lo assumono, come un errore della natura. Attualmente si ritiene invece che l'assunzione di notevoli quantità di colesterolo, in tale epoca della vita, stimoli l'organismo a potenziare, a "programmare", adeguatamente il sistema dedicato al suo smaltimento per tutta la vita. Inoltre se il latte materno è ricco di colesterolo, non contiene prodotti ossidati del colesterolo (COPs) che sono i veri responsabili dei danni.

Il tipo di colesterolo non è però l'unico responsabile dell'aterosclerosi. Importanti sono anche i trigliceridi, le lipoproteine LDL, ed in generale tutti i grassi ossidati (LOPS) e i grassi trans reperibili nelle famose patatine fritte, in tutti i fritti conservati del commercio, negli alimenti dei fastfood, nelle uova in polvere usate per i dolci confezionati, nelle carni affumicate e in scatola ecc.

Le lipoproteine LDL e le lipoproteine ricche di trigliceridi (TGLs), in particolare se ossidate, sono dannose per le arterie perché, penetrate attraverso l'endotelio nello strato sottostante, vengono subito assunte dai macrofagi. Questi si possono trasformare in grosse cellule schiumose che accumulandosi danno origine alle strie lipidiche. La continua assunzione di lipoproteine da parte delle cellule schiumose determina la loro rottura che origina il processo infiammatorio, evento iniziale del-

l'aterosclerosi, con alterazione delle cellule dell'endotelio. Ne deriva la liberazione di mediatori gassosi, chimici e lipidici con restringimento fino all'occlusione del vaso interessato e la patologia clinica conclamata (37,66,67).

Considerazioni conclusive

I fattori genetici sono molto importanti nel condizionare lo stato di salute e quindi il destino dell'uomo ma la dieta ricca di adeguati nutrienti è certamente in grado di influire su una predisposizione genetica non favorevole e su fattori di rischio quali l'ipercolesterolemia, l'iperlipidemia, l'iperomocisteinemia, l'ipertensione, l'obesità, il diabete, ecc. permettendo ai più, buone condizioni di vita e prevenendo e/o ritardando l'insorgenza di molteplici patologie.
Quanto ora riportato per l'aterosclerosi vale per tutte le malattie cronico-degenerative alla base delle quali vi è quello che oramai viene chiamato il "killer del secolo": l'infiammazione cronica.
I molteplici composti minori dell'olio d'oliva quali i fenoli, la vitamina E (alfa-tocoferolo), i carotenoidi (beta-carotene) i retinoidi del gruppo A, lo squalene ecc. svolgono un'azione combinata antiossidante contro i famigerati radicali liberi e protettiva su vasi e tessuti.
L'attuale l'orientamento è però quello di attribuire le funzioni protettive non a specifici nutrienti o, nel caso dell'olio extravergine d'oliva, all'acido oleico o ai fenoli o alle vitamine o a qualche altro degli oltre 200 composti minori dell'olio d'oliva ma ad una loro azione combinata.
In tale ottica è stato anche visto e spiegato il famoso paradosso francese. Alcune popolazioni francesi infatti, pur assumendo salse, creme, paté cioè grassi saturi in quantità notevoli e responsabili della loro elevata colesterolemia, presentano una mortalità per infarto molto minore di simili popolazioni nordamericane con colesterolemia più bassa.
Questo è stato attribuito non solo al maggior consumo di vino rosso, che come è noto contiene resveratrolo, quercetina, acido ellagico, acido fenilico, epicatechina, provenienti dalla buccia dell'acino dell'uva, con spiccata azione antiossidante, ma anche alla contemporanea presenza nel sangue dei soggetti francesi, rispetto ai nord americani, di luteina ed altre sostanze derivate dagli ortaggi verdi, e di criptoxantina, derivata dagli agrumi, alimenti assunti abitudinariamente nelle zone dove è stata condotta l'indagine in Francia (29-50).
Il giusto equilibrio fra grassi saturi, insaturi e polinsaturi simili a quello dell'organismo umano, una adeguata quantità di acido oleico, in grado di ridurre il colesterolo LDL e di elevare quello HDL (con funzione protettiva), di acido linoleico ed acido alfa–linoleico in proporzioni ottimali fra loro, e la magica presenza e combinazione fra lipidi e "composti minori" per la loro azione antiossidante, antinfiammatoria, ed antineoplastica, fanno dell'olio extra vergine d'oliva il miglior nutraceutico naturale e e qualche suo composto sembra aprire notevoli prospettive anche in ambito antineoplastico (37,49,54, 58-60).

Bibliografia

1. Mazzini I.: Alimentazione e medicina nel mondo antico. Da: Storia dell'alimentazione. Edizioni Laterza 1997;191-200.
2. Mazzini I.: L'uso dell'olio d'oliva nella medicina del mondo antico. Med. Hist. J. 2000; 35:105-126.
3. Mazzini I.: La medicina dei Greci e dei Romani. Letteratura, lingua, scienza. Roma 1997; 13-117.
4. Montanari M. Sistemi alimentari e modelli di civiltà. In:Storia dell'alimentazione.Ed Laterza 1997;73-82.
5. 3- Remesal R.: La economia oleícola bética: nuevas formas de analisi. Archivo Espanol de Arquelogía` 1977; 50:87-142.
6. Montanari M., Alimentazione e cultura nel Medioevo. Roma -Bari 1988.
7. 16- Cortonesi A.: Fra autoconsumo e mercato: l'alimentazione rurale e urbana nel basso Medioevo
8. Sorcinelli P.: Alimentazione e salute. Da: Storia dell'alimentazione. Edizioni Laterza 1997; 632-42.
9. Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E.: Naturopathic treatment for ear pain in children. Pediatrics. 2003;111:574-9.
10. Olivi O, Forese S, Balli F, Venuta A, Bondavalli M. Terapia dietetica dell'enterite nei bambini (esperienza su 929 casi). Pediatr. Med. Chir. 1983;5:531-5.
11. Businco L. La dieta di Rezza e Cardi. Riv. Ital. Pediat. 1996; 22:246.
12. Livelli di Assunzione Raccomandata di Nutrienti (LARN). Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) 1996.
13. Carnovale E, Marletta L. Tabelle di composizione degli alimenti. Istituto Nazionale della Nutrizione Edra Editore 1997.
14. Agostoni C, Domellòf M. Infant Formulae: From ESPGAN Recommendations Towards ESPGHAN-coordinated Global Standards. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:580-83.
15. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, et al. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:584-99.
16. Caramia G, Frega N, Mozzon M, Ruffini E. L'alimentazione nel primo anno di vita: apporto lipidico corretto. Nota 1. Atti XV Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute - Ancona-

Portonovo. 1998; 59-65.
17. Caramia G, Cocchi M, Frega N. Recenti progressi in nutrizione. Progress In Nutrition 2000; 2: 25-40
18. Caramia G, Ruffini E. l'acido docosaesaenoico (DHA): aspetti fisiopatologici e prospettive terapeutiche. Atti XXII Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute - Ancona-Portonovo. 2005; 2-13.
19. Caramia G, Ruffini E, Frega N, Cocchi M.: I Lipidi nel latte materno. Nutrition To Day 1999;6: 16-19.
20. Caramia G, Frega N, Ruffini E, Cocchi M.: Dieta e Salute: importanza e affinità dei lipidi del latte materno e dell'olio d'oliva extra vergine. Il Pediatra 1999; 21:15-21.
21. Caramia G, Frega N, Ruffini E, Malavolta M. : Come i Nutrienti Condizionano il Benessere. Atti XIX° Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute - Ancona-Portonovo. 2002; pp. 48-70.
22. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Pérez-Ayala M, Martínez P, et al , Site-specific differences in the fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area: relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. Am J Clin Nutr 2001;74:585–91.
23. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1986;124:903-15.
24. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994;343:1454 –9.
25. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003;348:2599 –608.
26. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. JAMA 2004;292:1440– 6.
27. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. Arch Intern Med 2005;165:929– 35.
28. Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1917–27.
28. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality — olive oil and beyond. N Engl J Med 2003;348: 2595 –6.
29. Hargrove RL, Etherton TD, Pearson TA, Harrison EH, et al. Low fat and high monounsaturated fat diets decrease human low density lipoprotein oxidative susceptibility in vitro. J Nutr 2001; 131: 1758–63.
30. Christon RA. Mechanisms of action of dietary fatty acids in regulating the activation of vascular endothelial cells during atherogenesis. Nutr Rev 2003;61:272– 9.
31. Massaro M, Carluccio MA, De Caterina R. Direct vascular antiatherogenic effects of oleic acid: a clue to the cardioprotective effects of the Mediterranean diet. Cardiologia 1999;44:507-13.
32. Carluccio MA, Massaro M, Bonfrate C, Siculella L, et al. Oleic acid inhibits endothelial activation: direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the Mediterranean diet. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:220– 8.
33. Massaro M, Carluccio MA, Bonfrate C, Siculella L, et al. The double bond in unsaturated fatty acids is the necessary and sufficient requirement for the inhibition of expression of endothelial leukocyte adhesion molecules through interference with nuclear factor-kappaB activation. Lipids 1999;34 Supp: S213-4.
34. Toborek M, Lee YW, Garrido R, Kaiser S, et al. Unsaturated fatty acids selectively induce an inflammatory environment in human endothelial cells. Am J Clin Nutr 2002;75:119–25.
35. Massaro M, Carluccio MA, Paolicchi A, Bosetti F. Mechanisms for reduction of endothelial activation by oleate: inhibition of nuclear factor-kappaB through antioxidant effects. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002;67:175–81.
36. Duvall WL. Endothelial dysfunction and antioxidants. Mt Sinai J Med 2005;72:71 –80.
37. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, et al. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. Am J Clin Nutr 2004;80: 1012– 1018.
38. Truswell AS, Choudhury N. Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. Eur J Clin Nutr 1998;52: 312–5.
39. Ruiz-Gutierrez V, Perona JS, Pacheco YM, Muriana FJ, et al. Incorporation of dietary triacylglycerols from olive oil and high-oleic sunflower oil into VLDL triacylglycerols of hypertensive patients. Eur J Clin Nutr 1999;53:687– 93.
40. Abia R, Pacheco YM, Perona JS, Montero E, et al. The metabolic availability of dietary triacylglycerols from two high oleic oils during the postprandial period does not depend on the amount of oleic acid ingested by healthy men. J Nutr 2001;131:59– 65.
41. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis 2000;148:209– 14.
42. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: revolvins, docotrienes and neuroprotectins. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8: 115-21.
43. Perona JS, Cabello-Moruno R, Valentina Ruiz-Gutierrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. J Nutr Biochem. 2006 ;17:429-45.
44. Quilez J, Garcìa-Lorda P, Salas-Salvado J. Potential uses and benefits of phytosterols in diet: present situation and future directions. Clin Nutr 2003;22:343-51.
45. Moreno JJ. Effect of olive oil minor components on oxidative stress and arachidonic acid mobilization and metabolism by macrophages RAW 264.7. Free Radic Biol Med 2003;35:1073-81.
46. Azzi A, Gysin R, Kempna` P, Ricciarelli R, et al. Regulation of gene and protein expression by vitamin E. Free Radic Res 2002;36:30-6.
47. Leu YL, Kuo SM, Hwang TL, Chiu ST. The inhibition of superoxide anion generation by neutrophils from Viscum articulactum. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2004;52:858-60.
48. Hamdi HK, Castellon R. Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. Biochemical and Biophysical Research Communications 2005;334:769-78.
49. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic

properties of Mediterranean diet phytochemicals. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:622-9.
50. Visioli F, Caruso D, Grande S, Bosisio R, et al. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. Eur J Nutr 2005; 44:121-7.
51. Panizzi S, Oriente ML. Structure of the bitter glucoside Oleuropein, Gazz. Chim. Ital. 1960; 90: 1449–85.
52. Tuck KL, Hayball PJ. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. J Nutr Biochem 2002;13:636-44.
53. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. Nature. 2005;437:45-6.
54. Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. Atherosclerosis. 2006
55. Faine LA, Rodrigues HG, Galhardi CM, Ebaid GM, et al. Effects of olive oil and its minor constituents on serum lipids, oxidative stress, and energy metabolism in cardiac muscle. Can J Physiol Pharmacol. 2006;84:239-45.
56. Salvini S, Sera F, Caruso D, Giovannelli L, et al . Daily consumption of a high-phenol extra-virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women. Br J Nutr. 2006; 95:742-51.
57. Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutierrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. J Nutr Biochem. 2006;17:429-45.
58. Barker D. Fetal and infant origin of adult disease. The Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton. D.J.P.,B.M.J. London, 1992.
59. Lucas A. Early diet and later outcome in premature babies. Atti X Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute - Ancona-Portonovo. 1993; 44-51.
60. Lucas A.: Long-term programming effects of early nutrition: implications for the preterm infant. J Perinatol. 2005;25 Suppl 2:S2-6.
61. Owen RW, Haubner R, Wurtele G, Hull E, et al. Olives and olive oil in cancer prevention. Eur J Cancer Prev. 2004;13:319-26.
62. Turner R, Etienne N, Alonso MG, de Pascual-Teresa S, et al. Antioxidant and anti-atherogenic activities of olive oil phenolics. Int J Vitam Nutr Res. 2005;75:61-70.
63. Covas MI, de la Torre K, Farre-Albaladejo M, Kaikkonen J, et al. Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. Free Radic Biol Med. 2006;40:608-16.
64. Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. Eur J Clin Invest. 2005;35:421-4.
65. Roche HM, Gibney MJ. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. Am J Clin Nutr 2000;71:232S– 7S.
66. Hennig B, Toborek M. Nutrition and endothelial cell function: implications in atherosclerosis. Nutr Res 2001;21:279 –93.

La prevenzione degli incidenti in età pediatrica

F. Pastore

Pediatra di famiglia, Commissione antinfortunistica pediatrica SIMEUP, Martina Franca.

Negli ultimi anni è aumentato l'interesse da parte anche della classe medica e soprattutto pediatrica, per le problematiche riguardanti la prevenzione degli incidenti, l'antinfortunistica e la "sicurezza" in generale. Ciò è dovuto, in primo luogo, al netto miglioramento delle condizioni socio-economiche e alla migliorata assistenza pediatrica, garantita in modo capillare sul territorio nazionale dalla pediatria di famiglia: i programmi di educazione sanitaria, di prevenzione delle malattie infettive con le vaccinazioni, il netto miglioramento delle strutture preposte al follow-up del neonato, hanno ridotto drasticamente la mortalità infantile nella voce riguardante le malattie. Ciò invece non è accaduto per le morti accidentali che sono ormai la prima causa di morte in età pediatrica: incidenti che possono avvenire in casa, per strada, in palestra, a scuola, durante il gioco e lo sport e che nell'età da 0 a 5 anni (fascia di età esclusiva per la pediatria di famiglia) ha il triste primato della massima incidenza degli incidenti domestici.

Ecco perché negli ultimi anni si è cercato di intervenire in qualche modo per arginare questa lunga sequela di "morti bianche". È opinione comune che i bambini siano inesperti, curiosi, imprevedibili e che abbiano uno scarso senso del pericolo; pertanto, è dovere delle Istituzioni e delle Società Scientifiche cercare di assicurare un mondo più sicuro attorno a loro.

Chiunque si accosti a trattare la Prevenzione degli Incidenti, non può fare a meno di constatare che la Legislazione vigente, non mira alla sicurezza degli ambienti in cui vive o si potrebbe venire a trovare un bambino, come per la Sicurezza sul Lavoro (D.L. n.626/94 e n.242/96) o nei Cantieri (D.L. n.494/96). Anche la Legge n. 493 del 1999 "a tutela della salute nelle civili abitazioni" non soddisfa le aspettative di sicurezza domiciliare dei bambini in quanto poco o nulla viene imposto sulle modalità e sugli argomenti da trattare per una soddisfacente Prevenzione Antinfortunistica, caratterizzata dal "Sapere, saper fare e saper essere del Cittadino".

Da un'indagine multiscopo, condotta dall'ISTAT nel 1999 sugli "Aspetti della vita quotidiana", è risultato che in Italia si verificano 3.672.000 di incidenti domestici all'anno. E, dal Progetto Comunitario IPP-HLA del Ministero della Salute (Sistema Ehlass – Elaborazione dati anno 2000, resi pubblici nel 2003), è risultato che il maggior numero di incidenti avvengono in casa rispetto a quelli fuori casa, per strada e nello sport; e che la maggior incidenza in casa riguarda l'età da 0 a 5 anni.

Prima di parlare di Prevenzione degli Incidenti, è bene chiarire alcuni concetti. La Prevenzione degli Incidenti non può prescindere dal concetto di sicurezza. Per Sicurezza s'intendono tutte quelle misure atte a salvaguardare la salute di una persona, in tutti i suoi momenti di vita in ogni ambiente in cui si potrebbe venire a trovare. Per la fisiologica inesperienza, il bambino potrebbe subire, più facilmente di un adulto, ed in modo inversamente proporzionale rispetto all'età, un infortunio legato all'eventualità, altrimenti definito "Incidente". È pertanto opportuno che gli ambienti siano quanto più sicuri possibili.

Comunemente, gli Infortuni accidentali sono distinti in Incidenti stradali, domestici, sportivi, del tempo libero ecc. ma, per semplicità, si possono suddividere in due grandi categorie: **Incidenti Accidentali** e **Volontari**. Escludendo quelli volontari, in quanto di natura giuridica, quelli accidentali sono ulteriormente suddivisi in:

Prevedibili ed **Imprevedibili**.

Gli **Incidenti accidentali prevedibili** si ritengono essere causati:

Dai Comportamenti a rischio dei cittadini (per ignoranza, negligenza, superficialità).

Dai Fattori di Rischio che possono passivamente o attivamente provocare un Infortunio.

Dal non uso dei Fattori di Protezione.

Per il non sapere e non saper fare del cittadino, comunemente non in grado di prestare un Primo Soccorso adeguato in situazioni non critiche o nei casi critici come per l'o-

struzione delle vie aeree da corpo estraneo, o per un arresto cardiorespiratorio.
È proprio l'immediatezza dei soccorsi adeguati che salvaguardia maggiormente la vita e la qualità della vita stessa.
Gli **Incidenti accidentali imprevedibili** invece, sono quelli che, nonostante una buona progettualità e programmazione all'insegna dell'Educazione Sanitaria e Formazione nel sapere e nel saper fare, avvengono egualmente. Comunque, una volta conosciute le cause, anche quelli imprevedibili possono essere ritenuti prevedibili. Per tale motivo, le Istituzioni devono far applicare ogni misura di Sicurezza sia negli ambienti interni che all'aperto affinchè il bambino, pur informato del pericolo, non possa incorrere in infortuni con esiti invalidanti se non proprio mortali.
Le principali cause sono da addebitarsi a:
Leggi sull'Edilizia più consone.
Leggi sulla costruzione dei veicoli, sia per l'interno che per l'esterno.
Scarsi Fattori di Protezione passivi, previsti per Legge.
Scarsa informazione dei Cittadini sui numerosi Fattori di Protezione esistenti.
La Sicurezza degli ambienti la possiamo distinguere quindi, in:
Sicurezza all'interno o Internal Safety
Sicurezza all'aperto o Outdoor Safety

Dopo questa necessaria premessa che introduce la problematica degli incidenti e dell'antinfortunistica in generale, sorge spontanea la domanda: ma cosa possiamo fare in pratica?
Diversi sono stati negli ultimi anni i tentativi di porre l'attenzione di genitori, medici, insegnanti su questo problema. Molte iniziative sono state realizzate con la distribuzione di materiale cartaceo o anche audio-visivo educativo per sensibilizzare l'utenza al problema.
Nelle strategie preventive bisogna tener presente che l'educazione sanitaria è sicuramente l'optimum ma anche qui bisogna distinguere tra educazione sanitaria **attiva** e **passiva**.
Quella attiva, che prevede il coinvolgimento sia dei sanitari che del cittadino, è sicuramente da preferire: ecco perché qualsiasi progetto serio sulla Prevenzione degli incidenti, non può assolutamente prescindere dal ritenere che il Pediatra di Famiglia gioca un ruolo fondamentale, vista la peculiarità della sua attività.
Ciò tra l'altro è stato ben esplicitato nell'ultimo accordo nazionale per la pediatria di famiglia all'allegato L, "Progetto salute-infanzia" in cui si parla esplicitamente di prevenzione degli incidenti nelle sue varie sfaccettature da inserire nei bilanci di salute che costituiscono uno dei momenti più importanti dell'attività ambulatoriale del pediatra di famiglia.
La prevenzione può però iniziare già dalla dimissione del neonato dall'ospedale quando deve essere illustrato in modo chiaro il trasporto sicuro del bambino in auto. Sarà poi compito del pediatra di famiglia continuare quest'opera di educazione e formazione dei genitori nei vari bilanci di salute dove sarebbe anche opportuno ad esempio avere una situazione reale della sicurezza dell'abitazione con la compilazione di una scheda in cui vengono elencati i fattori di rischio e si ha la situazione reale dell'abitazione.
Tanto è stato fatto per la prevenzione degli incidenti stradali con campagne ad hoc per l'uso del casco, per l'uso dei dispositivi idonei al trasporto dei bambini in auto ma si può fare sempre meglio in quanto rimane questa la prima causa di morte nella fascia degli adolescenti.
Negli ultimi anni stanno invece aumentando gli incidenti sportivi: in un'analisi degli accessi per incidente al Pronto Soccorso Pediatrico dell'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste, relativa al periodo settembre 2001-febbraio 2002, gli incidenti sportivi rappresentavano, analogamente a quanto riscontrato in un'indagine effettuata nel 1987 nella stessa area, il 20 % di 2881 prestazioni eseguite per patologie traumatologiche. Essi risultavano con una frequenza inferiore rispetto agli incidenti domestici ma superiore a quelli che avvengono in strada e a scuola. Marchi e coll. hanno già mostrato nel 1987 che gli incidenti da sport presentano lesioni più gravi nel 23.9 % delle vittime e che questa evenienza è più frequente quando l'incidente coinvolge un bambino di età inferiore a 10 anni o mentre svolge un'attività sportiva di tipo non controllato. Un follow-up effettuato 10 anni dopo, su questa stessa casistica selezionata ossia sui bambini con lesioni più gravi rilevati nello studio 1987, ha permesso di evidenziare sequele permanenti nel 15% di essi. Confrontando il tipo di frattura con la sede, risultava che sequele erano presenti nel 50% delle fratture di anca, nel 43% di quelle del gomito, nel 33 % della caviglia o piede, 25% delle distorsioni di ginocchio e caviglia a fratture di gomito, ginocchio. Questi riscontri facevano concludere agli autori che il rischio di sequele permanenti nelle lesioni da sport è collegato alle caratteristiche funzionali ed anatomi-

che del bambino.
I bambini infatti sono più esposti agli incidenti e, in particolare, ai traumi da sport per una serie di motivi:
- Riflessi immaturi
- Incapacità a riconoscere e valutare i rischi
- Coordinazione motoria non ben sviluppata

Gli incidenti sportivi hanno peraltro un alto costo sanitario in quanto la scarsa conoscenza del problema non fa che aumentare le sequele e gli esiti: ecco perché è necessario impostare una campagna di prevenzione.
Ciò consiste nell'illustrare quali sono i fattori di protezione, necessari in alcuni sport come sci, ciclismo, baseball, football americano, volley, pattinaggio ma anche nel calcio: basta pensare ai parastinchi, il cui uso potrebbe ridurre in maniera drastica gli infortuni che colpiscono gli arti inferiori, statisticamente e per ovvii motivi i più colpiti.
Anche per lo sport sarebbe opportuno verificare quanto e come il bambino che fa sport è a conoscenza dei rischi connessi con l'attività sportiva nel momento in cui viene svolta in ambienti non idonei e sicuri e senza l'uso dei dispositivi di protezione, con un questionario in cui il tipo di educazione sanitaria diventa "attivo" per il coinvolgimento in prima persona del bambino stesso.
Da quanto su esposto, appare chiaro che tanto si può e si deve fare per la prevenzione degli incidenti in età pediatrica: ecco perché la SIP ha pensato di far partire negli ultimi mesi in collaborazione con la SIMEUP e la Commissione antinfortunistica pediatrica della SIMEUP, un ambizioso progetto dal titolo "Incidenti: se li conosci li eviti" che vedrà coinvolti 1500 pediatri in tutta Italia. E' un progetto serio che si pone come obiettivo il coinvolgimento attivo sia dei pediatri che dei genitori, ai quali saranno anche date nozioni sul comportamento da tenere in caso di trauma cranico.
Anche un solo caso di morte accidentale o di lesione permanente, causato da negligenza o superficialità o addirittura ignoranza sulle comuni norme di sicurezza, fornisce sufficienti motivazioni per insistere a divulgare la cultura dell'Antinfortunistica multidisciplinare.

Bibliografia

1. Mark D. Widome, MD, M.P.H., Pediatric Injury Prevention for the Practitioner, Current Problems in Pediatrics n.4, 1991, pag,246 e seg., Centro Scientifico Editore – Torino
2. Alfredo Vitale, "Schema Living: Supporto alle Strategie di Prevenzione degli Infortuni Pediatrici". Atti del XIX Congresso Internazionale "Bambino: Progetto Salute 2002", Urbino 23-25 maggio 2002, pag.375-377.
3. Alfredo Vitale, "Progetto O.N.I.P.: Osservatorio Nazionale Infortuni Pediatrici". Atti del 9° Congresso Nazionale del Gr. di St. di Medicina d'Urgenza Pediatrica, Milano 20-22/06/2002.
4. Alfredo Vitale e Vito A. Caiulo, "Modelli Applicativi di Strategie Preventive: risultati e prospettive". Atti del XIX Congresso Internazionale "Bambino: Progetto Salute 2002", Urbino 23-25 maggio 2002, pag.305-309.
5. Accordo Aziendale AUSL BR/1 – FIMP Brindisi, Il Medico Pediatra (Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri), Vol.9, n.1, Febbraio 2000, Pacini Editore Medicina.
6. Alfredo Vitale, Francesco Pastore: " La sicurezza per l'età evolutiva: strumenti concettuali per la strategia preventiva degli infortuni e modelli operativi". Pediatria d'urgenza, anno 10, n° 21, 2003, pag. 10-13
7. Francesco Pastore: " Il bambino e lo sport sicuro". Atti della "Giornata nazionale per la sicurezza dei bambini", Martina Franca 25 ottobre 2003, in press.
8. Francesco Pastore: " Prevenzione degli infortuni pediatrici nello sport". Atti del 1° Congresso nazionale SIMEUP, Roma dicembre 2003, in press.
9. Alberto Giulio Marchi, S. Renier, G. Messi, G. Gazzola. "Lo sport, il bambino e gli incidenti. Nota I- Epidemiologia generale". Minerva Pediatr 1988; 40: 151-155
10. Gianni Messi, AG Marchi, G. Gazzola, S. Renier. "Lo sport, il bambino e gli incidenti. Nota II- I fattori di rischio". Minerva Pediatr 1988; 40 : 157-162
11. Alberto Giulio Marchi, G. Messi, G. Gazzola. "Sequelae in childhood sports. Which role for paediatricians?" Arch Dis Child 1999; 81 : 324-328
12. Francesco Pastore, Alfredo Vitale, Antonio Masetti, Gianni Messi: "Prevenzione degli infortuni pediatrici nello sport". Edit Symposia, , n° 1, 2005, pag. 67-76
13. Francesco Pastore, Gianni Messi: "Emergenze nello sport". Quaderni di pediatria, Vol. 4- N° 1- 2005, 61° Congresso nazionale della Società Italiana di pediatria, pag. 190-1
14. Alfredo Vitale, Francesco Pastore: " La sicurezza per l'età evolutiva: strumenti concettuali per le strategie preventive degli infortuni e modelli operativi". Pediatria d'urgenza, anno 10, n° 21, I 2003, pag.10-13. Abstract book della "Prima giornata nazionale emergenza ed urgenza pediatrica", Catanzaro, 28-30 marzo 2003.
15. Francesco Pastore, Pietro Ferrara: "Avviamento allo sport" pag. 55-66, cap. 3, Vol. 2 dell'opera "Di fronte al bambino con…segni e sintomi principali in Pediatria" di Pietro Ferrara e Giuseppe Saggese- Comunicazione & Progetti Editrice- 2005
16. www.sip.it
17. www.chicco.com
18. www.simeup.it

Abstracts e Comunicazioni

Il dotto arterioso pervio nel neonato pretermine: "timing" della chiusura farmacologica

A Alfarano[1], MP Calabrò[2], FL De Luca[2], E Gitto[1], L Bruno[1], S Russo[2], F Panetta[2], I Barberi[1]

[1]*Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche.*
[2]*UOC di Patologia e TIN. UOS di Cardiologia Pediatrica.*
Università di Messina

Numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento farmacologico della Pervietà del Dotto di Botallo (PDA), con Indometacina o con Ibuprofene, ha significativamente contribuito a migliorare l'outcome respiratorio dei neonati pretermine. I primi trial, condotti per mettere a confronto le due possibili strategie di trattamento precoce e tardivo, hanno focalizzato l'attenzione sul decorso più favorevole dei pazienti sottoposti a regime precoce; tuttavia, con l'evoluzione della "care" perinatale, il vantaggio della profilassi precoce della PDA è divenuto gradualmente meno chiaro. In considerazione del notevole miglioramento delle tecniche di assistenza neonatali nelle UTIN, il presente studio è stato condotto per valutare l'utilità e confrontare l'efficacia e gli effetti collaterali del trattamento precoce e tardivo con Ibuprofene, mediante un trial clinico, prospettico, randomizzato.

Sono stati arruolati 57 neonati, ricoverati presso l'U.O.C di Patologia e Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico di Messina, i quali presentavano i seguenti criteri di inclusione: 1) età gestazionale (E.G.) ≤ 32 settimane; 2) Distress respiratorio tale da richiedere ventilazione meccanica; 3) evidenza ecocardiografica di PDA (figura); 4) Età postatale < 24 ore. Sono stati esclusi i neonati con: malformazioni congenite, infezioni connatali gravi, emorragia intraventricolare, diatesi emorragica, piastrinopenia, oliguria, creatininemia > 1.6 mg/dl, iperbilirubinemia che richiedesse exanguinotrasfusione. I neonati arruolati sono stati randomizzati in 3 gruppi: Gruppo A (19 pts) "Therapy free", non trattati (tuttavia qualora si fosse evidenziato un dotto emodinamicamente significativo in 3a giornata, si sarebbe tentato un "rescue treatment"); Gruppo B (19 pts) "Early treatment", trattati entro le prime 24 ore con una prima dose di Ibuprofene (10mg/kg e.v.) seguita da 2 dosi (5 mg/kg e.v.) rispettivamente a distanza di 24 e 48 ore dalla prima; Gruppo C (19 pts) "Late treatment", trattati con Ibuprofene alla stessa dose del gruppo B, iniziando dalla 3a giornata di vita, solo in presenza di dotto ancora pervio.

La tabella riporta il numero e la percentuale di pazienti nei quali il dotto era chiuso in 3a e 6a giornata di vita. Un paziente del gruppo A è deceduto in 2a giornata per grave insufficienza respiratoria, mentre il dotto era ancora pervio; un altro dello stesso gruppo presentava ancora in 6a giornata un dotto pervio, ma emodinamicamente irrilevante. Anche un paziente del gruppo B è deceduto per grave insufficienza multiorgano in 2a giornata, quando il dotto era ancora pervio. In un paziente del gruppo C si è resa necessaria la legatura chirurgica del dotto.

Riassumendo, la chiusura del dotto arterioso in 3a giornata si è registrata in 27/37 (73%) pazienti non trattati ed in 15/18 (83%) pazienti sottoposti a profilassi precoce. Confrontando poi il Gruppo A ("Therapy free") con i gruppi B + C ("Early + Late treatment") il dotto

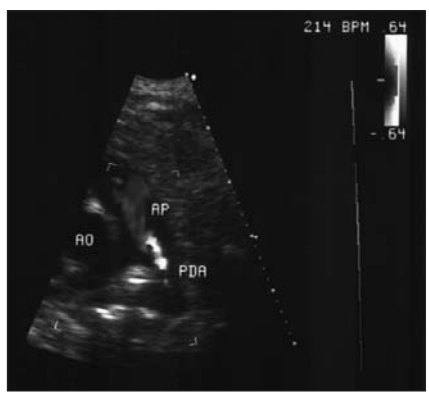


Figura 1

Tabella 1 -

	Chiusura in 3a g	Chiusura in 6a g
Gruppo A	12 (63%)	5 (26%)
Gruppo B	15 (79%)	3 (16%)
Gruppo C	15 (79%)	3 (16%)

era chiuso in 6a giornata in 17/18 (94%) del gruppo A e in 36/37 (97%) dei due gruppi trattati (p= 0.841). Dall'analisi dei risultati ottenuti si ritiene che non sia necessario trattare precocemente i neonati pretermine con PDA, in accordo con i dati della letteratura (1). L'orientamento terapeutico più corretto dovrebbe essere volto all'identificazione precoce di quei parametri ecocardiografici che possano aiutare il neonatologo a riconoscere tempestivamente (entro le prime 24 ore) e trattare preventivamente soltanto i dotti "a rischio", che potrebbero diventare emodinamicamente significativi (2).

Bibliografia

1. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006.
2. M El Hajjar, G Vaksmann, T Rakza, et al. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2005.

Epoca di introduzione del glutine e frequenza di celiachia: studio prospettico multicentrico nei familiari di pazienti celiaci

F. Aniballi[1], S. Gatti[1], L. Saturni[2], E. Fabiani[1], C. Catassi[1]

[1]*Istituto di Scienze Materno-Infantili, Università Politecnica delle Marche.*
[2]*CIESS c/o Istituto di Biochimica, Università Politecnica delle Marche*

Background

L'intolleranza al glutine rappresenta una delle patologie croniche più frequenti in assoluto, con una prevalenza intorno allo 0,5-1% nei paesi europei, che si sviluppa, in soggetti geneticamente predisposti, in seguito all'introduzione del glutine. Attualmente è ben noto il ruolo di alcuni alleli del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA DQ2 e DQ8(1)) nel conferire una predisposizione ad ammalare di celiachia, tuttavia è ancora poco chiaro il peso che fattori nutrizionali svolgono nel determinismo della malattia, quali l'età di introduzione del glutine con la dieta, la durata dell'allattamento materno e la quantità di glutine consumata. In particolare la letteratura scientifica non è unanime su quale sia il momento ideale di introduzione del glutine, che viene in Europa collocato intorno al sesto mese, condotta non supportata da alcun dato certo.

Obiettivi

Lo studio si propone di appurare, in un gruppo di lattanti, familiari di primo grado di pazienti celiaci (nei quali la frequenza di celiachia si aggira intorno al 10%(2), se e in che modo l'epoca di introduzione del glutine influenza il rischio di sviluppare la malattia celiaca.

Disegno

Si tratta di uno studio multicentrico, prospettico e controllato. Nello studio sono stati finora arruolati 466 bambini, familiari di primo grado di soggetti celiaci, provenienti da tutto il territorio nazionale ed assegnati in maniera randomizzata ad uno dei due seguenti gruppi: 1)gruppo A: bambini ai quali vengono somministrati prodotti contenenti glutine a partire dall'età di 4 mesi; 2)gruppo B: bambini che seguono una dieta priva di glutine fino all'età di un anno. Prima dei 4 mesi entrambi i gruppi ricevono un'alimentazione esclusivamente lattea e dopo i 12 mesi l'alimentazione per entrambi prevede cereali contenenti glutine. L'aderenza alla dieta viene verificata telefonicamente, almeno ogni 2 mesi. All'età di 15 mesi tutti i soggetti sono sottoposti alla ricerca degli aplotipi di predisposizione alla celiachia (HLA DQ2 e DQ8) e al dosaggio dei markers sierologici di celiachia (AGA IgG ed IgA, tTG IgA) e delle immunoglobuline sieriche. Tali dosaggi vengono ripetuti a 24, 36 mesi e possibilmente al compimento del 5° anno di vita.

Risultati preliminari

Nello studio, finora, sono stati arruolati in totale 466 bambini, 215 dei quali sono stati assegnati al gruppo A, 206 al gruppo B e 44 devono essere ancora assegnati. Solamente 298 bambini hanno raggiunto i 15 mesi di vita e sono stati pertanto sottoposti alla ricerca dei marcatori sierologici di malattia celiaca ed alla tipizzazione HLA.

Conclusioni

Al momento attuale stiamo elaborando i risultati delle analisi finora effettuate dai Centri di Riferimento. Il termine ultimo per l'arruolamento è previsto per giugno 2007.

Bibliografia

1. Sollid LM, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ ·/, heterodimer. J Exp Med 1989; 169: 345-50.
2. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001;120:636-51.

Basso indice di massa corporea pregravidico materno e successivo allattamento al seno

G. Banderali, I. Giulini Neri, V. Carmine,
G. Radaelli[1], C. Agostoni, M. Giovannini

[1]*Clinica Pediatrica e Unità di Statistica Medica1, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, Italia.*

Introduzione e scopo dello studio

La relazione tra sottopeso materno e allattamento al seno è stata scarsamente analizzata. Lo scopo di questo lavoro è di esaminare la relazione tra indice di massa (IMC, peso in Kg/altezza2 in m) pregravidico materno basso e successivo allattamento al seno rispetto a IMC normale.

Metodi

Questo studio prospettico osservazionale ha considerato 1272 coppie madre-bambino tra i nati presso l'Ospedale San Paolo di Milano. Sono stati esclusi i neonati di peso inferiore a 2500 g e/o di età gestazionale inferiore a 37 settimane, e le donne sovrappeso o obese (IMC >26 kg/m2). L'IMC pregravidico è stato calcolato secondo peso relativo al periodo pregravidico riportato dalle donne e altezza misurata presso l'ospedale. Si definisce sottopeso una donna con IMC< 19.8 kg/m2. Le donne sono state intervistate telefonicamente sulla pratica di allattamento durante i 12 mesi di vita del bambino. L'allattamento è classificato secondo le categorie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Risultati

Il tasso di partecipazione è stato del 100% all'inizio dello studio, del 88.9% dopo 12 mesi. Un totale di 410 (32.4%) donne erano sottopeso. Il tasso di inizio dell'allattamento è risultato del 97%. Risultano associati ad un basso IMC: alto grado di istruzione vs basso grado (odds ratio [OR]=1.41), primiparità (OR=1.35), e minor peso alla nascita del neonato (≤ vs. > 4000 g, OR=1.89). Risulta inversamente associato il taglio cesareo (OR=0.74). Ad un'analisi multivariata non sono state evidenziate differenze statisticamente significative per il tasso d'inizio né per la durata di allattamento al seno (differenza media aggiustata, 95% intervallo di confidenza [95%CI], 0.4 [-0.1; 0.9] mesi) tra donne sottopeso o di peso normale. Non si sono rilevate differenze neanche per quanto riguarda i tassi di allattamento al seno esclusivo (0.1 [-0.1; 0.3] mesi).

Conclusioni

Il sottopeso rispetto al peso normale in madri di neonati sani e a termine non sembra aumentare il rischio di non iniziare ad allattare al seno o di allattare per una durata inferiore di tempo.

Incidenza dell'obesità e abitudini alimentari in una popolazione scolastica della provincia di Siena

S. Berni, M. Falesi, M. Lullo, M. Strambi

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione, Università degli Studi di Siena

Introduzione

Secondo l'OMS l'obesità costituisce uno dei problemi di salute più visibile, tuttavia ancora trascurato che il pediatra si trova ad affrontare nella sua pratica clinica.
Secondo dati recenti sembra che il 30% dei bambini in età scolare sia soprappeso e che l'obesità interessi circa il 5% di questi soggetti.
Il fenomeno, denunciato a gran voce dai più autorevoli nutrizionisti è il risultato di un bilancio energetico positivo protratto nel tempo, ovvero l'introduzione di più calorie di quante se ne consumino.

Obiettivo

Con il nostro lavoro ci proponiamo di indagare l'incidenza dell'obesità in una popolazione di bambini in età scolare della provincia di Siena in relazione al tipo di allattamento ed abitudini alimentari.

Materiali e metodi

Abbiamo somministrato ad un campione di 550 bambini di età compresa fra 3 e 11 anni che frequentavano la scuola materna o elementare, un questionario anonimo il cui nucleo fondamentale è dedicato alle abitudini alimentari.

Risultati

Circa il 30% dei bambini analizzati è soprappeso e circa il 6% obeso; i bambini allattati al seno sono circa il 59%, quelli allattati artificialmente circa il 24%, quelli con alimentazione mista il 18%.
I bambini allattati artificialmente presentano una maggiore incidenza di soprappeso e obesità e questo problema predilige i maschi rispetto alle femmine.
La fascia di età maggiormente colpita dal soprappeso è tra i 9 e i 10 anni mentre quella colpita dall'obesità riguarda i bambini tra i 5 e i 6 anni.
Il 75% pratica un'alimentazione completa e bilanciata ma abbondante rispetto al dispendio energetico, il rimanente 25% si nutre scorrettamente.

Conclusioni

Da un calcolo approssimativo delle Kcal giornaliere fatto su un campione di 12 bambini abbiamo visto che soprattutto coloro che presentano un eccesso di peso tendono a sottostimare ciò che mangiano.
Dall'analisi dei nostri dati si rileva che è necessaria una modifica comportamentale delle abitudini alimentari che insieme ad una prescrizione dietetica mirata, in base ai fabbisogni nutrizionali è garanzia di risultato.
D'altro canto il questionario autogestito non sembra il mezzo di indagine migliore per conoscere le abitudini alimentari della popolazione sovrappeso in quanto i dati che si ottengono non si sono dimostrati attendibili a causa delle resistenze dei familiari ad accettare il problema.
Questa considerazione ci porta a ritenere che gli interventi di prevenzione vadano programmati e messi in opera a prescindere dai risultati ottenuti con il questionario autogestito.

Bibliografia

1. Tzotzas T, Krassas GE. Prevalence and trends of obesity in children and adult of south Europe. Pediatr Endocrinol Rev 2004; 3 : 448-454
2. Maffeis C, Consolaro A Cavarzere P, Chini L, Banzato C, Grezzini A, Silvagni D, Salzano G, De Luca F, Tato L. Prevalence of overweight and obesity in 2 to 6 years old Italien children. Obesity 2006; 14 : 765-769.
3. Papadimitriou A, Counadi D Costantinidou, Xepapadaki P, Nicolaidou P. Prevalence of obesity in elementary schoolchildren living in northeast attica Greece. Obesity 2006; 14 : 1113-1117.

Adolescenza e disturbi del comportamento alimentare nella provincia di Siena

S. Berni, M. Falesi, A. Piazzai, M. Strambi

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione, Università degli Studi di Siena

Introduzione

L'aumentata diffusione dei disturbi del comportamento alimentare in particolare nella popolazione femminile giovanissima e adolescenziale, ha assunto, negli ultimi anni nei paesi industrializzati, un rilievo significativo. I più recenti studi epidemiologici condotti in Italia evidenziano una incidenza dell'anoressia nervosa del 2% e della bulimia nervosa del 4.6%, in soggetti di sesso femminile di età compresa tra i 18 e i 25 anni. Le forme subcliniche presentano una prevalenza del 4,7% contro uno 0.6% del disturbo da alimentazione incontrollata .
L'OMS afferma che le patologie di tipo anoressico e bulimico rappresentano la seconda causa di morte tra gli adolescenti di sesso femminile, dopo gli incidenti stradali,
tuttavia studi scientifici dimostrano che se la diagnosi di tali disturbi è precoce e il trattamento intensivo e completo le pazienti hanno buona probabilità di recupero.

Obiettivo

Con il nostro lavoro ci proponiamo di delineare il profilo clinico e il comportamento alimentare dei pazienti giunti all'osservazione presso l'ambulatorio di Pediatria Preventiva dell'ospedale di Siena tra il settembre 2003 e il settembre 2006.

Materiali e metodi

Abbiamo analizzato il profilo clinico di tutti i pazienti giunti per consulenza dietetica presso il nostro ambulatorio nel periodo compreso tra il settembre 2003 e il settembre 2005.

Risultati

Delle 61 consulenze effettuate, 32 interne (12 ricoveri e 20 day hospital), e 29 esterne, il 42% sono stati per soprappeso, 23% per soprappeso e irregolarità mestruali, 13% per cattiva alimentazione, 8% irregolarità mestruali, 5% obesità e il 3% per sottopeso e amenorrea, sottopeso, scarso accrescimento.

Conclusioni

L'analisi dei nostri dati mette in evidenza che nell'arco dei due anni presi in considerazione il nostro ambulatorio ha avuto 61 casi di disturbi borderline dell'alimentazione, di questi il 42% per soprappeso e il 5% per obesità
Risulta evidente come pur in una casistica molto limitata la maggior parte delle richieste di consulenza dietistica siano dovute a eccesso ponderale.
Da questa considerazione ci appare essenziale che tutte quelle strutture regionali che si occupano di "adolescenza" mettano in atto strategie comuni al fine di ridurre la portata di un fenomeno che si sta affermando in modo sempre più prepotente anche nella nostra zona.

Bibliografia

1. Cizzolaro M. Anoressie e Bulimie. Troppo o troppo poco un'epidemia dei nostri tempi. Il Mulino 2004
2. Bollettino ufficiale della Regione Toscana. Linee di indirizzo per la realizzazione di una rete integrata di servizi per la prevenzione e la cura dei disturbi del comportamento alimentare nella regione Toscana Deliberazione 18 aprile 2006 N 279.
3. Ravaldi C. La prevenzione dei disturbi alimentari. 2006 http//www.psico-terapia.it

Sicurezza ed efficacia del Synagis in tre stagioni consecutive

S. Berni, M. Falesi, M. Strambi

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione, Università degli Studi di Siena

Introduzione

Il VRS è il più importante patogeno respiratorio virale della prima infanzia e rappresenta una delle principali cause di ricoveri ospedalieri per bronchiolite (60-90%) e polmonite (25-50%) in età pediatrica.
Dal 2000 la profilassi passiva con Palivizumab (Synagis) rappresenta l'unico sistema per la prevenzione di gravi infezioni da VRS delle basse vie respiratorie in pazienti pediatrici ad alto rischio di malattia da VRS.

Obiettivo

Con il nostro lavoro ci proponiamo di mostrare l'efficacia del programma di profilassi, effettuato nell'arco di tre stagioni epidemiche, valutando la percentuale di ricoveri effettuati nelle Unità Operative di Pediatria Preventiva e Neonatologia tra i pazienti sottoposti a profilassi.

Materiali e metodi

Abbiamo sottoposto a profilassi con Synagis, secondo le raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia, un totale di 105 bambini ad alto rischio.
Di questi: 4 con broncodisplasia, 2 cardiopatici, 99 con età gestazionale inferiore a 32 settimane ed età inferiore ad un anno all'inizio della stagione epidemica.

Risultati

L'analisi dei nostri dati mostra che tra i pazienti sottoposti a profilassi durante tutta la durata delle tre stagioni epidemiche solo 15 sono stati ricoverati per patologia respiratoria (bronchite ostruttiva 11, broncopolmonite 4); di questi un solo bambino è risultato positivo al VRS, tuttavia
non aveva seguito con continuità il programma di profilassi.

Conclusioni

Un unico ricovero effettuato per infezione da VRS, nell'arco di tre stagioni epidemiche, tra i pazienti sottoposti a profilassi con Synagis seguendo le linee guida della SIN è un risultato che conferma certamente l'efficacia del trattamento nel prevenire l'infezione da VRS.
Dal nostro lavoro appare anche evidente la necessità che la profilassi venga effettuata con estrema meticolosità e continuità affinché possa avere l'effetto sperato

Bibliografia

1. Lazaro Y, De Mercado P, Figueras Aloy J, Domenech Martinez E, Echaniz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Wood Ma, Fitch Warner K. The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks in Spain. An Pediatr (Barc). 2006; 65 : 316-324
2. Wills S, Simpson Jh, Coutts J. Cost minimisation of RSV prevention with palivizumab. Arch Dis Child. 2006; 91: 717.

Incidenza dell'infezione da VRS nella prima infanzia in provincia di Siena: studio osservatorio 2003-2006

S. Berni, M. Falesi, M. Strambi

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione, Università degli Studi di Siena

Introduzione

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è la causa più comune di infezione delle vie respiratorie nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Particolarmente a rischio sono i nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale, cardiopatici e pazienti affetti da patologie polmonari di base.

Obiettivo

Con il nostro studio ci proponiamo di raccogliere dati epidemiologici sulla prevalenza dell'infezione da VRS nei bambini ricoverati, per problemi respiratori, presso l'Unità Operativa di Pediatria Preventiva e Neonatologia durante 3 stagioni epidemiche (2003-2006).

Materiali e metodi

Il nostro studio si è svolto nel periodo compreso tra il 1 ottobre 2003 e il 31 agosto 2006 La popolazione è rappresentata da tutti i pazienti ricoverati presso la nostra Unità Operativa per patologia respiratoria.

Risultati

Dei 2108 pazienti ricoverati presso la UO di Pediatria Preventiva e Neonatologia 1400 (66,4%) sono stati ospedalizzati per patologie respiratorie;di questi 49 (3,5%) sono risultati positivi al VRS. L'andamento mensile dell'infezione da VRS ha mostrato un andamento progressivo durante la stagione epidemica passando dallo 0% nel mese di ottobre al picco del 30,6% nel mese di febbraio per discendere al 14,3% nel mese di aprile.

Discussione e conclusioni

I risultati preliminari del nostro studio confermano la considerevole incidenza dell'infezione da VRS anche nella nostra provincia con un picco nel mese si febbraio.

Bibliografia

1. Medici MC, Arcangeletti MC, Rossi GA, Lanari M, Merolla R, Paparatti UD, Chezzi C, Osservatorio VRS Study Group. Four year incidence of respiratory syncytial virus infection in infants and young children referred to emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy: the "Osservatorio VRS" Study (2000-2004). New Microbiol. 2006; 29: 35-43.
2. Rossi GA, Medici MC, Merolla R; Osservatorio VRS Study Group. Incidence of respiratory syncytial virus positivity in young Italian children referred to the emergency departments for lower respiratory tract infection over two consecutive epidemic seasons. Infection. 2005; 33: 18-24

L'importanza di monitorare la pressione arteriosa nei pazienti pediatrici: un caso di stenosi dell'arteria renale

V. Biffi, M. Bove, Maria C. Vigone, E. Sabbioni, V. Finizio, A. Rigamonti, G. Russo

U.O. Pediatria-Neonatologia, Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

La prevalenza e l'incidenza dell'ipertensione arteriosa nei bambini e negli adolescenti è in costante crescita; ciò è dovuto in parte all'aumento della prevalenza dell'obesità nell'infanzia ed in parte alla maggiore attenzione rivolta a questa patologia. Tuttavia, la maggior parte dei casi di ipertensione arteriosa nell'infanzia, soprattutto nei preadolescenti, è riconducibile a forme secondarie, che vanno sempre considerate nell'iter diagnostico.

Riportiamo il caso di un ragazzo di 11 anni e 10/12 giunto alla nostra osservazione per la comparsa di astenia da alcuni giorni, cefalea frontale dalla mattina stessa, associate a riscontro di pressioni arteriose sisto-diastoliche elevate in più rilevazioni. L'anamnesi era positiva per episodi di epistassi, da circa un anno, per cui si era già recato in Pronto Soccorso. In passato il ragazzo aveva sempre goduto di buona salute, con accrescimento staturo-ponderale regolare.

In Pronto Soccorso l'obiettività generale, gli esami ematochimici generali, la valutazione cardiologica, neurologica e la TC encefalo sono risultati nella norma ad eccezione di valori di pressione arteriosa costantemente elevati. Il monitoraggio pressorio delle 24 ore ha riscontrato un quadro di grave ipertensione arteriosa: PA sistolica maggiore di 140 mmHg (con un picco massimo di 200 mmHg) in più dell'85% dei valori pressori sistolici misurati e PA diastolica superiore a 90 mmHg in più del 95% dei valori pressori diastolici misurati. (con un picco di 150 mmHg). È stata, pertanto, intrapresa terapia antiipertensiva con Amlodipina per os associata, in caso di puntata ipertensiva, a Nifedipina sublinguale e Clonidina per via endovenosa, senza ottenere però un soddisfacente controllo dei valori pressori.

Nel sospetto di una forma di ipertensione secondaria, sono stati effettuati i seguenti accertamenti:

- Studio delle funzionalità tiroidea: nella norma
- dosaggio delle catecolamine urinarie: nella norma
- dosaggio di renina e aldosterone: valori francamente elevati sia in clino che in ortostatismo (renina 31,8-32 ng/ml/h, aldosterone 1354-1539 pg/ml) compatibili con un quadro di iperaldosteronismo secondario
- ecografia addominale: riscontro di ipoplasia renale destra

Sulla base del riscontro ecografico, è stato effettuato studio angio RM che ha evidenziato all'origine dell'arteria renale destra una stenosi serrata estesa per circa 1 cm, con riduzione di calibro dell'80-90% .

Il paziente è stato sottoposto ad Angioplastica Percutanea Transluminare (PTA), con buona risoluzione della stenosi; al controllo ecocolordoppler è stato documentato un dimezzamento del picco di flusso ed un'adeguata rivascolarizzazione del parenchima renale.

Nei giorni successivi si è assistito ad una risoluzione della sintomatologia ed ad una graduale riduzione dei valori pressori , con raggiungimento dei valori normali per l'età. Il paziente, dopo un breve periodo di osservazione, è stato dimesso in buone condizioni generali, senza alcuna terapia antiipertensiva, con l'indicazione a proseguire il monitoraggio pressorio a domicilio. A due mesi dalla PTA i valori pressori si sono mantenuti nella norma per l'età del paziente.

In conclusione, la pressione arteriosa , anche in ambito pediatrico, è un parametro indispensabile per la valutazione complessiva di tutti i pazienti: un'anamnesi attenta ed un esame obiettivo completi sono ancora nel 2000 degli strumenti validi per prevenire situazioni a rischio per i nostri piccoli pazienti.

Bibliografia

1. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents Am Fam Physician 2006; 73: 1558-68
2. Mitsnefes MM. Hypertension in children and adolescents Pediatr Clin North Am 2006; 53:493-512
3. Konig K, Gellermann J. Treatment of severe renal artery stenosis by percutaneous transluminal renal angioplasty and stent implantation: review of the pediatric experience: two cases Pediatr Nephrol 2006; 21: 663-71
4. Ardissino G, Bianchetti M. Raccomandazioni sull'ipertensione arteriosa in età pediatrica: il Progetto CHIld Ital J Heart Suppl 2004; 5: 398-412

Crisi epilettica: può essere un problema infettivo

M. Bove, V. Biffi, S. Di Candia, P. Sogno Valin,
M. Ferrario, G. Weber

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza,
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

La neurocisticercosi è causata dall'infezione della forma larvale di Taenia solium, e rappresenta la più comune infezione parassitaria del sistema nervoso centrale. Si tratta di un parassita diffuso in America centrale e meridionale, India, Corea e Cina, oltre che in alcune aree dell'Africa. In queste zone circa il 20-25% dei casi di epilessia sono dovuti a cisticercosi. Sempre più frequentemente giungono alla nostra osservazione pazienti provenienti da Paesi extraeuropei, in cui questo patogeno è endemico.

Riportiamo il caso di un ragazzo di 16 anni e 2 mesi, vissuto in Perù fino all'età di 6 anni, recatosi recentemente nel Paese di origine. Giungeva alla nostra osservazione in seguito ad episodio critico in apiressia, caratterizzato da tremori generalizzati, retroversione dei bulbi oculari, scialorrea con perdita di coscienza della durata di qualche minuto, seguito da ipertono generalizzato e fase post-critica della durata di circa 20 minuti.

L'obiettività neurologica dopo risoluzione del quadro risultava nella norma così come gli esami ematochimici generali. La TC encefalo evidenziava la presenza di una piccola ipodensità focale cortico-sulcale parietale destra; l'EEG basale mostrava anomalie focali lente a sede parietale destra.

La RMN encefalo successivamente eseguita ha documentato in sede parietale destra lesione tondeggiante di circa 6 mm associata ad edema parenchimale perilesionale in prima ipotesi di natura infettivo-parassitaria.

In attesa di una diagnosi eziologica è stata intrapresa terapia anticomiziale di copertura con clobazam al dosaggio di 20 mg/die.

Nel sospetto di neurocisticercosi è stata effettuata la ricerca di anticorpi specifici per Taenia solium con tecnica di immunoblotting su siero e liquido cefalorachidiano, risultata positiva, con presenza di bande specifiche. Altri patogeni potenzialmente responsabili del quadro clinico e strumentale presentato dal paziente (Echinococco, Trichinella spiralis, Toxoplasma, Cytomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis) sono stati esclusi dalla negatività delle indagini sierologiche specifiche.

La presenza di altre localizzazioni cistiche è stata esclusa mediante l'esecuzione di radiografia del torace, ecografia addominale, ecocardiogramma, radiografia dei femori ed ecografia oculare.

In considerazione del quadro indicativo per neurocisticercosi è stata intrapresa terapia con albendazolo al dosaggio di 15 mg/kg/die per 4 settimane cui è stata associato desametasone dal giorno precedente e per i due giorni successivi all'inizio della terapia antielmintica con lo scopo di ridurre la risposta infiammatoria provocata dalla degenerazione delle cisti.

La terapia con albendazolo è stata ben tollerata ma ha richiesto controlli settimanali della crasi ematica, della funzionalità epatica e renale; è stata inoltre programmata una RMN encefalo di controllo a distanza di circa un mese e mezzo dall'inizio della terapia per valutarne l'efficacia.

La prevenzione dell'infezione da T. solium si basa sulle norme igieniche di base, sull'adeguata cottura delle carni di maiale oltre che sul tempestivo trattamento dei soggetti portatori all'interno di un nucleo familiare.

Bibliografia

1. Carpio A, Escobar A, Hauser WA: Cysticercosis and epilepsy: A critial review. Epilepsia 1998; 39: 1025-40.
2. Garcia HH, Del Brutto OH: Tenia Solium cysticercosis. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 97-119
3. Singhi P, Ray M, Singhi S, et al: Clinical spectrum of 500 children with neurocysticercosis and response to albendazole therapy. J Child Neurol 2000; 15: 207-13
4. Riley T, White AC Jr: Management of neurocysticercosis. CNS Drugs. 2003; 17 :577-91
5. Del Brutto OH: Neurocysticercosis. Semin Neurol. 2005;25:243-51
6. Dua T, Aneja S: Neurocysticercosis: management issues. Indian Pediatr. 2006; 43:227-35.

The implementation of an universal newborn hearing screening in Piacenza province: the first year of experience

C. Cicero[2], B. Benenati[2], A. Murri[1], D. Cuda[3], G. Pigozzi[3], E. De Micheli[3], G. Biasucci[2]

[1]*U.O. Otorinolaringoiatria, Ospedale G.da Saliceto, Piacenza*
[2]*U.O. Pediatria, Ospedale G. da Saliceto, Piacenza*
[3]*U.O.Cure Primarie-Pediatria di Comunità, Ambulatorio di Audiologia Infantile, Piacenza*

Since October 2004 a newborn hearing screening programme has been implemented in Piacenza province. The programme is based on otoacustic emission (TEOAE). Well babies and also those in the neonatal intensive care unit are tested before discharge from the hospital. Infants, born in hospital of other province, but resident in Piacenza province, are called in the audiological center 1 month after the birth.

Methods

Our protocol consists of three stages: in the first two stages newborns are tested with transient click-evoked emission (TEOAE), in the third one with conventional auditory brainstem responses (ABR). Newborns at audiological risk, also passed to the screening, have one year of follow-up. Our purpose is to identify hearing impairment before 3th month of age; and infants with confirmed hearing loss have to receive intervention before 6th month of age. In the first year 2780 babies were born and we tested 2590 of these (95%).

Results

During the first year of the project we have identified hearing impairment in 6 newborns (5 from the no-risk and 1 at risk population) with a prevalence of 0,23%: 4 of these were monolateral profound hearing loss and 2 were bilateral congenital profound hearing loss.

Conclusion

The implementation of newborn hearing screening is useful for early diagnosis of hearing impairment. Our effort has that to test all newborns, who are resident in Piacenza province. The effectiveness of the programme has increased as a function of the months, with a decrease in the referral rate.

Valutazione di associazione tra consumo di latte, pressione arteriosa e massa corporea in bambini in età scolare

A. Donatiello[1], R. Liguori[2], L. Molfetta, S. Lama[3], D. Di Mauro[4]

[1]Pediatra Famiglia ASL AV1;
[2]Dirigente ASL CE/1;
[3]Dip. Pediatria Univ. Federico II Napoli;
[4]Università Foggia.

Nell'ambito del progetto ARCA, uno screening dell'obesità infantile realizzato nella Provincia di Avellino in collaborazione con le AASSLL locali e finanziato dall'Assessorato all'Agricoltura della Regione Campania, abbiamo valutato l'associazione tra Pressione Arteriosa (PA), Massa Corporea (IMC) e frequenza di consumo di latte in un significativo campione di bambini in età scolare (5-11 anni).

Di tutti i bambini arruolati allo studio sono stati misurati i principali indici antropometrici (P, A, P/A)e la PA secondo procedure standardizzate. I genitori dei partecipanti hanno compilato un questionario di inchiesta sullo stile di vita e le abitudini alimentari (1-year food frequency).

Sono stati valutati 3624 bambini (M=1795; F=1829; età=8.8±1.5 anni; IMC=19.4±4.0 kg/m2; PA=97/60±14/9 mmHg) con esclusione di quelli per qualsiasi motivo o con dataset incompleto (n=280). Il consumo di latte è stato considerato secondo la frequenza di assunzione come scarso (n=469; 0-1 volta/sett.), moderato (n=650; 2-6 volte/sett.) o quotidiano (n=2505; >6/sett.).

I risultati ottenuti sono indicati nella seguente tabella.

In conclusione, in questo campione di bambini in età scolare un ridotto consumo di latte risulta associato a valori più elevati di IMC, circonferenza vita e pressione arteriosa sistolica, indipendentemente da possibili fattori confondenti.

I risultati di questo studio possono avere implicazioni nella prevenzione precoce dell'ipertensione e dell'obesità.

Tabella 1

	Frequenza di consumo di latte			P
	Scarso	**Moderato**	**Quotidiano**	
IMC (kg/m2)*	20.2±0.2	19.8±0.1	19.1±0.1	0.0001
C. vita (cm)*	67.8±0.4	66.6±0.4	65.3±0.2	0.0001
PA sistolica (mmHg)**	99.0±0.5	97.5±0.5	96.8±0.2	0.003
PA diastolica (mmHg)**	61.7±0.4	60.8±0.3	60.6±0.2	0.06

*Media±E.S.; * Corretto per età e sesso: ** Corretto per età, sesso e IMC*

Spazio giovani: esperienza di un servizio e di un centro di ascolto per adolescenti

M. Fattibene

Az.U.S.L. BAT/1 – Barletta-Andria-Trani

L'Az.USL BAT/1 da anni ha sviluppato una rete di servizi per gli adolescenti:

1) il Consultorio Familiare, che comprende i servizi di psicologia clinica, di ostetricia e ginecologia, di pediatria, di assistenza sociale, di medicina dell'adolescenza (Spazio Giovani, che promuove numerosi progetti di educazione alla salute in collaborazione con altri dipartimenti sanitari e con la scuola quali alimentazione, stili di vita sani, affettività e sessualità,prevenzione all'abuso);
2) la Neuropsichiatria infantile, con il centro ascolto nuove droghe (gestito dal Ser.T.), il servizio di psicologia clinica (gestito dal SIM), il servizio di riabilitazione.

E' ormai acclarato che l'adolescente trova difficoltà a rivolgersi al proprio medico per comunicare disagi relativi al corpo che cambia ed al proprio mondo relazionale.

La possibilità di stabilire un rapporto significativo è legata all'acquisizione di tecniche di counselling centrate sull'accoglienza, la valorizzazione ed il rapporto empatico con l'adolescente, la sua famiglia e il suo mondo.

L'esperienza di uno sportello per i ragazzi di questa fascia di età mostra la necessità e l'efficacia clinico-relazionale di spazi dedicati all'area adolescenziale.

Lo Spazio Giovani e l'Ambulatorio di Medicina dell'Adolescenza è stato attivato nell'Azienda sanitaria di Andria nel novembre 1998 ed inserito nel Consultorio Familiare "S. Weil" di Andria (diretto dalla Dott.Ssa M. Milano), affiancando ed integrandosi con i servizi già operanti di Psicologia clinica, Assistenza sociale, Ginecologia e Pediatria. L'attività ambulatoriale e di ascolto, rivolta ad adolescenti di età compresa tra gli 11 e i 21 anni, prevede un'apertura settimanale di sei ore pomeridiane, con visite su appuntamento. Viene altresi' reso disponibile un numero telefonico di accesso 24 ore su 24.

Questo servizio rappresenta in Puglia il primo esempio di integrazione di un medico adolescentologo all'interno della struttura operativa di un Consultorio familiare.

Analizzando i dati di accesso a disposizione abbiamo cercato di dare una risposta alle seguenti domande:

- che tipo di adolescente accede all'ambulatorio;
- come arriva l'adolescente allo spazio giovani;
- quali problematiche vengono presentate;
- quali percorsi terapeutici vengono attivati;
- quali sono le criticità di questo servizio.

Nel periodo novembre 1998 – settembre 2006 gli adolescenti pervenuti al servizio sono stati 5436,

di cui il 24% di sesso maschile e il 74% di sesso femminile, dato in controtendenza rispetto ad altre casistiche di servizi per l'adolescenza che lamentano una scarsa presenza maschile (media del 6,6%). In questo numero di accessi non rientrano le migliaia di adolescenti incontrati all'interno del territorio della ASL BAT/1 nelle scuole di ogni ordine e grado, nei centri famiglia, nei centri di aggregazione e i tanti genitori che hanno frequentato i corsi e le iniziative loro destinate.

L'età media degli adolescenti afferenti allo Spazio Giovani è di 15aa e 7m con un accesso che quindi si situa prevalentemente nella fascia inferiore dell'età target del servizio.

In alcuni casi (11%) i ragazzi sono stati accompagnati dai genitori (97% dalla madre); spesso si sono rivolti a piccoli gruppi, per sostenersi.

I canali di invio sono stati prevalentemente legati alla pubblicità del servizio effettuata nelle scuole, nei centri di aggregazione, nel presidio ospedaliero di Andria, ma soprattutto tramite il TAM – TAM operato tra amici, genitori e insegnanti.

Il 66% degli accessi ha riguardato l'area somatica, mentre il restante 34% ha avuto attinenza con disturbi legati ad una connotazione psicosociale.

Considerazioni

L'atteggiamento professionale, espresso con cordialità e calore umano, ha incoraggiato l'adolescente a sentirsi una persona autonoma, con diritto alla privacy e alla deci-

sionalità sul proprio corpo e sulle proprie scelte di vita, in grado di intrattenere rapporti adulti e capace di affidarsi ad un professionista senza sentirsi infantilizzato.
La domanda spesso è stata caratterizzata come una richiesta non strutturata, relativa ad un disagio generico riguardante la crescita, il proprio corpo e i compiti evolutivi, con sensazioni e fenomeni che l'adolescente non riusciva a definire e controllare.
La fase della consulenza ha consentito di superare l'iniziale incertezza e di giungere ad una definizione concordata del problema e dei possibili percorsi successivi.
Gli adolescenti rapidamente decidono se il loro interlocutore è affidabile e degno di comunicazioni importanti e sincere riguardanti il, proprio corpo ed i propri pensieri.
L'atteggiamento non giudicante, cordiale, interessato all'ascolto più che alla certezza delle risposte, ha incoraggiato i ragazzi e le ragazze ad aprirsi al dialogo, aiutando il professionista a risolvere l'impasse tra intrusività e lontananza.
Il medico adolescentologo, adulto significativo e autorevole, ha pertanto la possibilità di incoraggiare l'adolescente a guardare al proprio corpo che cambia, alla propria persona, alla propria vita con interesse, cogliendone gli aspetti più positivi e più utili per la crescita.

Bibliografia

1. Iaia M. e al. "Curarsi dell'adolescente" 2003 SEE FIRENZE; Mazzini F: e al. "Educational program to support adolescent wellbeing" The Ital. J. of Pediatrics, feb, 2003, vol.29 n°1: 22-24,
1. Dolto F. "Adolescenza" 1990 Mondadori Milano; Brera G.R. "Counselling e metodo clinico nell'adolescente"1997 Milano; Tamburini G. "Supporto alla funzione genitoriale e promozione alla salute in età evolutiva"ACP 2001,vol.8 n°2:30-32

Esperienza in provincia di Caserta su urgenze ed emergenze ambulatoriali

S. Lama[3], L. Molfetta[1], G. Galzerano[1], D. Stabile[1], P. Tambaro[1], P. Freda[1], G. Del Giudice[1], R. Liguori[2].

[1]Pediatri di Famiglia ASL Caserta2;
[2]Dirigente ASL Caserta 1;
[3]Dipartimento di Pediatria - Università degli Studi Federico II Napoli

La Pediatria di Famiglia (PdF) non ha, come compito istituzionale, il carico dell'assistenza nelle situazioni d'urgenza ed emergenza. E' comunque uso che, almeno limitatamente alle emergenze minori, spesso sia tenuta ad intervenire.

Abbiamo, nella nostra Provincia di Caserta, voluto valutare l'incidenza delle problematiche assistenziali in urgenza-emergenza sull'attività professionale del PdF, il loro impatto emotivo sulle famiglie, la preparazione del medico al ruolo.

A tal fine è stato chiesto ad un rappresentativo campione di PdF (n=12) di registrare, per un periodo di 12 mesi (Gennaio-Dicembre 2005), il n. di prestazioni di tal tipo occorso nell'espletamento della propria attività. In ciascuna di tali prestazioni occorreva anche rilevare la differenza tra la condizione di "urgenza" sec. il giudizio della famiglia richiedente l'intervento in condizioni di "stress emotivo" e l'effettiva necessità dello stesso a giudizio del PdF.

Dai dati raccolti è emerso che l'incidenza della patologia a carattere d'urgenza e/o emergenza è stata, sec. le richieste dei genitori, elevata: 7% delle visite ambulatoriali e 25% delle domiciliari; sec. il giudizio del PdF il n. degli interventi "in affanno" era assolutamente trascurabile: 1,2% delle visite ambulatoriali e 4,9% delle domiciliari. In < 10% dei casi le "urgenze" sono state seguite da richiesta di ricovero ospedaliero. Nei pochissimi casi di "vere urgenze indifferibili", ossia necessitante di immediata terapia per la stabilizzazione del paziente, tutti i PdF hanno dichiarato di essersi trovati in grosse difficoltà ambientali e professionali.

Da questa esperienza risulta che: 1. vi è una scarsa cultura sanitaria nelle famiglie, incapaci di distinguere, in generale, le vere dalle false urgenze; 2. frequentemente si assiste ad un non idoneo utilizzo dei servizi territoriali competenti; 3. questi non sono stati quasi mai utilizzati nelle osservazioni da noi registrate; 4. è molto sentita l'esigenza, da parte dei PdF, di formazione specifica all'assistenza in condizioni di urgenza ed emergenza.

Assistenza domiciliare alle neomamme: una possibile limitazione all'uso improprio dell'ospedale.

Lama S[2], Molfetta L[3], Galzerano G[3], Tartaglione M, Liguori R[1], Di Mauro G[3].

[1]*U.O. di Pediatria e Nido. P.O. di Marcianise – A.S.L. CE/1.*
[2]*Dipartimento di Pediatria - Università Federico II - Napoli*
[3]*Pediatri di famiglia ASL Caserta 2*

La riduzione degli organici, la crescente richiesta di salute da parte dei pazienti, i costi
di gestione della sanità sempre più elevati, stanno mettendo a dura prova la sopravvivenza stessa del nostro SSN. Un aspetto particolare è dato da tutte quelle misure che occorre mettere in atto, nei confronti dell'unità madre-figlio, nei periodi immediatamente successivi alla dimissione del neonato dal punto nascita. Uno degli aspetti più evidenti è dato dalla mancanza di fiducia in sé stesse delle neomamme per il qual motivo diviene sempre più pressante la richiesta di interventi "medici" nei confronti di ipotetiche patologie a carico del nuovo nato.

Nel corso dell'anno 2003, nel P.O. di Marcianise dell'ASL CE/1, sono stati effettuati 680 parti di neonati sani. Tali neonati sono stati dimessi dall'U.O. di Neonatologia nei tempi di legge ed in apparenti buone condizioni di salute.

E' comune l'uso che di ogni neonato si preveda un controllo clinico a distanza di 7-8 giorni dalla dimissione.

Dei 680 neonati, ne sono tornati a controllo, nel corso dell'anno, solo 442 (65%).

E' stato notato, dai registri di Pronto Soccorso che, nei 30 giorni successivi alla nascita, 114 neonati (16,7%) sono stati rivisitati in "urgenza". Le patologie più frequentemente riscontrate in queste prestazioni di Pronto Soccorso sono state: ittero, disturbi respiratori, disturbi gastrointestinali, difficoltà di alimentazione, insufficiente accrescimento, ritardata caduta del moncone ombelicale.

Hanno necessitato di ricovero in reparto di patologia Neonatale n. 25 pazienti (3,7%), per i seguenti problemi: ittero patologico (n=14), distress respiratorio (3), diarrea grave(3), febbre (2), altro (3).

Sulla base di precedenti simili esperienze, nel corso dell'anno 2004, abbiamo incaricato, su base volontaria, alcune delle nostre vigilatrici di prodursi in attività d'intervento programmato domiciliare per i nuovi nati del comprensorio delle AASSLL CE/1 e CE/2.

Le collaboratrici hanno visitato dalle 5 alle 8 famiglie al giorno di neonati dimessi dal nostro punto nascita sostenendole nelle più frequenti pratiche della puericultura di base (modalità dell'allattamento, cura del cordone ombelicale, abbigliamento del neonato, bagnetto, protezione dalle irritazioni cutanee, etc.).

Abbiamo quindi valutato i dati del 2004 nel medesimo modo dell'anno precedente.

In tale periodo dal nostro punto-nascita sono stati dimessi 729 neonati; alla visita medica di controllo sono stati rivisti n.472 neonati (65%). E' stata osservata una notevole riduzione nelle visite "urgenti"; solo 51 neonati (7%) sono ritornati di Pronto Soccorso nei 30 giorni successivi alla nascita. Di questi si è reso necessario il ricovero ospedaliero in 15 casi (2%) per i seguenti problemi: Ittero (7), distress (2), diarrea (2), febbre (1), altro (3).

Il risultato raggiunto, di per sé, appare già significativo ma alcune valutazioni di ordine economico ci sembrano di notevole interesse pratico.

Un giorno di ricovero in Patologia Neonatale ha un costo quantizzabile in circa ? 400,00; una prestazione medica specialistica di Pronto Soccorso ha un suo valore approssimativo di ? 20,00.

L'utilizzo di un assistente sanitario a tempo pieno, comprensivo di rimborsi spesa per trasferta e benzina, presenta un costo medio mensile di circa ? 1.500.

Il nostro sistema di collaborazione domiciliare alle neomamme appare avere determinato un risparmio di:

- n. 12 ricoveri in Patologia Neonatale (x 6 giorni ciascuno in media) per un totale di 72 giornate di ricovero (pari ad un valore economico di ? 28.800,00);
- n. 70 visite specialistiche di Pronto Soccorso (pari ad ? 1.400,00).

Quindi, si è determinato un risparmio di ? 30.200,00 sulle spese ospedaliere a fronte di un aggravio della

spesa territoriale (stipendio assistente sanitario) di circa? 18.000,00. Il vantaggio netto dell'operazione appare, quindi, di circa il 35% (? 10.800,00).

I dati osservati orientano fortemente per un'utilità del sistema operativo. Saranno certamente necessari una ridefinizione nel lungo termine, un confronto obiettivo con differenti realtà territoriali, una rivalutazione dei costi attivi come di quelli passivi.

Segnalazione di un caso di sindrome papulo-purpurea a guanto ed a calza da Parvovirus B19.

A. Manzi[1], M. Saldutti[1], A. Battista[2], G. Tarro[2], R. Liguori[3], L. Molfetta, S. Lama[4].

[1]*Divisione di Pediatria Osp. "S. Maria delle Grazie" A.S.L Na/2 (Pozzuoli);*
[2]*Servizio di Virologia A.O. "D. Cotugno" – Napoli;*
[3]*UOC Pediatria ASL CE/1;*
[4]*Dip. Pediatria Univ. Federico II Napoli.*

Introduzione

La sindrome Papulo-Purpurea a Guanto ed a Calza (PPGSS) risulta di un esantema maculo-purpureo specificamente limitato alle mani ed ai piedi con netta demarcazione dell'eruzione a livello di polsi e caviglie. Segnalati a tutt'oggi circa 25 casi al mondo, di cui meno di un terzo relativi all'età infantile. L'associazione più caratteristica è risultata, da un punto di vista eziologico, quella con il Parvovirus B19, piccolo virus a DNA, osservata in 9 casi, di cui 5 in pazienti sotto i 14 anni di vita.
Tale virus non è mai stato sinora identificato, nel nostro paese, come agente responsabile di PPGSS in età pediatrica.

Caso clinico

A.M., femmina, 10 anni e 8 mesi, giunge alla nostra osservazione per insorgenza di edema ad entrambi i piedi accompagnato da sensazione di lieve astenia; successiva comparsa di edemi anche alle mani e fioritura di esantema maculo-papuloso al volto ed agli arti superiori ed inferiori.
All'ingresso la piccola presentava un caratteristico esantema limitato alle mani ed ai piedi, nettamente delimitato dalla cute sana circostante a livello di polsi e caviglie, con aspetto purpurico micropetecchiale non modificabile dalla digitopressione.
L'esame clinico risultava, per il resto, assolutamente negativo. Degli esami di laboratorio fornivano valori patologici: Velocità di Eritrosedimentazione (40 mm/1h), neutrofilia relativa (76,3%), modica eosinofilia (5,5%), aumento delle IgM plasmatiche (347 mg/dl). Con metodica di immunofluorescenza indiretta si sono evidenziate IgM specifiche anti Parvovirus B19 significativamente positive.
La paziente ha presentato spontanea remissione della sintomatologia cutanea e sistemica in un periodo di tempo di circa 6 giorni. Ai successivi controlli ambulatoriali si è osservato il progressivo rientro nella normalità dei pochi indici bioumorali alterati e l'evidente viraggio degli anticorpi specifici anti Parvovirus B19, dalla componente IgM a quella IgG, dopo circa 3 settimane.

Discussione

Il Parvovirus B19, implicato in numerose condizioni patologiche a diversa importanza diagnostica e prognostica (V malattia, sindrome emofagocitica, porpora trombocitopenica, neutropenia cronica, crisi aplastica, etc.), determina un'infezione a breve incubazione (circa 10 giorni) che viene contratta per contagio interumano, per via aerea, riconoscendo il virus come unico ospite l'essere umano.
Il legame del virus al Globoside P (una proteina di membrana recettore specifico) determina una degenerazione idropica delle membrane basali endoteliali con caratteristico "stravaso" di globuli rossi nel tessuto interstiziale in assenza di segni, istopatologicamente evidenziabili, di vasculite franca.
Le caratteristiche semeiologiche della sindrome non permettono in generale sensibili errori di diagnosi quanto piuttosto di sottostima.
La nostra osservazione, oltre all'evidente interesse della segnalazione clinica del primo caso pediatrico italiano, vuole essere un invito alla presa in valutazione della sindrome PPGSS dinanzi a quadri di esantemi purpureo-petecchiali.

Confronto tra due formulazioni terapeutiche nel trattamento della pubertà precoce centrale

T. Mastropietro, G.Russo, G.Chiumello

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute, Istituto Scientifico H San Raffaele, Milano, Italia

Introduzione

Gli analoghi del GnRH sono il farmaco di prima scelta nella terapia della pubertà precoce centrale. Il trattamento della patologia ha lo scopo di ritardare la progressione dello sviluppo puberale risolvendo le due problematiche principali legate alla pubertà precoce centrale: la bassa statura finale e le alterazioni comportamentali e psicologiche conseguenti ad uno sviluppo sessuale anticipato.
Le formulazioni depot degli analoghi del GnRH, che permettono un costante rilascio del peptide nell'arco di diverse settimane successivamente ad iniezione i.m. o s.c., hanno migliorato la compliance nel trattamento dei giovani pazienti, ottenendo risultati complessivamente più efficaci rispetto alle precedenti formulazioni sottocutanee o spray nasali a somministrazioni plurime quotidiane.
Le dosi consigliate nella preparazione depot mensile degli analoghi del GnRH nella terapia della pubertà precoce centrale variano tra 3.75 mg e 15 mg con somministrazione ogni 28 giorni.
Da pochi anni è in commercio la formulazione trimestrale del farmaco la cui efficacia è stata dimostrata per il trattamento di patologie ormono-dipendenti. Tale formulazione sembra però trovare utilità anche nella terapia della pubertà precoce centrale: l'uso del farmaco trimestrale a lento rilascio, con un minor numero di somministrazioni, può aumentare la compliance e l'accettabilità della terapia. Sono tuttavia disponibili pochi studi che valutino l'efficacia della formulazione trimestrale negli analoghi del GnRH nella terapia della pubertà precoce centrale in confronto alla comprovata efficacia delle formulazioni mensili.

Scopo

Valutare l'efficacia del trattamento con GnRH analogo 11.25 mg somministrato ogni 84 giorni, confrontandolo con l'efficacia della formulazione mensile 3,75 mg. In particolare si è valutato se durante i due trattamenti esistesse un sovrapponibile rallentamento dello sviluppo puberale con analoga inibizione dei livelli ormonali (picco di LH, estradiolo, testosterone) e delle dimensioni ecografiche dei genitali.
Inoltre si è studiato lo schema terapeutico più adeguato per intraprendere il trattamento con GnRH analogo, valutando l'opportunità di somministrare da subito la terapia in formulazione trimestrale, piuttosto che ottenere inizialmente l'inibizione con la più sperimentata formulazione mensile e, successivamente, passare alla somministrazione ogni tre mesi.

Metodi

Lo studio è stato effettuato su due diversi gruppi di pazienti diagnosticati affetti da pubertà precoce centrale:
- primo gruppo (12 femmine, 2 maschi) trattati per almeno sei mesi con GnRH analogo mensile, in adeguata inibizione farmacologica, passati poi alla formulazione trimestrale e quindi rivalutati dopo un trattamento di sei mesi
- secondo gruppo (20 femmine, 1 maschio) in terapia con analogo trimestrale da sei mesi, confrontati con una popolazione di controllo (sovrapponibile per parametri clinici, ormonali ed ecografici alla diagnosi) in trattamento da sei mesi con formulazione mensile.

I dati auxologici e ponderali sono stati valutati secondo grafici per peso, altezza e BMI per l'Italia centro settentrionale ed espressi in SDS (Cacciari et al.)
Le misurazioni ormonali sono state eseguite con test immunologici per la determinazione in vitro nel siero e nel plasma, con utilizzo dell'ImmunoAssay in ElettroChemiLuminescenza "ECLIA" , Roche.
La valutazione dell'aumento delle gonadotropine mediante test dinamico per identificare la massima secrezione ormonale, è stata eseguita tramite LHRH test con somministrazione in bolo unico da 100 Ìg e.v. e dosaggio di LH ed FSH ai tempi 0', 30' e 60'.
Le misurazioni ecografiche sono state effettuate da un unico ecografista esperto; il coefficiente di variazione intraoperatore (CV=(SD/media) x

100) è risultato, per la valutazione uterina di 3.02, e di 2.74 per le misurazioni delle ovaie.
La valutazione statistica dei dati è stata interpretata mediante analisi della varianza per misure ripetute (ANOVA) e t-test per dati appaiati.

Risultati

È emersa una sostanziale sovrapponibilità tra l'efficacia delle due formulazioni utilizzate; in tutti i gruppi analizzati i valori medi di LH dopo test da stimolo sono risultati compatibili con un livello pre-puberale, indicativo di un'efficace inibizione e di una buona soppressione gonadotropa ipofisaria. Nelle bambine i livelli basali di estradiolo avevano valori medi indicativi di buon controllo ormonale, sovrapponibili sia durante la terapia mensile sia in quella trimestrale in entrambi i gruppi. Nei maschi, sebbene l'esiguo numero di pazienti non permetta di trarre conclusioni definitive, l'inibizione del testosterone è parsa sovrapponibile con entrambe le formulazioni nei due gruppi.
Nella valutazione ecografica delle dimensioni dei genitali interni si è evidenziata un'adeguata regressione del volume ovarico, uterino e della lunghezza dell'utero, con valori sostanzialmente sovrapponibili sia nel gruppo dei pazienti che avevano iniziato la terapia con la formulazione trimestrale, sia nei bambini che avevano intrapreso il trattamento con la formulazione mensile (gruppo 2). I soggetti che hanno utilizzato la terapia trimestrale dopo un'iniziale inibizione ottenuta con la formulazione mensile (gruppo 1), hanno mantenuto dimensioni ecografiche di utero e ovaie sovrapponibili, senza differenze statisticamente significative.
La valutazione dei parametri clinici di sviluppo puberale ha evidenziato una regressione di tali parametri, più evidente dopo il passaggio alla somministrazione di GnRH analogo trimestrale, nel primo gruppo esaminato. L'evoluzione clinica dei segni di sviluppo sessuale dei casi e dei controlli del secondo gruppo è risultata quasi sovrapponibile sia durante la terapia mensile sia in quella trimestrale.

Conclusioni

Nei pazienti affetti da pubertà precoce centrale in terapia con GnRH analogo che passano dalla formulazione mensile a quella trimestrale, si mantiene una soppressione della secrezione delle gonadotropine, una riduzione delle dimensioni degli organi genitali e un controllo dei parametri clinici di sviluppo puberale, evidenziando una sostanziale sovrapponibilità dell'efficacia delle due diverse formulazioni farmacologiche. Analogamente, i pazienti che hanno iniziato direttamente il trattamento con terapia trimestrale presentano, per gli stessi parametri, differenze non significative con il gruppo di controllo.
I dati confermano quindi l'efficacia della terapia con GnRH analogo trimestrale nel trattamento della pubertà precoce centrale. Inoltre, dalla valutazione dei due diversi gruppi di pazienti, è emersa una paragonabile efficacia di entrambi gli schemi terapeutici da noi intrapresi.

Bibliografia:

1. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(5): 1862-7.
2. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22(3): 277-83.
3. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Dammacco F, De Luca F, Chiarelli F, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20 y). Eur J Clin Nutr 2002; 56(2): 171-80.
4. Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuprorelin 3-month depot (11.25 mg). J Clin Endocrinol Metab 2002;87(9):4111-6.
5. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54(3): 289-94.
6. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res 2002; 57 Suppl 2: 2-14.
7. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB, Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(10): 4711-6.
8. Papathanasiou A, Hadjiathanasiou C. Precocious puberty. Pediatr Endocrinol Rev 2006;3 Suppl 1:182-7.
9. Snajderova M, Zemkova D, Teslik L, Pechova M, Vetesnikova-Koubova R, Mlcochova H, et al. [Hormonal suppression and sexual development in children with central precocious puberty in the first treatment cycle 12 weeks after injection of triptoreline 11.25 mg (Diphereline S. R. 11.25 mg): a pilot study]. Ceska Gynekol 2005;70(2):107-13.
10. Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S, Shotelersuk V. A cost-benefit of gnRH stimulation test in diagnosis of central precocious puberty (CPP). J Med Assoc Thai 2000; 83(9): 1105-11.

Maturità intestinale nei lattanti

V. L. Miniello, A. Laneve, S. Starziuso,R. Francavilla, C. Franco

Università degli studi di Bari
Dipartimento di Biomedicina dell'età evolutiva
I Clinica Pediatrica

Obiettivo dello studio

Valutare il tempo di maturazione della barriera intestinale mediante test di determinazione della permeabilità intestinale in due gruppi di lattanti

Pazienti e metodi

1)Lattanti, nati da parto spontaneo e allattati al seno

2)Lattanti, nati da parto spontaneo e allattati tramite formula
Criteri di inclusione dei lattanti:
1.sani
2.a termine
3.parto vaginale
4.NGA
5.calo ponderale fisiologico
6.senza storia atopica
Il test di valutazione della permeabilità intestinale è stato effettuato dopo 2 ore di digiuno alla nascita, in 10 giornata, 20 giornata, 40 giornata e 70 giornata.
Si tratta di un test che valuta ,dopo la somministrazione per bocca,l'escrezione urinaria (e il loro rapporto) di due zuccheri il cui assorbimento intestinale risulta essere diverso:
1.Il mannitolo, attraverso pori situati all'apice degli enterociti (via transcellulare)
2.Il lattulosio, attraverso gli spazi intercellulari (via paracellulare)

Risultati e conclusioni

Nel gruppo latte materno
La progressiva riduzione dell'assorbimento del lattulosio (riduzione dei meccanismi transcellulari) e il progressivo incremento dell'assorbimento del mannitolo (aumento dei meccanismi paracellulari)riflettono la fisiologica maturazione della permeabilità intestinale (il sistema gastrointestinale neonatale è in progress attraverso la chiusura delle tight junction , estensione dell'asse villo cripta e fisiologico incremento della superficie assorbente): elevata alla nascita,bassa a 10 gg, media a 20 gg e completa a 60 gg.
Nel gruppo latte in formula
Ai tempi 10 gg e 20 gg ,solo i lattanti si alimentano con formule supplementate con miscela probiotica presentano una permeabilità intestinale significativamente differente da quelli allattati con formula standard e quindi simile agli allattati al seno.
Pertanto il periodo compreso tra i primi 10 –20 gg di vita risulta essere importante per il neonato sia per consolidamento barriera mucosale che per il costituirsi di una eventuale sensibilizzazione.

I pediatri e la depressione postnatale: resoconto di un'esperienza di collaborazione sperimentale tra il centro per il bambino e la famiglia della ASL di Bergamo e un gruppo di pediatri di libera scelta

M.B. Nava[1], G.C. Rozzoni[2], L. Venturelli[3]

[1] *Psicologa, esperta in psicopedagogia prenatale ANPEP, CBF, Bergamo*
[2] *Psicoterapeuta, responsabile del CBF*
[3] *Pediatra di famiglia, APeG, Bergamo*

Introduzione

Il Centro per il Bambino e la Famiglia della ASL di Bergamo è una struttura specialistica che fornisce interventi ad elevata integrazione sanitaria. Recentemente questo Centro ha sviluppato il progetto "Le Radici e le Ali", volto alla prevenzione del disagio familiare e all'intervento precoce a partire dalla gravidanza fino ai primi anni di vita del bambino.
All'interno di questo progetto il Centro per il Bambino e la Famiglia ha intrapreso, a partire dall'ottobre 2005, un percorso di sperimentazione sul territorio bergamasco di un innovativo servizio di screening della depressione postnatale.
Tale sperimentazione è stata possibile e continua ad esserlo grazie alla collaborazione tra il Centro per il Bambino e la Famiglia e l'A.Pe.G. (Associazione Pediatri in Gruppo) di Bergamo.
La depressione postnatale costituisce un elemento di fondamentale attenzione nell'ambito della prevenzione e della cura del disagio familiare. Si tratta di una patologia che colpisce, stando ai più recenti dati epidemiologici internazionali, il 12-16% delle neomamme (Gavin, Gaynes, Lohr, Meltzer-Brody, Gartlehner & Swinson, 2005). Per quanto riguarda i dati nazionali italiani, l'Istituto Superiore di Sanità si affida ai dati internazionali "storici" che attestano la prevalenza al 10-15% (Taranto, I.S.S., 2005).
La depressione postnatale è caratterizzata da un quadro psicosomatico riconducibile a quello dei disturbi dell'umore di tipo depressivo (tristezza, sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati, senso di inutilità e ansia, pensieri sul suicidio e sulla morte, difficoltà di concentrazione e nel prendere decisioni, alterazioni del sonno (insonnia, ipersonnia) e dell'appetito, mancanza di interessi e di energia (astenia). A volte compaiono pensieri sulla morte e sul suicidio; APA, 1994). Una delle caratteristiche più preoccupanti della depressione postnatale è l'influsso che essa ha non solo sulla donna, ma anche sul bambino e sull'intero sistema-famiglia. Le difficoltà che si vengono a creare fanno sì che gli effetti negativi della depressione postnatale, a volte, continuino anche dopo che i sintomi veri e propri sono scomparsi (Sinclair, Murray, 1998).
A fronte dell'impatto che questa patologia ha sulla salute dei bambini è sembrato necessario individuare possibili strategie di rilevazione precoce e contenimento di questo disturbo, attraverso l'attivazione di uno screening adeguato: a tale proposito, il ruolo del pediatra è apparso cruciale.
La rivista Pediatrics ha pubblicato un interessante articolo sul possibile ruolo del pediatra nell'identificazione di quelle neomamme a rischio di sviluppare o già sofferenti di depressione postnatale (Heneghan, Mercer & DeLeone, 2004). A patto di creare una relazione di fiducia con il pediatra, le neomamme sembrano disposte a notificare il proprio stato di sofferenza psicologica successivo al parto, il che può certamente favorire l'identificazione precoce di situazioni a rischio o addirittura di patologia già conclamata.
Inoltre, un recentissimo articolo della stessa rivista ha indicato come anche i neopadri siano a rischio di depressione postnatale (Paulson, Dauber, Leiferman, 2006) e la prevalenza indicata si attesti al 10% della popolazione di riferimento.

Metodo e partecipanti

La collaborazione tra un Servizio dell'Azienda Sanitaria Locale e alcuni pediatri di famiglia della città di Bergamo, appartenenti a 2 pediatrie in gruppo, è apparsa una strategia vincente per sperimentare sul territorio bergamasco una procedura di screening elaborata in Australia (e ivi attiva da alcuni an-

ni) e da non molto disponibile in traduzione italiana (Milgrom, Martin, Negri, 2003).
Questa prassi operativa per lo screening della depressione postnatale è stata sperimentata dal Centro per il Bambino e la Famiglia con la collaborazione dei pediatri con un numero complessivo di N=65 donne (Gennaio-Settembre 2006).
La procedura di screening della depressione postnatale prevede l'utilizzo della Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS; Cox, Holden & Sagovsky, 1987) intorno alle 6-10 settimane dopo il parto. L'EPDS è un test di autosomministrazione ampiamente utilizzato dalla comunità internazionale e testato in varie ricerche (Gran Bretagna, Cile, Stati Uniti, Nuova Zelanda, Portogallo, Australia); uno studio australiano, ad esempio, ha utilizzato l'EPDS come strumento di screening su 3200 (tremiladuecento) donne a 10-14 settimane dopo il parto (Milgrom, Martin & Negri, 2003). Si tratta di uno strumento che è stato predisposto appositamente per la rilevazione delle situazioni a rischio di depressione postnatale; la procedura cui ci riferiamo ne consiglia l'utilizzo combinato con il Beck Depression Inventory (Beck & Steer, 1987), strumento utile per la valutazione dell'intensità dei sintomi depressivi e della loro tipologia (sintomi emotivi, cognitivi, somatici).
L'EPDS consiste in una serie di 10 domande a risposta multipla riguardanti l'umore, gli stati d'animo ed alcuni aspetti somatici (es. sonno) collegati allo stato di benessere o malessere psicofisico della neomamma; ogni domanda prevede 4 risposte con punteggio crescente da 0 a 3. Il punteggio minimo è quindi 0 e il massimo è 30 (*vedi box*).
E' fondamentale, ai fini della corretta compilazione del test, che la neomamma si riferisca nelle risposte ai 7 giorni appena trascorsi (al fine di evitare falsi positivi legati a strascichi del maternity blues). La procedura operativa cui facciamo riferimento indica il punteggio 12 come cut-off adatto alla pratica clinica per discriminare situazioni a rischio di depressione postnatale da situazioni non a rischio.
I 6 pediatri di famiglia di Bergamo, che hanno volontariamente aderito all'iniziativa, hanno dibattuto all'interno del gruppo di lavoro la migliore modalità di incontro con le neomamme per la somministrazione del test. Si è scelto il secondo bilancio di salute che i pediatri svolgono normalmente tra i 2 e i 3 mesi di vita del bambino, poco prima dell'atto vaccinale. Tale periodo corrisponde a quello indicato nei lavori precedenti per la somministrazione del test. La procedura operativa prevede dunque, in occasione del secondo controllo pediatrico del bambino (a circa 8-12 settimane dopo il parto) che il pediatra proponga alla neomamma la compilazione dell'EPDS, informandola circa la sperimentazione del servizio e fornendole ulteriori ragguagli in merito a: trattamento dei dati e tempistica per il contatto telefonico da parte della psicologa del CBF. Inoltre a tutte le madri coinvolte viene consegnato un opuscolo informativo sulla depressione postnatale.
Ogni test compilato viene inserito in busta chiusa anonima e conservato presso la segreteria dello studio pediatrico. A cadenza settimanale una psicologa del CBF si occupa personalmente del ritiro delle buste e dell'esame dei test in esse contenuti. Come da informativa consegnata dal pediatra, la psicologa contatta telefonicamente ogni neomamma per fornire un riscontro sui risultati del test. Nel caso di punteggio superiore al cut-off 12, stante la necessità di un approfondimento diagnostico, la neomamma viene invitata ad un colloquio con la psicologa per raccogliere ulteriori informazioni, effettuare un'anamnesi di gravidanza, parto e postparto e somministrare il Beck Depression Inventory. Nel caso, invece, di punteggio inferiore a 12, la psicologa informa la neomamma circa la possibilità di contattare il Centro per il Bambino e la Famiglia entro un anno dalla data del parto.

Risultati

Ad oggi (Settembre 2006), i pediatri collaboranti al servizio di screening della depressione postnatale hanno proposto la compilazione dell'EPDS a 65 neomamme (campione n°1) durante o in seguito alla seconda visita di controllo del neonato (circa 8 settimane dopo il parto).
La Tabella 1 mostra la distribuzione dei punteggi ottenuti.
Il 3,125% (N=2) delle neomamme ha ottenuto un punteggio superiore al cut-off.
Una di esse ha chiesto un colloquio ed ha effettuato un re-test 4 settimane più tardi, ottenendo un punteggio non significativo (remissione della sintomatologia).
La seconda ha confermato di soffrire di un disagio psicologico cronico e di essere comunque in grado di gestire la propria situazione personale e familiare.
È evidente come la percentuale di

Scala di Edinburgo

La preghiamo di rispondere alle seguenti domande relative al suo stato d'animo nei 7 giorni appena trascorsi. Le informazioni che ci darà rimarranno strettamente confidenziali.
Ad ogni domanda, La preghiamo di fare un segno sul numero cerchiato da 0 a 3 vicino alla risposta che corrisponde di più alla sua opinione. La preghiamo di rispondere ad ogni domanda. Se sbaglia, scriva NO accanto al segno sbagliato e metta quello giusto.
Nome _____
Cognome _____
Data di oggi g|__|__| m|__|__| anno |__|__|__|__|
Età anni _____
Data del parto (se non ha partorito negli ultimi 12 mesi, lasci vuoto) g|__|__| m|__|__| anno|__|__|
*Indirizzo/ Recapitotelefonico:*_____

Negli ultimi 7 giorni…

1) Sono stata capace di ridere e di vedere il lato divertente delle cose
0-Come al solito 1-Un po' meno del solito 2-Decisamente meno del solito 3-Per niente

2) Ho pregustato con gioia le cose
0-Come al solito 1-Un po' meno del solito 2-Decisamente meno del solito 3-A mala pena

3) Ho dato inutilmente la colpa a me stessa quando le cose sono andate male
3-Sì, il più delle volte 2-Sì, qualche volta 1-Non molto spesso 0-No, mai

4) Sono stata ansiosa o preoccupata senza una valida ragione
0-No, per niente 1-Quasi mai 2-Sì, talvolta 3-Sì, spesso

5) Ho provato paura o mi sono sentita in preda al panico senza una valida ragione
3-Sì, quasi sempre 2-Sì, talvolta 1-No, non molto spesso 0-Mai

6) Le cose mi hanno causato eccessiva preoccupazione
3-Sì, il più delle volte non sono stata capace di affrontarle
2-Sì, qualche volta non sono stata capace di affrontarle come sempre
1-No, il più delle volte le ho affrontate abbastanza bene
0-No, le ho affrontate bene come sempre

7) Sono stata così infelice che ho avuto difficoltà a dormire
3-Sì, il più delle volte 2-Sì, qualche volta 1-Non molto spesso 0-No, per nulla

8) Mi sono sentita triste e avvilita
3-Sì, per la maggior parte del tempo 2-Sì, abbastanza spesso 1-Solo occasionalmente 0-No, mai

9) Sono stata così infelice che ho pianto
3-Sì, per la maggior parte del tempo 2-Sì, abbastanza spesso 1-Solo occasionalmente 0-No, mai

10) Mi è venuta in mente l'idea di farmi del male
3-Sì, abbastanza spesso 2-Qualche volta 1-Quasi mai 0-Mai

Punteggio Totale:_____
Istruzioni: Somma i punteggi corrispondenti alle risposte che hai dato; se il punteggio totale è superiore a 12 può darsi che tu soffra di depressione post natale. Ti consigliamo in questo caso di fissare un colloquio psicologico per approfondire la situazione e ricevere un consiglio su come gestire meglio un eventuale disagio.

neomamme a rischio di depressione postnatale emersa da questo secondo campione sia molto bassa rispetto a quella attesa in accordo con i dati epidemiologici nazionali ed internazionali.
Probabili bias sono riconducibili alla selezione del campione; ci troviamo infatti di fronte ad una casistica di utenti di fascia socio-economica medio-alta e con un pari livello di istruzione. Anche la scarsa numerosità del campione (N=65) può aver influito negativamente.
Per entrambi i motivi si tratta, evidentemente, di un campione non rappresentativo della popolazione di riferimento.
Questo report, infatti, non ha alcuna pretesa di tipo statistico né epidemiologico ma intende rappresentare un primo resoconto del funzionamento sul territorio di questo servizio.
Il Centro per il Bambino e la Famiglia ha altresì attivato questa procedura di screening della depressione postnatale con un punto nascita del territorio bergamasco (Azienda Ospedaliera Bolognini di Seriate, presidio di Alzano Lombardo). Circa 100 donne ha ricevuto informazioni sulla depressione postnatale durante il corso di preparazione al parto; la Psicologa del CBF ha consegnato loro un opuscolo informativo oltre a fornire una serie di notizie circa il fenomeno della depressione postnatale (cause, sintomi, conseguenze etc.) .
La Psicologa ha inoltre raccolto l'adesione delle donne ad un contatto telefonico alcune settimane dopo il parto per concordare il colloquio di screening (la procedura di riferimento (Milgrom, Martin, Negri, 2003) consiglia di contattare le neomamme per effettuare lo screening intorno alle 8 settimane dopo il parto).
Delle 100 donne incontrate (campione n° 2), 35 hanno accettato di incontrare nuovamente la psicologa per effettuare lo screening (campione n° 2b). Le rimanenti 65 hanno riferito, durante il contatto telefonico, di non aver sofferto di particolare disagio (non considerando le prime due settimane dopo il parto, da quasi tutte identificate come le peggiori e le più difficili).
Le 35 neomamme che hanno effettuato lo screening per la depressione postnatale (campione n°1b) sono state sottoposte alla versione italiana dell'Edinburgh Postnatal Depression Scale. Tutte e 35 le neomamme cui è stato proposto hanno accettato di compilare il test, confermando quanto presente in letteratura circa il gradimento dello strumento da parte delle neomamme (Glaze, Cox, 1991).
La Tabella 2 mostra la distribuzione dei punteggi ottenuti dalla somministrazione dell'EPDS alle 35 donne del campione n° 2b.
Considerando il 12 come cut-off di riferimento, il 9% delle neomamme (N=4) appartenenti al campione n°2b che si sono sottoposte all'EPDS è risultato a rischio di depressione postnatale.
Due di esse, in seguito ad un approfondimento diagnostico specifico (somministrazione del Beck Depression Inventory, colloquio diagnostico) sono state inviate ad una psicoterapeuta per intraprendere un percorso cognitivo-comportamentale appositamente studiato per il trattamento della depressione postnatale (Milgrom, Martin, Negri, 2003).
Una di esse non aveva rispettato le consegne di compilazione ed il risultato del test non è, perciò, da considerarsi valido.
L'ultima ha accettato una nuova valutazione (re-test) due settimane più tardi ed ha ottenuto un nuovo punteggio non significativo (remissione spontanea della sintomatologia; probabile strascico di una forma intensa di maternity blues).

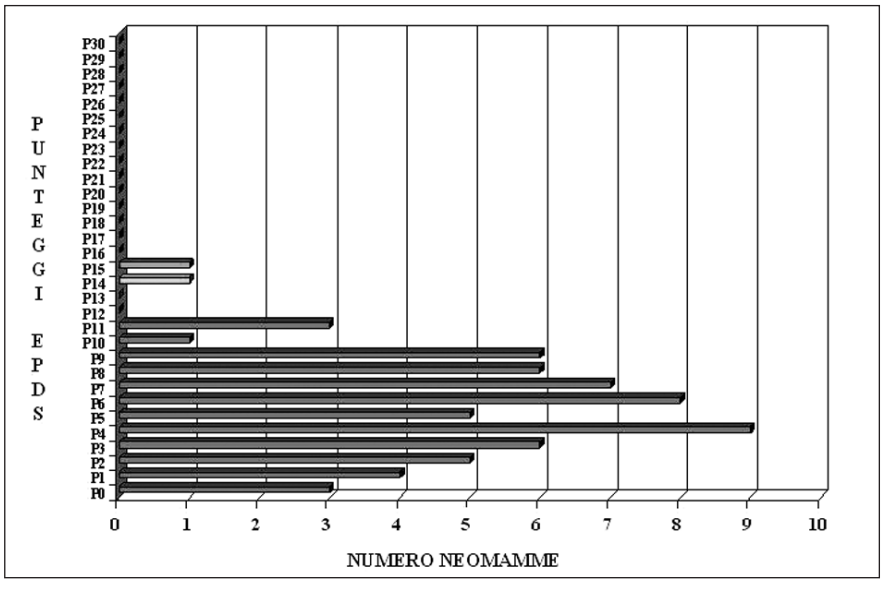


Figura 1 - Dati sperimentazione screening DPN pediatri (Campione N°1, N=65)

Conclusioni

Posto che, come già dichiarato, il presente report non ha alcuna pretesa di tipo statistico o epidemiologico, al di là dei dati quantitativi sin qui esposti ci sembra interessante evidenziare gli aspetti più squisitamente "qualitativi" di questa sperimentazione.

Il primo aspetto che merita di essere sottolineato riguarda la collaborazione tra il Centro per il Bambino e la Famiglia (unico Centro Specialistico della Azienda Sanitaria Locale di Bergamo) con professionisti presenti sul territorio quali i pediatri di libera scelta da un lato, e un reparto di Ginecologia-Ostetricia dall'altro.

In entrambi i casi tali collaborazioni hanno preso vita tramite l'attivo coinvolgimento degli operatori; senza la partecipazione attiva ed operativa dei medici pediatri di famiglia e delle ostetriche del reparto non sarebbe stato possibile realizzare nulla.

L'esito di questa sperimentazione appare incoraggiante dal punto di vista della soddisfazione espressa da parte delle donne che hanno partecipato allo screening.

In occasione della consultazione pediatrica al bilancio di salute le mamme hanno accettato volentieri la somministrazione del test, nessuna ha rifiutato la collaborazione e la maggioranza ha espresso parere molto favorevole a questa iniziativa. Analogamente, in seguito, al momento del contatto telefonico con la psicologa, le neomamme hanno spesso espresso il proprio ringraziamento per la disponibilità del servizio, ne hanno apprezzato la tempestività ed hanno gradito la possibilità di ri-contatto entro un anno dalla data del parto. Nessuna delle donne incontrate ha espresso rifiuto o fastidio rispetto al contatto successivo alla compilazione del questionario di screening; alcune di esse hanno successivamente telefonato per avere informazioni su altri servizi per bambini piccoli e per i loro genitori, in qualche caso a fronte di problematiche familiari e personali anche gravi.

Con la prosecuzione dell'attività di screening della depressione postnatale e il conseguente aumento del campione, sarà possibile produrre un successivo contributo avente una maggior valore statistico.

Bisogna inoltre sottolineare come in un momento in cui i servizi sanitari si dividono sempre più da quelli sociali, con sempre maggior indipendenza tra i due settori, la collaborazione tra il Centro per il bambino e la famiglia e la pediatria ambulatoriale rappresenta una eccezione positiva e sinergica a seguire un percorso comune per la salvaguardia della madre e la salute del suo bambino. Se la sperimentazione in corso confermerà i positivi dati preliminari di screening dei casi di depressione, il gruppo di lavoro cercherà di sensibilizzare tutta la classe pediatrica dell'area di riferimento a partecipare attivamente allo screening.

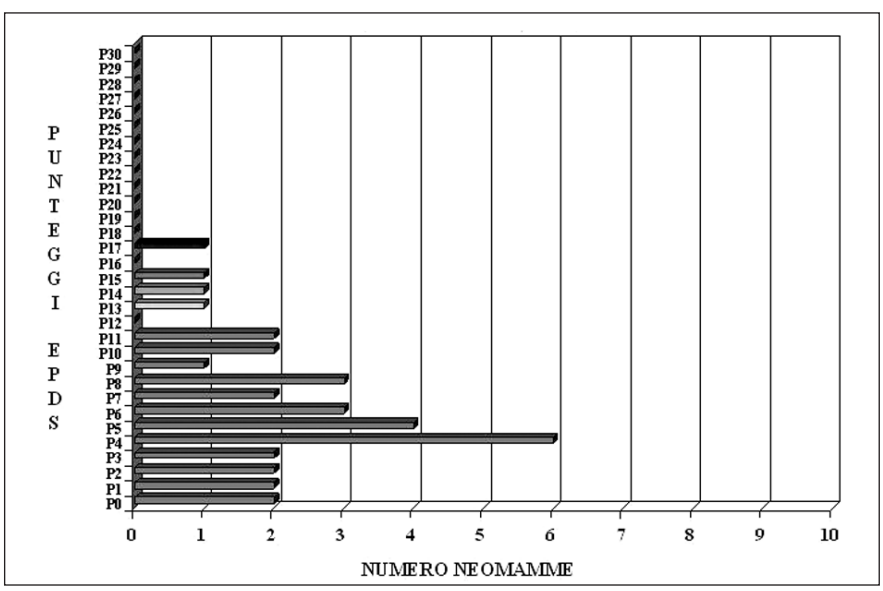


Figura 2 - Dati sperimentazione screening DPN punto nascita (Campione N°2b, N=35)

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, 1994. Trad. It. DSM-IV. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Masson, 1996
2. Beck AT & Steer RA. Manual for the revised Beck Depression Inventory., Psychological Corporation. San Antonio, TX, 1987
3. Cox JL, Holden JM & Sagovsky R. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. British Journal of Psychiatry 1997; 150:782-786.
4. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G & Swinson T. Perinatal Depression. A Systematic Review of Prevalence and Incidence. Obstetrics & Gynecology 2005; 106:1071-1083.
5. Glaze R, Cox JL. Validation of a computerised version of the 10-item (self-rating) Edinburgh Postnatal Depres-

sion Scale. J Affect Disord. 1991: (1-2):73-7.
6. Heneghan AM, Mercer M, Nancy L & DeLeone MA. Will Mothers Discuss Parenting Stress and Depressive Symptoms With Their Child's Pediatrician? Pediatrics 2004; 113(3): 460-467.
7. Milgrom J, Martin PR, Negri LM. Depressione postnatale. Ricerca, prevenzione e strategie di intervento psicologico. Erickson, Trento, 2003
8. Paulson JF, Dauber S, Leiferman JA. Individual and combined effects of postpartum depression in mothers and fathers on parenting behavior. Pediatrics 2006;118(2):659-68.
9. Sinclair D, Murray L. Effects of postnatal depression on children's adjustment to school. British Journal of Psychiatry 1998; 72:58¬63.
10. Taranto M. Depressione post partum, le FAQ. Focus I.S.S. 2005; http://www.iss.it/iss3/pres/focu/cont.php?id=300&lang=1&tipo=3.

Livelli di leptina sierica in bambini affetti da asma allergico medio persistente

A. Perduca[1], R. Rovelli[1], A. Flores d'Arcais[2]

[1]*Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute, Istituto Scientifico H San Raffaele, Milano*
[2]*Unità operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliera di Legnano, Milano*

Introduzione

La prevalenza di asma aumenta nei bambini sovrappeso. L'obesità, come l'asma, è associata ad una condizione di infiammazione; è stato quindi ipotizzato che l'aumento della massa corporea (BMI) potrebbe esaltare e mantenere i meccanismi infiammatori che sono alla base dell'asma. Molta della letteratura si è concentrata sullo studio del tessuto adiposo e sulle molecole da esso secrete; tra queste la leptina è stata quella che ha suscitato maggior interesse soprattutto dopo il riscontro che la sua concentrazione sierica è aumentata nei soggetti obesi. Ulteriori studi hanno evidenziato inoltre come i livelli di leptina siano maggiori nei soggetti con asma allergico rispetto a individui con asma non allergico. Scopo: valutare i livelli di leptina in bambini con asma medio persistente, prepuberi, allergici, in terapia con steroidi inalanti e con BMI nella norma, paragonandoli a quelli di una popolazione sana comparabile per età, sesso e parametri auxologici. Si sono inoltre correlati i livelli di leptina con l'indice di funzionalità respiratoria (FEV1) e con la terapia steroidea in atto.

Metodi

15 bambini (11 maschi e 4 femmine; età media 9.42 ± 1.44 anni), affetti da asma bronchiale di grado medio persistente, con positività ai Prick test per i più comuni allergeni inalanti, in terapia con steroidi inalanti (fluticasone proprionato). Il BMI di ogni soggetto (calcolato come kg/m2) è risultato nella norma (valore medio di 18.37 ± 2.33 kg/m2). La funzionalità respiratoria è stata valutata mediante spirometria . La determinazione dei livelli di leptina è stata effettuata su un campione di sangue venoso tramite la metodica Sandwich ELISA. L'analisi dei risultati è stata condotta mediante test di correlazione e test Z per le medie ($p < 0.05$).

Risultati

Il livello medio di leptina rilevato nella popolazione studiata è risultato significativamente superiore (5,51 ng/ml) a quello della popolazione controllo non asmatica con BMI nei limiti della norma (2.8 ng/ml) ($p < 0.05$). Al contrario non si è trovata una correlazione significativa tra i livelli di leptina sierica e il valore di FEV1% ($p > 0.05$) né tra i livelli di leptina e il dosaggio della terapia steroidea, espresso in Ìg/kg di peso corporeo ($p > 0.05$).

Conclusioni

I risultati ottenuti dallo studio suggeriscono che la leptina potrebbe esercitare un ruolo effettivo nell'asma allergico. Considerando peraltro il ruolo che la leptina svolge nello stimolare la produzione dei leucotrieni da parte dei macrofagi alveolari polmonari, potrebbe essere utile condurre un' analisi della variazione dei livelli di leptina sierica in relazione alla terapia antinfiammatoria con i farmaci della classe degli antileucotrienici.

Bibliografia

1. Fantuzzi G.Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2005 May; 115 (5): 911-9;
2. Schols, A. M. et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir Crit. Care Med. 1999; 160: 1220–1226.
3. Weiss S , Shore S. Obesity and Asthma. Directions for research. Obesity and asthma: directions for research. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Apr 15; 169(8): 963-8.
4. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ,Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. FASEB J 1998; 12: 57–65
5. Mancuso P, Canetti C, Gottschalk A, Tithof P, Golden MP. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2Á) protein expression. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 287: L497-L502
6. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 103-109.
7. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 254-259.
8. Gurkan F, Atamer Y, Ece A, Kocyigit Y, Tuzun H, Mete N. Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93: 277-280.
9. Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. Thorax 2001; 56(suppl II): ii64-74
10. Mai X-M, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15(6): 523-530

Alterazioni geniche (geni SHOX e PTPN11) e bassa statura idiopatica (ISS)

S. Peruzzi, MF. Faienza, A. Acquafredda, C. Zecchino,
M. Delvecchio, L. Giordani, L.Cavallo

La ISS (deficit accrescitivo, con o senza lievi note dismorfiche, normale peso/lunghezza alla nascita) è la diagnosi più frequente di deficit staturale e rappresenta un gruppo eterogeneo in cui confluiscono tutti i deficit staturali nei quali, causa le nostre attuali limitazioni diagnostiche, non è stata identificata la causa. La recente applicazione di tecniche di biologia molecolare alla diagnostica delle basse stature ha permesso di identificare un sempre più elevato numero di mutazioni geniche, determinanti una ridotta crescita staturale nella vita extrauterina. Partendo dal riscontro che alterazioni di specifici geni sono particolarmente frequenti in alcune sindromi caratterizzate da bassa statura, si è rilevato che tali mutazioni si possono riscontrare anche in pz privi del fenotipo caratteristico della sindrome (o nei quali i sintomi sono sfumati) che, pertanto, presentano quale unico sintomo la bassa statura. Si sono venuti ad identificare, pertanto, nell'eterogeneo gruppo di diagnosi di ISS, sottogruppi di pz classificabili come affetti da specifiche sindromi a scarsa espressività fenotipica. In particolare, nei deficit staturali sono state identificati, con frequenza relativamente elevata, difetti a carico dei geni SHOX e PTPN11. Le alterazioni del gene SHOX sono risultate particolarmente frequenti, oltre che nella S di Turner, nella discondrosteosi di Leri-Weill, nella displasia mesomelica di Langer, anche in pazienti classificati come ISS. Il gene SHOX, localizzato nella regione pseudoautosomale sia del cromosoma X che Y, codifica per un fattore di trascrizione coinvolto nella regolazione del ciclo cellulare e, pertanto, si ritiene svolga un ruolo essenziale nella crescita scheletrica attraverso la regolazione dello sviluppo dei condrociti. L'espressività del gene si esplica sia nella bassa statura che nella comparsa di anomalie scheletriche (brevità degli arti, curvatura carpo-tibiale, deformità di Madelung, cubito valgo e palato ogivale). Questi sintomi si presentano con notevole eterogeneità fenotipica e, infatti, lo studio del gene SHOX in ampie casistiche di deficit staturali privi di evidenza clinica riferibile alle su elencate sindromi e diagnosticati come ISS, ha permesso di identificare mutazioni puntiformi del gene nel 2-7% di ISS. Il gene PTPN11 (braccio lungo del cromosoma 12 (12q24), codifica per la proteina SHP-2. Questa proteina è espressa ubiquitariamente e, oltre ad essere coinvolta nei segnali postrecettoriali di processi di sviluppo del mesoderma, degli arti, di differenziazione delle cellule emopoietiche e di valvulogenesi, determina una persistente regolazione negativa del segnale intracellulare dell'ormone della crescita (GH). Le mutazioni del gene PTPN11/SHP2 causano un aumento di funzione della proteina SHP-2, favorendone il mantenimento in fase attiva e, quindi, una ridotta tramissione del segnale GH-indotto.

Mutazioni del gene PTPN11 sono state trovate nel 35-60% dei casi di S di Noonan, sia sporadici che familiari, oltre che in altre patologie correlate, come S. Leopard, S. di Castello, S. Noonan-like con lesioni multiple giganto-cellulari. La S di Noonan ha una incidenza di 1/1000-1/2500 nati. Nel 50% dei pz la trasmissione è di tipo autosomico dominante, mentre nel restante 50% vi è una mutazione spontanea 'de novo'. La diagnosi si basa su criteri clinici distinti in maggiori e minori (Van De Burgt).

Criteri Maggiori

Difetti cardiaci: stenosi della valvola polmonare (20-50%), cardiomiopatia ipertrofica (20-30%), difetti interatriali (10%) o interventricolari (5-10%), coartazione/insufficienza valvolare dell'aorta, prolasso valvola mitrale; dismorfismi facciali: facies triangolare, ptosi palpebrale, epicanto-ipertelorismo, strabismo con o senza ambliopia e difetti di rifrazione, rime palpebrali rivolte verso il basso, impianto basso e rotazione posteriore del padiglione auricolare, ispessimento dell'elice, possibile comparsa di ipoacusia secondaria a processi infiammatori

cronici, sordità neurosensoriale, radice appiattita del naso, micrognatia-malocclusione, palato ogivale, collo corto, pterigium, bassa attaccatura posteriore dei capelli; ipostaturalismo armonico (50-80%): la statura definitiva è in media 162.5 cm nei maschi e 152.7 cm nelle femmine (3°c). La curva staturale corrisponde al 3°c (con velocità di crescita staturale ridotta) fino all'età puberale fisiologica, mentre successivamente se ne discosta sia per il ritardo puberale che per il ridotto "spurt" puberale. L'età ossea è generalmente ritardata di circa due anni, per cui la crescita staturale persiste fino all'età di circa 20 anni; malformazioni scheletriche: petto carenato nella parte superiore ed escavato nella parte inferiore (90-95%), scapole alate, cubito valgo, cifosi, scoliosi, ipoplasia del IV-V metacarpo, sindattilia, parziale clinodattilia.

Criteri minori

Criptorchidismo: (60%), pubertà ritardata (50%), lesioni della cute e degli annessi (cute iperelastica, macche caffè-latte, cheratosi pilare atrofica, tendenza ai cheloidi, linfedema, nevi, unghie distrofiche, capelli radi), epatosplenomegalia, disturbi della coagulazione (deficit parziale del fattore XI e XII, malattia di Von Willebrand, alterata funzione

piastrinica e piastrinopenia amegacariocitica), leucemia mieloide giovanile (LMG), linfedema e linfangectasia, anomalie dello sviluppo psicomotorio (ipotonia generalizzata nei primi mesi di vita, a regressione spontanea, ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio nel 25% dei casi: acquisizione della posizione seduta a 10 mesi, primi passi a 21 mesi, deficit dell'attenzione, ritardo mentale lieve-moderato nel 33% dei soggetti con maggiore compromissione dell'area del linguaggio), malformazioni vascolari, anomalie renali (11%) (dilatazione della pelvi renale, duplicazione del sistema renale, anomalie di posizione, stenosi distale dell'uretere, ipoplasia renale, agenesia renale monolaterale e cisti bilaterali). Nella vita intrauterina possono essere presenti igroma cistico in sede nucale, idrope fetale e polidramnios; nel neonato (lunghezza media 47 cm) il fenotipo non è tipico e pertanto, in assenza di cardiopatia congenita o positività della storia familiare, la diagnosi è tardiva (di solito nella I infanzia). Nei primi 2 anni di vita è comune il riscontro di problemi nutrizionali (difficoltà di suzione e vomito) e la nutrizione mediante sondino naso gastrico è necessaria in 3/4 pazienti. Tali disturbi regrediscono spontaneamente. Lo studio delle correlazioni genotipo-fenotipo ha evidenziato una maggiore frequenza della stenosi valvolare polmonare nei pazienti con mutazione; mentre la cardiomiopatia ipertrofica, la diatesi emorragica e la LMG sono più frequenti nei pazienti senza mutazioni. Si è ipotizzato che le alterazioni del gene, inducendo un'attivazione funzionale della proteina SHP-2, possano causare una persistente regolazione negativa del segnale del GH con difetto nella trasmissione postrecettoriale, determinando sia il deficit staturale che una scarsa risposta alla terapia con GH ricombinante (rhGH). Gli studi sulla secrezione di GH, sulla bassa statura e sulla efficacia a lungo termine della terapia con rhGH, effettuati in piccole casistiche di pazienti con S. di Noonan, hanno mostrato risultati contraddittori. Recentemente alcuni autori hanno evidenziato che le mutazioni del PTPN11 sembrano interferire sulla terapia a lungo termine con rhGH.
In conclusione

Stato dell'arte

Al momento, è possibile: a) identificare nei pazienti con bassa statura e fenotipo sindromologico quelli con mutazioni geniche specifiche b) identificare nel gruppo dei pazienti con bassa statura cosi detta idiopatica quelli con mutazioni geniche specifiche.

Prospettive

La identificazione, nell'ambito delle basse stature cosi dette idiopatiche, di un sempre maggiore numero di pazienti con specifiche alterazioni geniche potrà permettere di valutare in questi pazienti l'efficacia a lungo termine di differenti approcci terapeutici. La collaborazione tra pediatria di I e II livello (identificazione delle forme pauci sintomatiche) e di III livello (studio delle alterazioni geniche e valutazione di differenti protocolli terapeutici sperimentali) permetterà nei prossimi anni la progressiva riduzione della attualmente vasta aria grigia identificata dalla diagnosi di ISS.

Bibliografia

1. Gene SHOX -Benito-Sanz S et al Am J Hum Genet 77: 533, 2005.
2. Giordani L et al J Endocrinol Invest 29(S5): 54, 2006.
3. Morizio E, et al Am J Med Genet 119: 293, 2003.
4. Munns CF et al. Hand Surg 6:13, 2001.
5. Rao E. et al. Hum Molec Genet 10:3083, 2001.
6. Rappold GA et al. J Clin Endocrinol

Metab 87:1402, 2002.
7. Ross JL et al. J Pediatr 147:499, 2005.
8. Ross JL et al. J Clin Endocrinol Metab 86:5674, 2001.
9. Schneider KU et al. Am J Hum Genet 77: 89, 2005.
10. Gene PTPN11 Binder G et al J Clin Endocrinol Metab 90: 5377, 2005.
11. Dechert U et al Hum Genet 96: 609, 1995.
12. Ferreira LV J Clin Endocrinol Metab 90: 5156, 2005.
13. Giordani L et al. J Endocrinol Invest 29 (S5): 54, 2006.
14. Jamieson CR et al Nature Genet 8:357-60, 1994.
15. Kirk JMW et al Arch Dis Child 84: 440-3, 2001.
16. Limal JM et al. J Clin Endocrinol Metab 91: 300-6, 2006.
17. Noordam C et al Acta Paediatr 90: 889-94, 2001.
18. Nora JJ et al. Am J Dis Children 127: 48-55, 1974.
19. Tartaglia M Ann Rev Genomics Hum Genet 6: 45-68, 2000.
20. Tartaglia M et al. Nature Genet 29: 465-8, 2001.

Sindrome di Schoenlein Henoch con espressività nefrosica

M. Piepoli[1], PG. Poisetti[2], A. Zangrandi[3], L. Cristinelli[2], G. Biasucci[1]

[1]U.O. di Pediatria e Neonatologia, [2]Nefrologia, [3]Anatomia Patologica
Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza

La porpora di Scholenlein-Henoch (HSP) è una vasculite dei piccoli vasi, che interessa capillari, arteriole e venule, con immunodepositi a componente IgA dominante, caratterizzata da una presentazione clinica con coinvolgimento multiorgano (cute, intestino, articolazioni, rene) di variabile espressione. L'interessamento renale è più frequente nella seconda e terza decade di vita. Le manifestazioni renali in bambini e adulti con glomerulonefrite (GN) da HPS sono l'ematuria micro e macroscopica, isolata o combinata con proteinuria, talvolta in range nefrosico.
Si descrive il caso di una ragazza giunta alla nostra attenzione per lesioni purpuriche agli arti inferiori e proteinuria in range nefrosico.

J.R. , 14 anni, figlia di genitori non consanguinei. Anamnesi personale non significativa; anamnesi familiare positiva per malattie autoimmuni (zio materno con artrite reumatoide). La ragazza è giunta alla nostra osservazione per lesioni petecchiali agli arti inferiori , già apparse in più episodi nell'arco dei nove mesi precedenti, associate a proteinuria in range nefrosioco (proteinuria: 3.1 g/24 ore) e microematuria (esame citofluorimetrico delle urine : GR 505/ÌL).Tra gli esami di laboratorio si segnala: la normalità degli indici di funzionalità renale(azotemia: 19 mg/dl, creatinina: 0.88 mg/dl), degli indici di flogosi(PCR: 0.25, v.n.<0.5), delle frazioni del complemento (C3 113 mg/dl,v.n. 93-188; C4 31mg/dl, v.n.15-48)e delle IgA sieriche(250 mg/dl). Nel sospetto di una glomerulonefrite in corso di HNS, la ragazza è stata sottoposta a biopsia renale che mostrava quadro di nefropatia da depositi di IgA (in immunofluorescenza positività con modello mesangiale per IgA di intensità moderato-marcata; depositi in tracce, prevalentemente con modello periferico per IgG e C3) con sporadici crescents (sottoclasse III sec. Haas). Veniva iniziato uno schema terapeutico con steroidi per la durata di complessivi 6 mesi (boli metilprednisolone 1 g /giorno/ev per 3 giorni consecutivi il 1°, 3°,5° mese seguiti da prednisone per os 0.5 mg /kg a giorni alterni) associati a terapia nefroprotettiva a lungo termine con ace-inibitore (ramipril 0.8 mg/kg/g)e sartanico (losartan 0.4 mg/kg/g) . Il follow up attualmente è favorevole, mostrando proteinuria totale lieve(250 mg/24 ore; proteinuria/creatininuria: 0.12), microalbuminuria (49.2 mg/g creatinina) e microematuria (GR 48/ÌL), ottimale controllo della Pressione arteriosa (105/76 mmHg) e degli effetti collaterali della terapia cortisonica di lunga durata (incremento ponderale ≤l 12 %).
In conclusione: l'approccio aggressivo con ciclo semestrale steroideo associato a terapia nefroprotettiva con ACEi e sartani, considerati gold standard nella terapia a lungo termine nelle nefropatie progressive, dovrebbe, in questa forma vasculitica con nefropatia da IgA, garantire miglioramento e stabilizzazione della proteinuria e della funzionalità renale a medio e lungo termine.

Ipomobilità del capo: non solo un segno di meningismo

M. Pitea, I. Colombo, R. Bonfanti, M. Odoni, P. Sgaramella

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

L'ascesso retrofaringeo è una patologia di raro riscontro in età infantile con un elevato potenziale di morbilità e mortalità se non riconosciuta tempestivamente. Il caso in esame tratta di un bambino di 9 mesi giunto presso il nostro Pronto Soccorso per febbre persistente da circa una settimana, alvo con feci semiformate e vomito dai due giorni precedenti; riferiti inoltre inappetenza e calo ponderale non meglio quantificato. All'arrivo il bambino si presentava in discrete condizioni generali, febbrile (37.3 °C), sensorio integro, modesta rigidità nucale; pupille isocicliche ed isocoriche, normoreagenti alla luce; non lesioni purpuriche o petecchiali; torace ed addome nei limiti di norma; orofaringe e membrane timpaniche indenni. Si eseguivano esami ematochimici generali che mostravano importante leucocitosi neutrofila (GB 44,9 x 109/L, 82% neutrofili) e PCR elevata (251.2 mg/l). Segnalata durante il periodo di osservazione in pronto soccorso importante limitazione dei movimenti del collo e iperestensione del capo soprattutto se in posizione supina.

In base al quadro clinico ed ematochimico venivano effettuati i seguenti accertamenti:

- TAC encefalo che risultava nella norma ed in particolare non evidenziava segni di ipertensione endocranica
- rachicentesi che mostrava liquor cefalorachidiano limpido, nei limiti di norma l'esame chimico-fisico
- ecografia addominale che documentava ispessimento delle pareti del piccolo intestino come da flogosi ed ipotonia del bacinetto renale sinistro.
- visita cardiologia ed ecocardiografia in cui non si evidenziavano segni clinici od ecografici suggestivi per endocardite.
- radiografia del torace e dell'addome risultate nella norma

Previa esecuzione di emocoltura ed esami colturali delle feci veniva quindi introdotta terapia antibiotica con ceftriaxone al dosaggio di 100 mg/Kg/die e si ricoverava per le cure del caso.

In seconda giornata di ricovero si assisteva a completo sfebbramento con miglioramento delle condizioni cliniche generali.

In terza giornata di ricovero comparsa di tumefazione laterocervicale destra dolente alla palpazione, di consistenza tesoelastica, con cute sovrastante indenne. Si effettuava pertanto ecografia del collo che evidenziava formazione disomogenea parzialmente colliquata di circa 2,5 cm, delimitata da sottile banda ipodensa compatibile con ascesso peritonsillare; presenza di linfonodo in sede angolomandibolare destro di circa 3 cm di diametro senza evidenti aree di colliquazione. Veniva quindi effettuata visita otorinolaringoiatrica con fibroscopia che documentava lieve iperemia della regione orofaringea e presenza di tumefazione peritonsillare destra compatibile con ascesso peritonsillare posteriore. Su indicazione dello Specialista Infettivologo veniva iniziata terapia con amoxicillina e acido clavulanico in associazione a ceftriaxone per effettuare copertura antibiotica ad ampio spettro.

In quinta giornata venivano visionati esiti emocoltura ed esami colturali delle feci che risultavano entrambi nella norma. Il controllo ecografico in ottavo giorno di ricovero mostrava riduzione dell'ascesso peritonsillare (1,7 cm) con invariati i reperti linfonodali; il controllo ematochimico mostrava netta riduzione degli indici di flogosi (GB 11,7 x 109/L, PCR 30 mg/l).

Tali dati unitamente al netto miglioramento del quadro clinico presentato dal bambino confermavano buona risposta alla terapia antibiotica in atto.

Gli esami in nostro possesso permettevano di porre diagnosi di ascesso retrofaringeo; il quadro clinico di tale condizione presenta un corollario sintomatologico molto variabile e aspecifico: febbre, irritabilità, inappetenza, perdita di peso,

tachipnea, tosse, stridore respiratorio sono spesso descritti unitamente a iperestensione del capo e rigidità nucale. Una tempestiva diagnosi è di fondamentale importanza per prevenire complicanze come ostruzione delle vie aeree, mediastinite e trombosi della vena giugulare interna che, seppur raramente presenti, possono rappresentare un rischio concreto per la vita del bambino. In base alle condizioni cliniche del paziente si può decidere di procedere con un atteggiamento terapeutico più conservativo caratterizzato dall'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro per via endovenosa; qualora tale trattamento non fosse efficace entro 24-48 ore l' indicazione è il drenaggio chirurgico dell'ascesso.

Questo studio suggerisce quindi in caso di pazienti febbrili e con rigidità nucale ed esame liquorale negativo, di prendere in considerazione tra le varie ipotesi diagnostiche anche l'ascesso retrofaringeo che seppur raro può comportare un rischio concreto per la vita del paziente; eventualmente in caso di rigidità nucale ma sensorio integro si potrebbe estendere lo studio Tac encefalo, eseguito solitamente prerachicentesi, anche a livello del collo al fine di escludere tale patologia.

Bibliografia

1. H. Daya, S. Lo, B.C. Papsin, Retropharyngeal and parapharyngeal infections in children: the Toronto experience. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005 Jan; 69(1): 81-6
2. Craig FW, Schunk JE, Retropharyngeal abscess in children: clinical presentation, utility of imaging, and current management. Pediatrics. 2003 Jun;111(6 Pt 1): 1394-8
3. Al-Sabah B, Bin Salleen H, Hagr A, Choi-Rosen J, Manoukian JJ, Tewfik TL. Retropharyngeal abscess in children: 10-year study. J Otolaryngol. 2004 Dec; 33(6): 352-5.
4. McClay JE, Murray AD, Booth T, Intravenous antibiotic therapy for deep neck abscesses defined by computed tomography. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Nov; 129(11): 1207-12.

Iperplasia surrenalica congenita: metabolismo osseo, composizione corporea e rischio metabolico in età pediatrica

M. Pitea, G. Russo, S. Mora, G. Chiumello

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Premessa

L'iperplasia surrenalica congenita è una malattia autosomica recessiva causata da un difetto enzimatico nella catena biosintetica surrenalica che dal colesterolo porta alla sintesi di cortisolo, con una ridotta o assente produzione di quest'ultimo. Basse concentrazioni di cortisolo comportano un incremento della produzione di CRH e ACTH, rispettivamente dall'ipotalamo e dall'ipofisi e di conseguenza le ghiandole surrenali producono in eccesso ormoni non interessati dal blocco enzimatico come testosterone e androstenedione. Per ridurre l'iperandrogenismo e per far fronte all'ipocorticismo i pazienti affetti da ISC devono assumere terapia cronica con corticosteroidi. La terapia è quindi sostitutiva anche se la dose media attualmente utilizzata (10-15 mg/mq/die) eccede la fisiologica produzione endogena di cortisolo, calcolata in studi recenti intorno a 6-10 mg/mq/die. Essendo la terapia cronica con glucocorticoidi la prima causa di osteoporosi secondaria, i soggetti affetti da ISC sono pertanto esposti ad un rischio maggiore di sviluppare osteopenia rispetto alla popolazione generale. In un precedente lavoro eseguito dal nostro Centro è stata riscontrata una diminuzione della densità minerale ossea associata ad aumentato turnover osseo in una popolazione affetta da forma classica di ISC in età post-pediatrica.
Parallelamente alcuni studi hanno indicato che tali pazienti avrebbero un aumentato rischio di sviluppare in età adulta sindrome metabolica. Aumento della massa grassa ed elevati valori di leptina, insulina, colesterolemia e aumentata incidenza di insulino-resistenza e obesità sono stati riscontrati nella popolazione affetta da ISC.

Scopo dello studio

Studiare in una popolazione prepubere affetta da iperplasia surrenalica congenita la densità minerale ossea, la composizione corporea e i fattori di rischio per sindrome metabolica per valutare se le alterazioni che si sono riscontrate nel giovane adulto siano già presenti in epoca prepuberale.

Pazienti e metodi

22 pazienti affetti dalla forma classica di iperplasia surrenalica congenita, tutti in età prepubere, sono stati confrontati con una popolazione di controllo di pari età e stadio puberale per le seguenti variabili: contenuto minerale osseo (TBBMC e SBMC), fosfatasi alcalina, CTX, leptina e indici di composizione corporea. Inoltre nella popolazione affetta da ISC sono stati dosati colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, glicemia insulina ed è stato calcolato l'HOMA index, il BMI e il BMI SDS per indagare meglio il rischio metabolico di questi pazienti.

Risultati

I soggetti affetti da ISC presentavano valori di contenuto minerale osseo sovrapponibili alla popolazione di controllo. Tuttavia una differenza statisticamente significativa è stata riscontrata per i valori di fosfatasi alcalina, marker di neoformazione ossea. I valori di massa magra, di massa grassa e di leptina sierica risultavano sovrapponibili tra le due popolazioni. La differenza di percentuale di grasso corporeo era invece ai limiti della significatività. Il BMI SDS aveva come valore medio 0,06. I valori di glicemia e insulinemia erano nella norma per tutti i pazienti ma valori elevati di colesterolo totale sono invece stati riscontrati nel 40% circa della popolazione malata.

Discussione

I pazienti studiati hanno evidenziato valori di contenuto minerale osseo sovrapponibili alla popolazione di

controllo, anche se i valori di fosfatasi alcalina risultavano significativamente inferiori. Alterazioni durante l'epoca puberale potrebbero quindi giocare un ruolo negativo nel raggiungimento di un adeguato contenuto minerale osseo in età adulta. Un'altra spiegazione potrebbe essere data dalla minor durata della terapia che in età pediatrica non avrebbe ancora raggiunto livelli tali da sviluppare osteopenia, oppure dal miglior controllo terapeutico che grazie alla recente pratica clinica siamo riusciti ad ottenere

Anche la composizione corporea risultava del tutto sovrapponibile tra la popolazione malata e il gruppo di controllo, anche se esisteva una differenza ai limiti della significatività se veniva considerata la percentuale di grasso corporeo. I soggetti affetti da ISC in età prepubere non sembrano presentare valori suggestivi per un aumentato rischio metabolico in età adulta. Infatti i valori di BMI, leptina, insulinemia, glicemia e indice HOMA risultavano adeguati. Tuttavia i valori di colesterolo totale suggeriscono un attento controllo dei parametri metabolici sin dall'età pediatrica. Riteniamo quindi necessario valutare già in età prepubere la densità minerale ossea e il rischio metabolico di questi pazienti per evidenziare eventuali fattori di rischio e adottare adeguate misure preventive qualora necessarie.

Bibliografia

1. New MI. Diagnosis and Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. Annu.Rev.Med 49:311, 1998
2. Gallagher MP, Levine LS, Oberfield SE. A review of the effects of therapy on growth and bone mineralization in children with congenital adrenal hyperplasia. Growth Horm IGF Res. 2005 Jul;15 Suppl A:S26-30
3. Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, Chiumello G, Mora S. Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Aug 22

Il ruolo dei probiotici durante la triplice terapia anti-Helicobacter pylori in età pediatrica

T. Sabbi, M. Palumbo

U. O. Pediatria Ospedale Belcolle, Viterbo

Introduzione

Il gold standard per l'eradicazione dell'Helicobacter pylori (Hp) è attualmente rappresentato da una settimana di triplice terapia (due antibiotici ed un inibitore di pompa protonica). E' possibile utilizzare i probiotici durante questa terapia per ridurre gli effetti collaterali e migliorare la compliance verso lo schema terapeutico.

Scopo

Verificare l'efficacia del Lactobacillus GG e del Bacillus clausii nel prevenire gli effetti collaterali durante la terapia eradicante antibiotica contro l'Hp.

Metodi

60 pazienti Hp positivi all'esame istologico e colturale (25 Maschi; range di età 3-18 anni; età media 9 anni) sono stati randomizzati in tre gruppi per ricevere placebo o probiotici fino a 10 giorni dopo l'inizio della terapia con omeprazolo (1 mg/kg), claritromicina (15 mg/kg) e amoxicillina (50 mg/kg). Gruppo I (20 pazienti) hanno ricevuto Lactobacillus GG; Gruppo II (20 pazienti) Bacillus clausii; gruppo III (20 pazienti) placebo. Gli effetti collaterali sono stati valutati utilizzando un questionario per due settimane dall'inizio della terapia.

Risultati

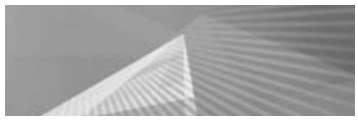
Tutti i pazienti hanno mostrato eradicazione dell'Hp (l'Urea Breath Test è risultato negativo un mese dopo la fine della terapia). L'incidenza degli effetti collaterali (nausea e dolore addominale) nei pazienti trattati con Lactobacillus GG and Bacillus clausii è stata inferiore a quella del gruppo in cui è stato utilizzato il placebo. C'è stata un'ottima compliance verso la terapia antibiotica nei due gruppi trattati con probiotici. Non si sono rilevate differenze nell'incidenza degli effetti collaterali tra i due gruppi supplementati con probiotici.

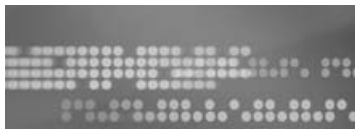
Conclusioni

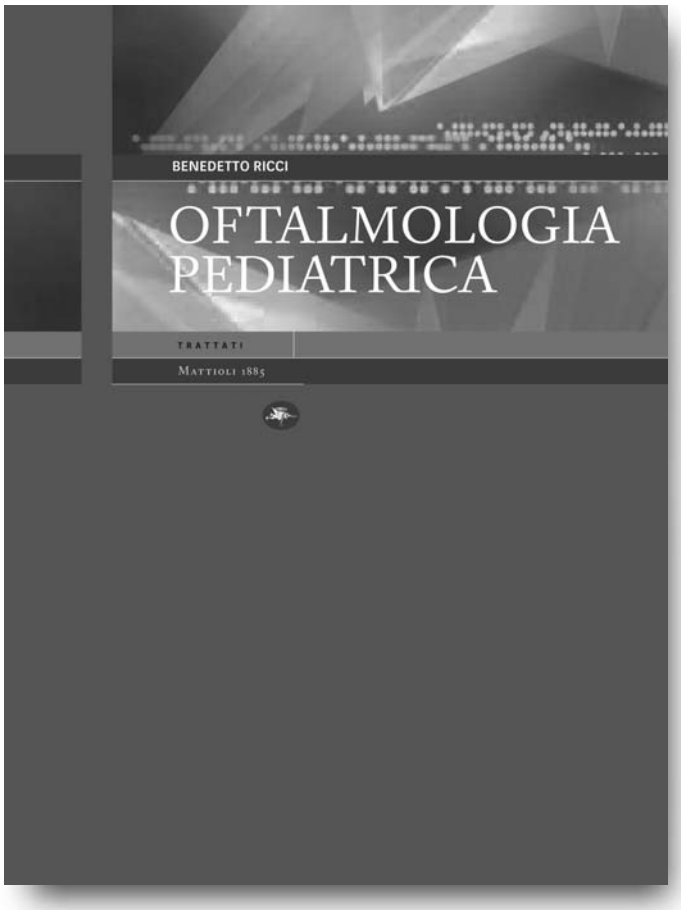
L'aggiunta dei probiotici risulta utile nel miglioramento della tolleranza e nell'adesione alla terapia antibiotica. Il Lactobacillus GG e il Bacillus clausii hanno mostrato una riduzione degli effetti collaterali dovuti alla multipla terapia antibiotica eradicante anti Hp rispetto al placebo.

Oftalmologia pediatrica

BENEDETTO RICCI (ED.)







Questo testo ha l'obiettivo di stimolare l'attenzione del potenziale lettore per gli specifici problemi oculari del bambino. L'elaborato è stato suddiviso in 18 capitoli. Un capitolo è stato dedicato alla retinopatia della prematurità sia per il fatto che essa ha attratto l'attenzione degli Oftalmologi negli ultimi 15-20 anni, sia per le sue peculiarità e per taluni risvolti medico-legali. L'ambliopia è trattata nel primo e nell'ultimo capitolo: da una parte se ne sono affrontati gli aspetti fisiopatologici, dall'altra soprattutto quelli clinici. Molta cura è stata riservata al capitolo della patologia neuro-oftalmologica: essa è estremamente importante e presenta aspetti interdisciplinari molto particolari.
Nell'insieme, poi, il lettore troverà nei vari capitoli una lunga serie di sindromi: pur non dovendole ovviamente conoscere in modo dettagliato nella sua professione, il testo lo potrà aiutare quando gli capiterà di imbattersi in una di esse. Prima o poi succederà.

TRATTATI

Mattioli 1885

descrizione dell'opera:
volume in brossura - formato cm 20 x 27
pagg. 350

isbn 88-89397-42-x

Prezzo IVA inclusa € **60,00**

Mattioli 1885

☐ Desidero ricevere n. ____ copia/e dell'opera

OFTALMOLOGIA PEDIATRICA

inviate le copie al seguente nominativo:

Nome e Cognome .....

Ragione Sociale .....

via ..... N .....

Città .....

cap ..... Provincia .....

e-mail .....

p. Iva .....

il responsabile .....

pagherò l'importo di € 60.00 per ogni copia del volume per un totale di € _____ incluse le spese di spedizione

❑ bonifico bancario (allego fotocopia) intestato a: Mattioli 1885 spa Via Coduro 1/B, 43036 Fidenza (pr),
presso Cassa di Risparmio di Parma e Piacenza, Ag. 3 di Fidenza; cod. ABI 6230, CAB 65732,c/c 94186751

❑ VISA ❑ MASTERCARD

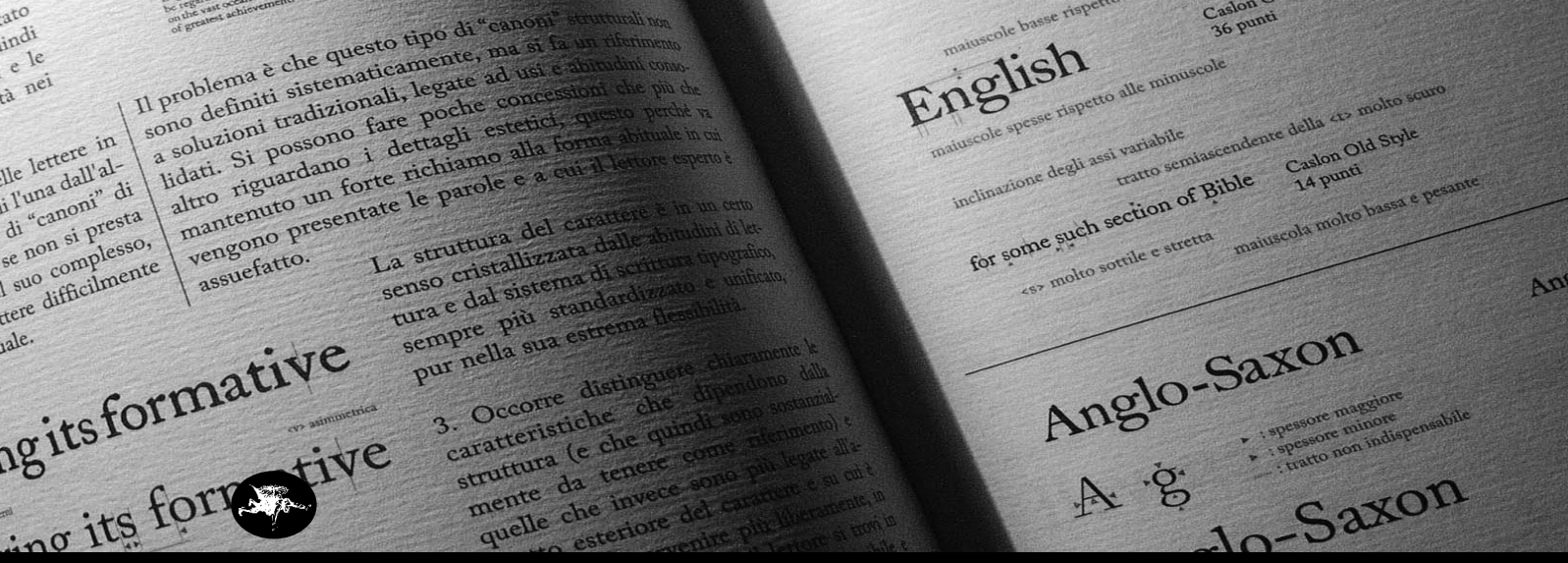
N° carta _____

Scadenza _____

firma _____

Fotocopiare e spedire a:

Mattioli 1885 Casa Editrice
via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (Pr)



MATTIOLI 1885

www.mattioli1885.com

ACTA BIOMEDICA
Giornale Ufficiale della Società di Medicina e Scienze Naturali di Parma diretta da Maurizio Vanelli

ARTROSCOPIA
Bollettino scientifico della Società Italiana di Artroscopia diretta da R. Minola.

CHIRURGIA DELLA MANO
Chirurgia e riabilitazione della mano e dell'arto superiore e Microchirurgia. Organo ufficiale della Società Italiana di Chirurgia della Mano.

DAY SURGERY
Organo ufficiale della Società Italiana di Chirurgia Ambulatoriale e Day Surgery.

EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY
Giornale Europeo di Oncologia; Organo ufficiale della SIT, Società Italiana Tumori, diretta da Leonardo Caldarola e Cesare Maltoni†.

GEA
Giornale Europeo di Aerobiologia, Inquinamento e Infezioni Aerotrasmesse.

G.I.Ma.R.
Giornale Italiano delle Malattie Reumatiche, fondato e diretto da Roberto Marcolongo. Si propone di svolgere un ruolo di collegamento fra lo specialista ed il medico di famiglia.

G.I.M.T.
Giornale Italiano delle Malattie del Torace. Rivista fondata da Aldo Bottero nel 1946, diretta da Luigi Allegra. Rappresenta il principale collegamento tra la Pneumologia e la Medicina di famiglia.

L'INTERNISTA
Giornale di Medicina Interna diretto da Gianfranco Rizzato.
In aggiunta ai quattro numeri ordinari pubblica i "Quaderni dell'Internista" nelle varie aree di medicina interna.

LA MEDICINA DEL LAVORO
Rivista di Medicina del Lavoro ed Igiene industriale fondata da L. Devoto nel 1901.
Bimestrale di informazione nel settore dell'igiene, della prevenzione e delle patologie connesse all'ambiente di lavoro diretto da Vito Foà.

LUCINA
Organo della Federazione Nazionale dei Collegi delle Ostetriche. Raggiunge tutte le ostetriche iscritte, con una periodicità bimestrale.

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
Organo ufficiale della Sertot, Società Emiliano Romagnola Triveneta di Ortopedia e Traumatologia fondata da Raffaele Zanoli.

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE
Organo della Società italiana di Pediatria Preventiva e Sociale. Affronta i temi della prevenzione e dell'impatto sociale in Medicina Pediatrica.

PROGRESS IN NUTRITION
Giornale Italiano del Metabolismo e della Nutrizione, diretto da Andrea Strata e Massimo Cocchi.

QUALITY IN ANAESTHESIA
Espressione editoriale del progetto Qualità in Anestesia, rappresenta un moderno veicolo di approccio alla tecnica della qualità e del miglioramento continuo in Anestesia, Medicina Perioperatoria e Area Critica.

MATTIOLI 1885 SPA - via Coduro 1/b Fidenza (PR) tel 0524/84547 fax 0524/84751 www.mattioli1885.com

BRONCHO MUNAL

J07AX Lisato batterico liofilizzato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRONCHO MUNAL Adulti capsule rigide
BRONCHO MUNAL Bambini capsule rigide
BRONCHO MUNAL Bambini granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

BRONCHO MUNAL Adulti capsule rigide

Una capsula contiene: Lisato batterico liofilizzato di Haemophilus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae e ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes e viridans, Neisseria catarrhalis mg 7,00 (corrispondenti a 36 miliardi di batteri).

BRONCHO MUNAL Bambini capsule rigide

Una capsula contiene: Lisato batterico liofilizzato di Haemophilus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae e ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes e viridans, Neisseria catarrhalis mg 3,50 (corrispondenti a 18 miliardi di batteri).

BRONCHO MUNAL Bambini granulato per sospensione orale

Una bustina contiene: Lisato batterico liofilizzato di Haemophilus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae e ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes e viridans, Neisseria catarrhalis mg 3,50 (corrispondenti a 18 miliardi di batteri).

Per gli eccipienti vedere sez. 6.1

3. FORME FARMACEUTICHE

Capsule rigide per uso orale; Granulato per sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Infezioni recidivanti dell'apparato respiratorio: BRONCHO MUNAL riduce il numero e l'intensità degli episodi infettivi.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Trattamento degli episodi acuti: Una capsula al giorno, da prendere a digiuno (per un minimo di 10 giorni), sino alla scomparsa dei sintomi. Trattamento a lungo termine: Una capsula al giorno, da prendere a digiuno, per 10 giorni consecutivi al mese, per la durata di 3 mesi.

Bambini: Stessa modalità di somministrazione degli adulti, poichè BRONCHO MUNAL bambini contiene la metà della dose per adulti.

Per i bambini che hanno difficoltà di deglutizione, è disponibile BRONCHO MUNAL bustine da somministrare con la stessa posologia delle capsule. Il contenuto della bustina va versato in una bevanda (succo di frutta, latte, ecc.) prima della somministrazione.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Generalmente controindicato nel primo trimestre di gravidanza (vedere sez. 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'assunzione di BRONCHO MUNAL non richiede alcuna precauzione particolare.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono note interazioni con farmaci o altre sostanze.

4.6. Gravidanza e allattamento

Per quanto non siano stati osservati effetti tossici nell'animale, è consigliabile non somministrare BRONCHO MUNAL durante i primi tre mesi di gravidanza.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Nessuno.

4.8. Effetti indesiderati

L'incidenza complessiva di effetti indesiderati riportati nel corso degli studi clinici è del 3-4%. Le reazioni più frequentemente riportate sono: disturbi gastrointestinali (nausea, dolore addominale, vomito), manifestazioni cutanee (rash, orticaria), disturbi a carico dell'apparato respiratorio (tosse, dispnea, asma), febbre, affaticamento, reazioni allergiche.

In caso di prolungati disturbi gastrointestinali il trattamento con BRONCHO MUNAL deve essere interrotto.

Analogamente, in caso di persistenti manifestazioni cutanee e disturbi a carico dell'apparato respiratorio, il trattamento deve essere interrotto, in quanto potrebbe trattarsi di reazione allergica.

4.9. Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: vaccino batterico; agente immunostimolante.

Codice ATC: J07AX

BRONCHO MUNAL stimola le difese naturali dell'organismo ed aumenta la resistenza alle infezioni delle vie respiratorie. Questa azione è stata messa in evidenza con test di protezione attiva, di stimolazione dei macrofagi e con l'aumento dei linfociti T circolanti e delle immunoglobuline secrete a livello delle mucose delle vie respiratorie.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Ad oggi non è disponibile alcun modello sperimentale.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza

Le prove di tossicità acuta effettuate in diverse specie animali non hanno permesso di determinare la DL_{50} sia con la somministrazione orale che con somministrazione endovenosa ed intraperitoneale.

Il BRONCHO MUNAL, dopo somministrazione unica o ripetuta per via orale, risulta essere praticamente atossico, poichè sino alla dose più elevata sperimentata di 100 mg/Kg/die nella prova subacuta sui cani (corrispondente a 1000 volte la prevista dose umana) e nelle prove sui ratti della durata sino a 6 mesi e sino a 2000 mg/Kg (corrispondenti a 20.000 volte la prevista dose umana) non si manifestarono reazioni tossicologiche di una certa rilevanza.

Nelle prove tossicologiche sulla riproduzione (fertilità, embriotossicità o fetotossicità, teratogenicità, sviluppo perinatale e post-natale) non si sono evidenziati effetti secondari di alcun genere.

Il BRONCHO MUNAL non presenta alcuna proprietà mutagena.

Nei test intradermici sull'uomo e sulle cavie non si ha alcun indizio di sensibilizzazione da assunzione orale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Capsule

Amido di mais pregelatinizzato; Mannite; Propile gallato; Sodio glutammato; Magnesio stearato; Acqua. Sostanze costituenti la capsula: Gelatina; Titanio diossido (E 171); Indigotina (E 132).

Granulato per sospensione orale

Amido di mais pregelatinizzato; Mannite; Magnesio silicato; Propile gallato; Sodio glutammato; Magnesio stearato; Acqua.

6.2. Incompatibilità

Non si conoscono incompatibilità gravi con altre sostanze.

6.3. Validità

A confezionamento integro: 3 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Il prodotto deve essere mantenuto al riparo dalla luce e da fonti di calore diretto.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Capsule: blister PVC/PVDC/alluminio contenenti ognuno 10 capsule di gelatina dura; confezioni da 10 e 30 capsule Adulti e da 10 e 30 capsule Bambini.

Granulato per sospensione orale: bustine di accoppiato carta/alluminio/polietilene; confezioni da 10 e 30 bustine Bambini.

6.6. Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Bustine: versare il contenuto di una bustina in una bevanda (succo di frutta, latte, ecc.). Vedere anche sez. 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOGEN PHARMA S.p.A.
Via Meucci 36 – 56014 Ospedaletto - PISA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRONCHO MUNAL Adulti capsule rigide - 10 capsule
026609014
BRONCHO MUNAL Adulti capsule rigide - 30 capsule
026609026
BRONCHO MUNAL Bambini capsule rigide - 10 capsule
026609038
BRONCHO MUNAL Bambini capsule rigide - 30 capsule
026609040
BRONCHO MUNAL Bambini granulato per sospensione orale - 10 bustine
026609065
BRONCHO MUNAL Bambini granulato per sospensione orale - 30 bustine
026609053

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO/RINNOVO

BRONCHO MUNAL Adulti capsule rigide - 10 capsule	01 - 1993/01 - 2003
BRONCHO MUNAL Adulti capsule rigide - 30 capsule	01 - 1993/01 - 2003
BRONCHO MUNAL Bambini capsule rigide - 10 capsule	01 - 1993/01 - 2003
BRONCHO MUNAL Bambini capsule rigide - 30 capsule	01 - 1993/01 - 2003
BRONCHO MUNAL Bambini granulato per sospensione orale - 10 bustine	08 - 2000/01 - 2003
BRONCHO MUNAL Bambini granulato per sospensione orale - 30 bustine	08 - 2000/01 - 2003

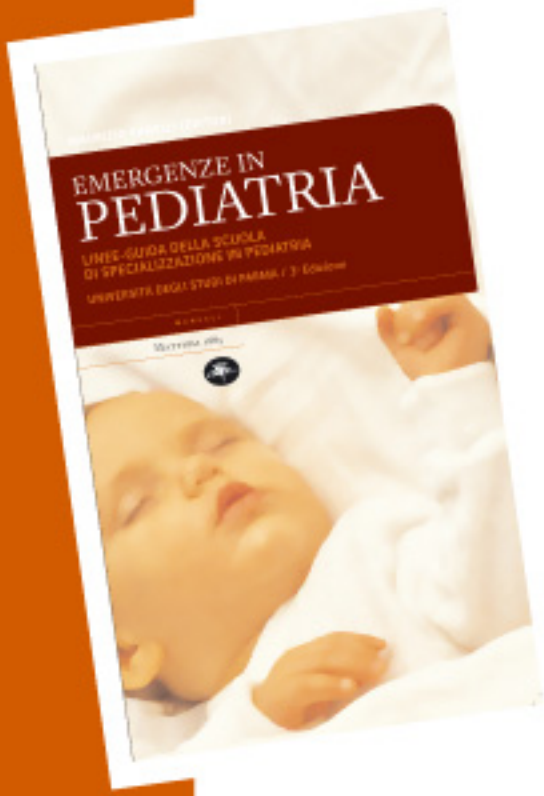
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2004.

Dep. Min. Sal. 28/06/04

125/09

ABIOGEN PHARMA S.P.A.



EMERGENZE IN PEDIATRIA

LINEE GUIDA DELLA SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN PEDIATRIA

A CURA DI MAURIZIO VANELLI

ISBN > 88-89397-36-5 PAGINE > 228 PREZZO > 16 EURO

OPERA

"Emergenze in Pediatria" venne pubblicato la prima volta 10 anni fa ed ebbe una seconda edizione nel 2000, in occasione della ricorrenza del centesimo anno di insegnamento della Pediatria all'Università di Parma. Oggi, ne esce la terza edizione, arricchita di argomenti e di autori, ma con le stesse finalità della prima: presentare gli orientamenti terapeutici di una Scuola, quella di Parma, e fornire linee di comportamento pratico a studenti, Pediatri in formazione e a quant'altri si trovano ogni giorno ad affrontare una situazione di emergenza nella vita di un bambino.

CURATORE

Maurizio Vanelli è Direttore della Scuola di Specializzazione in Pediatria dell'Università degli Studi di Parma.

DAL TESTO

I co-autori di queste "Emergenze" sono specialisti di prima linea sotto tutti gli aspetti, ciascuno provvisto di un curriculum scientifico e clinico di eccellenza, iniziato in Scuole pediatriche all'avanguardia in Europa e in Nord-America e, in seguito, affinato sul campo a Parma. Alcuni hanno voluto che, accanto al proprio nome, comparisse anche quello dei colleghi più giovani, trasformando in questo modo gli allievi della Scuola in protagonisti attivi della propria formazione. Anche così si contribuisce a mantenere vitale una Scuola.

Maurizio Vanelli

NEL PRATICO FORMATO POCKET, PENSATO APPOSTA PER STARE NELLA TASCA DEL CAMICE

67 CAPITOLI PER ALTRETTANTE SITUAZIONI D'EMERGENZA

L'ESPERIENZA DI 52 PROFESSIONISTI AL SERVIZIO DI STUDENTI, PEDIATRI IN FORMAZIONE E MEDICI GENERICI

MATTIOLI 1885

in tutte le librerie
oppure on-line:
www.mattioli1885.com

BRONCHO MUNAL

J07AX

Lisato batterico liofilizzato

Dep. Min. Sal. 28/06/04

Infezioni respiratorie ricorrenti:

L'IMPORTANZA DELLA PROTEZIONE

ABIOGEN PHARMA S.P.A.