ANNO I - NUMERO 3-4/2006 ISSN 1970-8165

MATTIOLI 1885

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

3-4/2006

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, AUT. N° 060019 DEL 15/09/06 - DCB BO

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

3-4/2006

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

APPROFONDIMENTO IN TEMA DI PROBLEMATICHE SOCIALI

3 *M. Zaffaroni, A. Monzani, D. Avanzo, S. Mura, M. Pacchin, M.A. Pulito, G. Bona* - Adolescenti stranieri non accompagnati e devianza minorile

CASI CLINICI

9 *F. Fama, M. Bove, G. Cannalire, G. Weber* - Perchè non sottovalutare una gastroenterite?

14 *M. Pitea, V. Biffi, F. Brambillasca, G. Barera, P. Sgaramella* - Un caso clinico di ipertransaminasemia criptogenetica in età pediatrica

RUBRICHE

DALLA TEORIA ALLA PRATICA

18 *G. Cavagni, S. Donnanno, A. Spatini, G. Trimarco* – La diagnosi di allergia nel bambino per l'ambulatorio del Pediatra

27 *G. V. Zuccotti, D. Dilillo, D. Spiri, A. Peri, F. Ottavini, D. Minorati* Patologie croniche delle ghiandole salivari in età pediatrica

33 *L. Venturelli* - Il telefono nella gestione del bambino con patologia cronica

37 *L. De Giovanni, C. Casile, D. De Giovanni* - Rilevazione epidemiologica ed incidenza dell'obesità infantile nel Salento

40 *G. Di Mauro, L. Mariniello* - Utilizzo di OM-85 per la prevenzione delle infezioni respiratorie in pazienti pediatrici. review della letteratura

APPROFONDIMENTI IN TEMA DI VITAMINA D

49 *F. R. Greer* - Problematiche nello stabilire le raccomandazioni riguardanti la vitamina D per i lattanti e i bambini

MATTIOLI 1885

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

edit@mattioli1885.com
www.mattioli1885.com

EDITING
Valeria Ceci, Natalie Cerioli
Cecilia Mutti
Editing manager
Anna Scotti

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

La SIPPS e il lavoro minorile

Giuseppe Di Mauro
Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Un bimbo in pericolo non può attendere

Koffi Annan

Cari amici, cari colleghi,
dal Congresso Nazionale SIPPS di Lecce, "un'infanzia da difendere, il ruolo del pediatra", è emersa una toccante denuncia sulla silenziosa sofferenza di milioni di bambini vittime di sfruttamento e di violenza nel mondo.
L'espressione "lavoro minorile" evoca immediatamente l'immagine di adolescenti "incatenati" ai telai di buie fabbriche, come se un unico lungo, terribile, filo collegasse il Lancashire del primo Ottocento all'Asia Meridionale del XXI secolo. In realtà i minori svolgono una grande varietà di lavori in diversi ambiti, ma quasi sempre questi lavori risultano inaccettabili perché espressione di sfruttamento e di coercizione.
Con le parole della dr.ssa M.G. Lay, funzionario dell'ILO (Organizzazione Internazionale del Lavoro), durante i lavori di Lecce, ci si è appellati fortemente alla consapevolezza ed all'azione per cercare di demolire il muro di indifferenza che ruba ai minori l'infanzia e preclude lo sviluppo del loro potenziale di vita.
Nessuno sa con certezza quanti sono nel mondo i bambini che lavorano; certo è che lo sfruttamento dei minori, nelle sue diverse forme, è unanimemente condannato, ma universalmente praticato e politicamente tollerato.
Il recente aumento di interesse intorno al lavoro minorile si è spesso basato su quattro pregiudizi assai diffusi: 1. che il lavoro minorile sia un problema circoscritto al mondo in via di sviluppo; 2. che rappresenti una conseguenza naturale ed inevitabile della povertà; 3. che la maggior parte dei minori lavoratori presti servizio in aziende che producono beni a basso costo destinati all'esportazione nel mondo ricco; 4. che la soluzione semplice per eliminare il problema sia la sanzione commerciale, ossia il boicottaggio.
Relativamente al primo punto, c'è da dire che, anche se la maggioranza dei bambini lavoratori vive nei paesi in via di sviluppo, i minorenni lavorano abitualmente in tutti i paesi del mondo. Nel mondo industrializzato, per esempio, pochi considerano un "lavoro" l'impiego di un bambino nella consegna dei giornali o in altri "piccoli lavori" che, di solito, hanno il fine di far guadagnare una paghetta per le spese personali, e non è rara la condizione di forme anche pericolose di lavoro che ha tutt'altro significato, come i minori impiegati nel lavoro agricolo, nell'edilizia e nell'industria. Pochi anni or sono un'indagine nello stato di New York portò ad identificare oltre 11.000 bambini occupati illegalmente, di cui la metà lavorava nei campi ancora umidi di pesticidi ed oltre un terzo si era trovato, in almeno un'occasione, sotto l'aspersione diretta del tossico.
Per quanto riguarda il secondo punto, diciamo che se un bambino è impiegato in un lavoro, tanto più se pericoloso, usurante o eccessivamente prolungato, direttamente o indirettamente, qualcuno – un datore di lavoro, un genitore, un cliente, etc. – ne trae dei benefici. Il lavoro minorile deve essere eliminato indipendentemente dalle misure mirate alla riduzione della povertà perché, come si legge nella Convenzione sui Diritti dell'Infanzia, "lo sfruttamento del lavoro minorile rappresenta un oltraggio morale ed un affronto alla dignità umana" e necessita di misure di "priorità immediata all'eliminazione, totale e di facto".
Relativamente al terzo pregiudizio, è vero che le industrie d'esportazione sono il settore più noto in cui i bambini lavorano, ma ci sono decine di milioni di minori che, in tutto il mondo, vengono utilizzati in settori non legati alla vendita all'estero. Uno studio del '95 in Bangladesh ha identificato oltre 300 generi di lavoro diverso, dalle faccende domestiche alla fabbricazione di mattoni, dalla riparazione delle biciclette alla raccolta dell'immondizia e degli stracci.
Pertanto il quarto pregiudizio, relativo alle pressioni dei consumatori e degli Enti di difesa dell'infanzia sui dei governi per esercitare sanzioni e boicottaggi al fine di combattere il lavoro minorile, è sbagliato perché tali sanzioni colpirebbero esclusivamente le industrie per l'esportazione, che sfruttano una percentuale esigua di minorenni, ignorando totalmente la restante attività; anzi, spesso nel lungo termine risultano di danno invece che di aiuto ai bambini. La famosa legge Harkin del 1992 proibì l'importazione negli USA di prodotti realizzati con il lavoro di bambini sotto i 15 anni di età. Dopo pochi mesi, ancor prima che tale legge diventasse operativa, si determinò il panico in tutta l'industria tessile del Bangladesh che esportava oltre il 60% dei suoi manufatti. La conseguenza di ciò fu che i minori lavoratori, quasi tutti ragazze, vennero sbrigativamente licenziati dalle fabbriche e finirono in condizioni di rischio e di guadagno assai peggiori, quale ad esempio il giro di prostituzione.
Pertanto il lavoro minorile costituisce un fenomeno assai complesso, incastonato saldamente in strutture nazionali ed altamente condizionato da pressioni globali e da logiche di mercato e rappresenta una disfunzione del mercato del lavoro che comporta effetti socio-economici devastanti ed irreversibili ai danni di individui oltremodo vulnerabili. L'ILO attraverso il suo Programma Internazionale per l'Eliminazione del Lavoro Minorile (IPEC) si impegna quotidianamente per l'eliminazione di tale piaga sociale e ci chiede, quali medici pediatri, di collocare tra le nostre priorità la mobilizzazione verso la salvaguardia e la promozione della salute per quei 200 ed oltre milioni di bambini che sono soli, non tutelati dagli adulti, esposti alla denutrizione, ai traumi, a miserevoli condizioni ambientali; ci chiede altresì un aiuto per sconfiggere l'ignoranza, l'omertà e l'indifferenza, e per diffondere l'informazione al fine di prevenire i danni immediati e futuri per tali minori coinvolti.
La SIPPS si assume questo compito quale imperativo guida del proprio impegno professionale e sociale.

Adolescenti stranieri non accompagnati e devianza minorile

M. Zaffaroni[1], A. Monzani[1], D. Avanzo[1], S. Mura[1], M. Pacchin[2], M.A. Pulito[3], G. Bona[1]
[1] *Clinica Pediatrica di Novara*
[2] *Ufficio Epidemiologico ASL 6 – Vicenza*
[3] *Tribunale per i Minorenni di Lecce*
Gruppo di Lavoro Nazionale per il Bambino Immigrato della Società Italiana di Pediatria

Parole chiave
Adolescenti, immigrati, devianza minorile.

Key words
Adolescents, immigrants, young people deviancy

Riassunto
L'Italia è diventata negli ultimi decenni meta di immigrazione: oltre il 19% degli immigrati è rappresentato da minorenni (circa 500 mila), fra questi quasi 8 mila soggetti rientrano nella definizione di "minore straniero non accompagnato", ragazzi completamente soli o che vivono con adulti diversi dai genitori o parenti che non ne sono legalmente tutori. Le stime disponibili sul numero di stranieri non accompagnati in Italia sono approssimate per difetto, in quanto molti minorenni presenti nel nostro Paese si trovano in condizione irregolare, sia perché non intercettati alla frontiera, sia perché rifiutano i percorsi formativi, lavorativi o scolastici proposti dalle Comunità di accoglienza.
Le istituzioni italiane che attualmente accolgono le concentrazioni più elevate di minorenni di origine straniera sono quelle penali; esiste infatti un alto rischio di devianza per gli immigrati che giungono in Italia soli e senza figure di riferimento adulte. Dalle casistiche ministeriali emergono realtà di ragazzi nomadi slavi dediti ai furti in appartamento, nordafricani sfruttati per lo spaccio di droga, giovani dell'Est Europa vittime del racket organizzato per lo sfruttamento della prostituzione. La criminalità minorile in Italia assume connotazioni diverse rispetto al territorio: al Centro-Nord più alto è il numero di reati commessi da stranieri, soprattutto contro il patrimonio e nell'ambito di produzione e traffico illecito di sostanze stupefacenti.
Nei confronti dei minori stranieri condannati, contrariamente a quanto avviene per gli italiani, il provvedimento disciplinare più frequentemente applicato è la custodia cautelare, mentre molto più raro è il ricorso alle altre misure alternative alla detenzione.

Summary
In the last few decades Italy has become destination of immigration. Actually young people under 18 years old represent almost 19% of immigrants, near 8,000 of them are "foreign not accompanied minors". This category refers to both minors totally alone and minors who live with grown-up people different from parents or relatives.
The number of "foreign not accompanied minors" in Italy are approximated by defect, because most of them are irregular as they are stowaways, or they refuse both working and scholastic formation offered by Welcome Communities.
Minors are prevalently male and they come above all from Albany, Morocco and Rumania.
The Italian Institutions that receive the largest number of foreign minors are criminal institutions: immigrants arriving in Italy alone without any kind of grown-ups have actually an high risk of deviancy.
Case histories show examples of young nomadic Slav people dedicated to housebreaking, of North Africans exploit as drug runner and drug pusher, of East Europe young introduced in organized racket and prostitution.
In Central-North Italy,the crimes committed by foreign not accompanied minors are particularly crimes against property and linked to production and illicit traffics in drugs.
Preventive detention is the most frequently applied disciplinary action for damned foreign adolescents; other measures different from detention are seldom adopted.

Introduzione

L'Italia, in passato paese di emigrazione, negli ultimi decenni è diventata meta di un sempre maggior numero di immigrati, partiti volontariamente per ragioni di lavoro, studio, salute, o costretti a lasciare il loro Paese in quanto rifugiati politici o profughi di guerra. Rispetto alla provenienza si possono distinguere: cittadini dell'Unione Europea; immigrati da altri Paesi ad Avanzato Sviluppo (Stati Uniti, Giappone, Canada, Svizzera); immigrati da Paesi in Via di Sviluppo (PVS); apolidi e nomadi.

Attualmente in Italia circa il 5 % della popolazione (2 milioni e 700 mila) è rappresentato da persone straniere con regolare permesso di soggiorno, oltre l'85 % provenienti da PVS; ad esse si devono aggiungere gli immigrati rimasti nella clandestinità e quelli in attesa di regolarizzazione. La presenza straniera è concentrata in particolare nelle regioni centro-settentrionali e nelle maggiori città italiane. Secondo stime recenti, il 20 % degli immigrati presenti in Italia è rappresentato da bambini ed adolescenti, perciò i minorenni di origine straniera attualmente presenti nel nostro Paese sono quasi 500 mila. Il 78% dei minori di origine straniera in Italia ha meno di 14 anni ed il loro numero è destinato ad aumentare ancora nei prossimi anni, per effetto del costante aumento degli ingressi dovuto al ricongiungimento familiare e al crescente numero di nascite di bambini con genitori immigrati da PVS (1, 2, 3).

Tra i bambini e gli adolescenti immigrati che vivono in Italia, una quota non trascurabile è costituita da soggetti che rientrano nella definizione di "minore straniero non accompagnato", ovvero "il minorenne non avente cittadinanza italiana o di altri stati dell'Unione Europea che si trova per qualsiasi causa nel territorio dello stato privo di assistenza e rappresentanza da parte dei genitori o di altri adulti per lui legalmente responsabili in base alle leggi vigenti nell'ordinamento italiano" (D.P.C.M. 9 dicembre 1999 n. 535). Va sottolineato come tale definizione non faccia riferimento unicamente ai minori completamente soli, ma anche ai minori che vivono con adulti diversi dai genitori o parenti oltre il terzo grado, che non ne siano tutori o affidatari in base ad un provvedimento formale (4, 5).

Il Comitato per i Minori Stranieri (CMS), organo istituito presso il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, ha il compito di curare il censimento di questi ragazzi. Gli adolescenti stranieri non accompagnati, in maggioranza maschi (86,2%) di età compresa tra i 16 e i 18 anni, arrivano soprattutto da Albania (30,1%), Marocco (25,6%) e Romania (20,8%), paesi di origine di più dei tre quarti dei minori segnalati. (Tabella 1).

Nel 2003, risultavano in Italia 7.040 adolescenti stranieri non accompagnati, con una lieve diminuzione rispetto al precedente dato del novembre 2001, quando i minori segnalati erano pari a 7.823. Occorre però rilevare come tale dato sottostimi probabilmente la reale entità dell'immigrazione di bambini e ragazzi non accompagnati in Italia: la maggior parte dei minori stranieri non accompagnati è infatti presente sul territorio italiano in condizione irregolare, sia perché spesso non intercettati in frontiera, sia perché molti rifiutano percorsi formativi, lavorativi o scolastici, proposti dalle Comunità di accoglienza incaricate dal Tribunale dei minori e sfuggono emarginandosi nella clandestinità.

Questo fenomeno è alimentato dalla necessità per i giovani immigrati, di trovare in Italia un lavoro e un futuro migliore, con la complicità delle

Tabella 1 - Nazionalità dei minori non accompagnati segnalati al CMS. nell'anno 2003.

Paese di provenienza	Numero	%
Albania	2122	30,1
Marocco	1802	25,6
Romania	1462	20,8
Serbia-Montenegro	224	3,2
Algeria	158	2,2
Iraq	105	1,5
Altri Paesi	1167	16.7
Totale Minori	7040	100

il 20 % degli immigrati presenti in Italia è rappresentato da bambini ed adolescenti, perciò i minorenni di origine straniera attualmente presenti nel nostro Paese sono quasi 500 mila.

Tabella 2 - Reati a carico di minori transitati in CPA nel 1999.

Categorie di reato	Italiani		Stranieri		Totale	
	MF	F	MF	F	MF	F
Contro il patrimonio						
Furto	103	-	234	109	337	109
Furto aggravato	634	21	1.177	662	1.811	683
Tentata rapina	70	6	78	48	148	54
Rapina	121	1	117	42	238	43
Rapina aggravata	258	3	50	18	308	21
Estorsione	69	2	19	2	88	4
Truffa	9	-	-	-	9	-
Ricettazione	33	3	18	1	51	4
Danneggiamento	23	2	10	4	33	6
Altri	113	3	196	85	309	88
Totale Contro il patrimonio	1.433	41	1.899	971	3.332	1.012
Contro la persona						
Omicidio volontario	29	1	5	1	34	2
Tentato omicidio	26	1	9	-	35	1
Sequestro di persona	10	-	7	1	17	1
Lesioni volontarie	32	2	17	2	49	4
Sessuali	30	-	6	-	36	-
Altri	9	1	6	2	15	3
Totale Contro la persona	136	5	50	6	186	11
Contro disposizioni T.U. 309/90	495	28	396	2	891	30
Altri reati						
Possesso di arma	61	2	7	1	68	3
Uso di arma	59	-	1	-	60	-
Resistenza e violenza a P.U.	47	2	23	1	70	3
Associazione a delinquere	4	-	3	-	7	-
Associazione di stampo mafioso	3	-	-	-	3	-
Guida senza patente	6	-	1	-	7	-
Altri	13	-	44	10	57	10
Totale altri reati	193	4	79	12	272	16
Totale complessivo	**2.257**	**78**	**2.424**	**991**	**4.681**	**1.069**

famiglie, disposte a indebitarsi per pagare il viaggio, il cui costo si aggira tra gli 800 e 1500 euro. Per questo "investimento", viene stipulato con i trafficanti di minori un vero e proprio contratto, che prevede il versamento di un anticipo alla partenza e il saldo dell'intero costo del viaggio una volta che il ragazzo arriva a destinazione.

La condizione giuridica dei minori stranieri non accompagnati è stata oggetto di provvedimenti legislativi che si sono succeduti negli anni ("legge Martelli" n. 39/1990, "legge Turco-Napolitano" n. 40/1998, D.P.C.M. n. 535/1999, fino alla cosiddetta "Bossi-Fini" n. 189/2002): l'iter vigente prevede che, una volta identificati e dimostrata la minore età, i minori vengano segnalati al Comitato Minori Stranieri, il quale dispone indagini nel paese d'origine e, qualora sia nel superiore interesse del minore stesso, attua il rimpatrio assistito.

In alternativa a questa opzione, la legge stabilisce che il minore straniero goda dell'inespellibilità, tranne che per motivi di ordine pubblico e sicurezza dello stato, e che abbia invece un diritto soggettivo - come minorenne - ad ottenere il permesso di soggiorno.

Rispetto al permesso di soggiorno, prevale infatti la condizione di minore rispetto alla condizione di straniero: per questo motivo viene emesso un permesso di soggiorno

«per minore età». Al compimento della maggiore età, diventa però problematico ottenere un permesso di soggiorno in quanto questo è fatto largamente dipendere da decisioni del Comitato Minori Stranieri che raramente si esprime al riguardo: di conseguenza i neo-maggiorenni vengono lasciati in condizione di irregolarità.

Nell'analizzare la realtà di questi soggetti è fondamentale rilevare come, proprio per il fatto di essere soli e privi di figure di riferimento adulte, siano particolarmente a rischio di incorrere in esperienze di devianza, che vanno dall'accattonaggio, dai piccoli furti, dagli scippi, fino allo spaccio, alla prostituzione, al racket organizzato. Spesso si tratta di giovani e giovanissimi provenienti da famiglie senza risorse, inviati in Italia senza concreti progetti né prospettive, che si ritrovano costretti a mettere in atto ogni possibile soluzione, lecita o meno, per guadagnare cifre irrisorie (6, 7).

Le istituzioni italiane che attualmente accolgono con maggiore frequenza minorenni di origine straniera non sono quelle scolastiche, assistenziali o lavorative, bensì quelle penali che, insieme alle strutture della giustizia minorile, sono diventate il luogo pubblico dove più alta è la concentrazione di ragazzi stranieri (8). In effetti, le statistiche relative all'andamento della criminalità minorile consentono di valutare il maggior rischio di devianza per i ragazzi immigrati (9, 10).

La devianza dei minori immigrati si articola in diverse tipologie: ragazzi nomadi slavi (giovani o bambine d'età inferiore a 14 anni dedite a furti in appartamento), ragazzi nordafricani (in genere sfruttati come corrieri o addetti al piccolo spaccio di droga), ragazzi dell'Est Europa (racket organizzato della prostituzione e della criminalità). Dall'analisi della distribuzione territoriale risulta una più rilevante percentuale di denunce di minori stranieri nelle regioni del Centro-Nord rispetto al Sud. La criminalità minorile assume connotazioni diverse rispetto al territorio: al Centro-Nord la devianza si riscontra soprattutto nei grandi agglomerati urbani, ove all'alta densità di popolazione si accompagnano fattori di degrado sociale e culturale ed è più elevata l'incidenza dei reati consumati da minori extracomunitari o nomadi; nelle regioni meridionali va evidenziata la più spiccata tendenza ad associarsi nell'orbita della criminalità organizzata (11, 12).

Nella valutazione delle tipologie di reato (Tabella 2), per gli stranieri assumono particolare rilevanza i reati contro il patrimonio (57%) (reati di furto, furto aggravato, rapina e rapina aggravata) e i reati contro le disposizioni del T.U. 309/90, riguardanti soprattutto la produzione e il traffico illecito di sostanze stupefacenti (art. 73) (44%); al contrario si riscontra come i reati contro la persona, di maggiore pericolosità sociale, siano commessi quasi esclusivamente da italiani (73%) .

Osservando la ripartizione nell'applicazione delle misure cautelari alla dimissione dai CPA si evidenzia come la custodia cautelare sia la misura più applicata soprattutto per gli stranieri, per i quali si fa ricorso a misure sostitutive o alternative alla detenzione (come la permanenza in casa, la misura delle prescrizioni, la collocazione in comunità) con frequenza nettamente inferiore rispetto ai minori italiani, per i quali è più facile attivare risorse ambientali e familiari.

Nel 2004, i minori stranieri nei CPA sono stati 2.279, pari al 59 % di tutti i minori entrati e transitati nei centri a livello nazionale. In particolare elevate percentuali di stranieri sul totale dei minori transitati nei

Le istituzioni italiane che attualmente accolgono con maggiore frequenza minorenni di origine straniera non sono quelle scolastiche, assistenziali o lavorative, bensì quelle penali.

Tabella 3 -Flussi di utenza dei Centri di Prima Accoglienza (C.P.A.) e Istituti Penali per Minori - Situazione nazionale nel I semestre 2005.

Movimenti e presenze	Minori italiani			Minori stranieri			Totale minori		
	M	F	M+F	M	F	M+F	M	F	M+F
Ingressi in C.P.A.	777	35	812	736	366	1102	1513	401	1914
Ingressi Istituti Penali	264	25	289	358	121	479	622	146	768

CPA sono state registrate nelle grandi città fino ad arrivare all'81,6% di Torino, all'82,3% di Roma e al 76% di Milano.
Gli ingressi nei Centri di Prima Accoglienza (CPA) nel primo semestre del 2005 sono stati 1914 (contro i 4248 dell'intero anno 1999): 812 sono italiani (il 42.4%), 1102 stranieri (il 57.5%).
Gli ingressi negli Istituiti Penali per Minorenni (IPM) nel primo semestre del 2005, sono stati 768 (contro i 1876 dell'intero anno 1999): 289 italiani e 479 stranieri, rispettivamente il 37.6% ed il 58.3% (Tabella 3).
Per quanto riguarda i minori stranieri che entrano nel circuito penale, si rileva un'applicazione della detenzione molto più frequente rispetto ai minori italiani e un elevato fallimento dei percorsi di reinserimento sociale: nel solo territorio di Roma, nel 2004, sono entrati in Istituto 60 minori italiani e ben 269 adolescenti stranieri, ovvero l'81% sul totale degli ingressi.
Accanto alla realtà della delinquenza minorile, grave e drammatica per molti minorenni immigrati è la condizione di sfruttamento e marginalità sociale legata al mercato della prostituzione. La tratta riguarda in genere adolescenti (in passato solo ragazze e bambine, negli ultimi anni anche maschi) provenienti dall'Est europeo (ex-Jugoslavia, Albania, Romania).
Secondo un rapporto CENSIS sullo "Sfruttamento sessuale dei minori" emerge che nel 1998 erano presenti in Italia 25.000 prostitute, di cui 2.200 minorenni; fra queste ultime 2.000 erano minorenni immigrate, di cui 900 albanesi e 300 nigeriane. Le stime quindi indicavano che l'incidenza della prostituzione minorile sulla prostituzione rappresentava circa il 9 %, ma nell'ambito della prostituzione minorile, oltre il 90 % riguardava adolescenti immigrate. Sempre secondo questa fonte, le minori albanesi da sole rappresenterebbero il 45% della prostituzione minorile immigrata in Italia (13).
A questo riguardo, Save The Children ha segnalato che le albanesi costrette a prostituirsi in paesi stranieri sarebbero 30.000, di cui una buona percentuale minorenni. In particolare, le prostitute albanesi sono circa 15mila in Italia e almeno 6mila in Grecia con una percentuale di minori coinvolte compresa tra 60 e 80 %. La gravità del fenomeno sembra in relazione al grado di povertà e alla carenza di istruzione nei villaggi di aree rurali, dove circa il 90 % delle ragazze al di sotto dei 14 anni non frequenta più la scuola per paura di cadere nelle mani dei trafficanti durante il tragitto (14).
L'arrivo in Italia e l'organizzazione dell'attività sono gestiti dal racket: le vittime si ritrovano inserite in un sistema in cui risultano a tutti gli effetti schiave dei loro sfruttatori. Non è pertanto facile trovare soluzioni per aiutare coloro che intendono sottrarsi al mondo dello sfruttamento della prostituzione (15).
Dall'analisi delle preoccupanti condizioni di isolamento, violenza e sfruttamento, che troppo frequentemente vedono coinvolti minori stranieri non accompagnati, risulta necessario attuare politiche di integrazione e misure di prevenzione dei comportamenti devianti soprattutto nei confronti dei minori che vivono in condizioni di irregolarità e di elevato rischio sociale .
Nel corso degli ultimi anni sono state realizzate in Italia iniziative volte a favorire la nascita di una cultura di tutela e di lotta contro lo sfruttamento dei minori sotto qualsiasi forma. Fra le più rilevanti sono: la creazione di un Centro di documentazione e analisi, con sede a Firenze, con il compito di elaborare le informazioni riguardanti i vari aspetti della condizione di vita dei minori; il Piano Nazionale per l'Infanzia e l'Adolescenza realizzato per affrontare i problemi dell'infanzia non più in maniera episodica, ma organica; la Commissione Nazionale per il coordinamento degli interventi in materia di maltrattamenti, abusi e sfruttamento sessuale dei minori; il Nucleo Operativo di Polizia delle Telecomunicazioni composto da specialisti in materia di sicurezza; l'istituzione di un Ufficio Minori in tutte le Questure; l'approntamento di linee guida della Cooperazione italiana relativa ai minori nelle quali si auspica "la prevenzione e lo sradicamento delle situazioni di sistematico sfruttamento e commercio sessuale aventi ad oggetto i minori" (16).
Alla comunità pediatrica italiana spetta il dovere di acquisire competenze scientifiche e culturali adeguate e di intervenire attivamente nelle sedi istituzionali preposte affinché sia garantito a questi bambini il conseguimento di un livello di salute psicofisica non difforme da quello di tutti gli altri bambini della comunità

Accanto alla realtà della delinquenza minorile, grave e drammatica per molti minorenni immigrati è la condizione di sfruttamento e marginalità sociale legata al mercato della prostituzione.

nazionale, con le medesime opportunità (17, 18, 19). Questo è quanto previsto, anche se attualmente purtroppo spesso disatteso, dalla Convenzione di New York del 1989 sui Diritti del Fanciullo, documento che dal 1991 è Legge della Repubblica Italiana (Legge 27.5.91 n. 176). Un miglioramento delle attuali condizioni di questi soggetti sarà realizzabile solo con l'attiva partecipazione dei pediatri e di tutti gli operatori socio-sanitari che si occupano dell'infanzia (20, 21, 22). Il compito infatti è quello di contribuire alla tutela del minore e alla prevenzione del disagio giovanile, in particolare di quei minorenni immigrati nel nostro Paese senza figure adulte di riferimento, esposti a maggior rischio di essere vittime di abusi, marginalità sociale e devianza.

Bibliografia

1. Geraci S., Marceca M. "Aspetti demografici e legislativi di interesse sanitario" In: "Il bambino immigrato" (pag, 9-23) - EDITEAM Gruppo Editoriale 2003.
2. Bona G., Zaffaroni M. "I bisogni di salute del bambino immigrato" Attualità in Pediatria 2006 (in corso di stampa)
3. Pacchin M. I diritti dei minori e il disagio scolastico e sociale. Il rischio di devianza. In: G.Bona (a cura di) Il Bambino Immigrato Vol. I . Editeam gruppo Ed. 2003;121-45.
4. Pulito M.A. Minori adolescenti stranieri non accompagnati. In F. Cataldo e O. Gabrielli (a cura di) Il Bambino Immigrato Vol. II . Editeam gruppo Ed. 2005;77-80.
5. Bona G e Zaffaroni M. "Adolescenti immigrati o di origine straniera". Minerva Pediatrica 2001; 53: 411-418.
6. Aalla L, Gecele M. "Percorsi sociali della devianza fra Maghreb e Italia" Minorigiustizia 2000/1:139-147.
7. Zaffaroni M., Vercellotti A., Ramon A., Binotti M., Bona G. "Bambini e adolescenti stranieri. Soggetti a rischio di emarginazione e abusi". Atti Convegno "Il bambino immigrato. Organizzarsi per curare" - Sacile (PN), 2001 (pag. 25-38).
8. Miazzi L. "La condizione giuridica dei bambini stranieri in Italia" Minorigiustizia 1999/3: 104-133.
9. Ministero della Giustizia, Ufficio Centrale per la Giustizia minorile "Minorenni denunciati alle Procure della repubblica presso i Tribunali per i minorenni" – 1998
10. Servizio statistico del Dipartimento di Giustizia Minorile: flussi di utenza dei Centri di Prima Accoglienza, 2004. http://www.giustizia.it/statistiche/statistiche_dgm/2004/cpa_nazionale_2004.xls.
11. Pacchin M. "I minori denunciati, nei Centri di prima accoglienza e negli Istituti penali minorili in Italia". Rivista Italiana di Pediatria, 1999, 25 (supp. al n°3): 66-70
12. Calcagno G. "Il trattamento penale dei minori nomadi e dei minori extra-comunitari" Minorigiustizia 1999/3: 94-103.
13. CENSIS Rapporto 1998 "Sfruttamento sessuale e minori" www.censis.it/censis/ricerche 1998/160798/16-07-98.html
14. Save The Children "Rapporto: "Child trafficking in Albania"." www.savethechildren.it/index_e.html
15. Zaffaroni M., Bona G., Sandri F., Pacchin M. et al. "L'emarginazione del bambino immigrato". Rivista Italiana di Pediatria. 1999;25:707-712.
16. Carchedi F. "Il traffico internazionale di minori. Piccoli schiavi senza frontiere. Il caso dell'Albania e della Romania" Atti Convegno internazionale "Child trafficking: young slaves without borders" - Roma, 2002.
17. Bona G., Zaffaroni M., Perino A., Acucella G. "La relazione di aiuto nella tutela dei diritti dell'infanzia e dell'adolescenza straniera e nomade". Atti Convegno Telefono Azzurro – Milano, 2005
18. Gruppo di lavoro per la convenzione sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza "I rapporto di aggiornamento sul monitoraggio della convenzione sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza in Italia. Anno 2004-2005". Ed. O.GRA.RO. - Roma, 2005.
19. Save the Children "Vademecum sui diritti dei minori stranieri non accompagnati" (a cura di Elena Rozzi) 25 febbraio 2004. www.savethechildren.it
20. Eurispes. "Primo Rapporto Nazionale sulla Condizione dell'Infanzia e della Preadolescenza". Scheda 18: "I minori immigrati". 2000 (p. 267-276).
21. Società Italiana di Medicina delle Migrazioni, Univ. Insubria, I.S.M.U., Gruppo di Lavoro Nazionale per il Bambino Immigrato della S.I.P. "Documento finale del convegno nazionale congiunto: Il ben-essere degli immigrati tra assistenza e integrazione: Modelli e esperienze a confronto" . Milano, 2005.
22. Burgio G. R. " Bambino e società, fra etica e pedagogia". The Italian Journal of Pediatrics. 2006; 32-S1: 6-7.

Perchè non sottovalutare una gastroenterite?

F. Fama, M. Bove, G. Cannalire, G. Weber
Unità Operativa Pediatria-Neonatologia; Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza; Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Parole chiave
Diarrea, Gastroenterite, Campylobacter, sindrome emolitico-uremica.

Key words
Diarrhoea, Gastroenteritis, Campylobacter, haemolytic-uraemic syndrome.

Riassunto
Le gastroenteriti acute rappresentano una delle patologie più frequenti in età evolutiva; possono essere causate da patologie intestinali ed extra-intestinali, tuttavia, nella maggior parte dei casi sono di natura infettiva ed hanno un decorso benigno ed autolimitantesi. La conoscenza dei dati epidemiologici, unitamente alla clinica ed all'esame colturale permettono spesso di identificare il patogeno coinvolto fornendo, in tal modo, utili informazioni circa il decorso clinico, la prognosi e l'eventuale insorgenza di complicanze sistemiche. Circa il 70% delle gastroenteriti sono ad eziologia virale e si risolvono in pochi giorni a seguito di terapia idratante; più raramente è possibile incorrere in forme sostenute da batteri o altri patogeni dotati di maggiore invasività; tali gastroenteriti sono caratterizzate da decorso clinico più severo e maggiore probabilità di complicanze. Di seguito sono descritti due casi clinici giunti alla nostra attenzione per l'insorgenza di complicanze in corso di gastroenterite.

Summary
Acute gastroenteritis represents one of the most frequent diseases in evolutionary age; it can be caused by intestinal and extra-intestinal pathogens; however, most cases are of infectious nature and have a benign course. Epidemiological and clinical data in association with stool culture often allow identifying the pathogenic microorganism involved, giving useful information about prognosis and possible complications. About 70% of gastroenteritis's are of viral aetiology and self-limiting in a few day with adequate hydration therapy. In a limited number of cases though, gastroenteritis's are due to more aggressive microorganisms, characterised by more severe clinical course and higher incidence of complications. Here we describe the history of two children who presented to our Paediatric Department with complicated gastroenteritis.

Introduzione

Le gastroenteriti acute rappresentano una rilevante causa di morbosità e mortalità nei bambini, sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, determinando un notevole impatto in termine di salute pubblica, di impegno per il pediatra e di costi sanitari (1). La diarrea acuta rimane una delle patologie più frequenti in età evolutiva con un tasso atteso compreso tra 0,5-1 episodio/anno per bambino sotto i tre anni di vita.
La gastroenterite si manifesta comunemente con sintomi e segni facilmente riconoscibili quali diarrea, vomito e crampi addominali; nella maggior parte dei casi il decorso è benigno ed autolimitantesi. A seconda dell'eziopatogenesi, tuttavia, possono comparire manifestazioni sistemiche e complicanze immunomediate quali sindrome emolitico-uremica, artrite reattiva, sindrome di Guillain-Barrè (2).
L'identificazione dell'agente eziologico è spesso utile nel delineare la prognosi, l'andamento clinico e l'eventuale comparsa di complicanze.
Molte patologie intestinali ed extra-intestinali possono presentarsi con

un quadro di diarrea ad insorgenza acuta. Differenziare gastroenteriti di origine extra-intestinale da quelle di origine infettiva all'esordio della sintomatologia può essere difficile.
Vi possono essere molte cause non infettive di diarrea nei bambini, alcune di queste sono illustrate nella tabella I, tuttavia, bisogna considerare che in età evolutiva le diarree acute sono spesso il risultato di infezioni intestinali (3).

Tabella 1 - Principali cause non infettive di diarrea in età pediatrica

. Malassorbimento (celiachia, deficit enzimatici, endocrinopatie, tireotossicosi, insufficienza pancreatica)
. Malattie di pertinenza chirurgica (malattia di Hirschsprung, stenosi, atrofia dei microvilli)
. Avvelenamento alimentare (funghi)
. Neoplasie (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, feocromocitoma)
. Farmaci (antibiotici, antiacidi, antipertensivi, chemioterapici ecc.)
. Allergie ed intolleranze alimentari
. Varie (malattia di Crohn, colite ulcerosa)

Per quanto riguarda le gastroenteriti infettive l'identificazione dell'agente patogeno sulla base del corredo sintomatologico è spesso molto difficile a causa della aspecificità dei sintomi e dei segni e della coesistenza nell'apparato gastrointestinale di molteplici microrganismi molti dei quali difficilmente isolabili.
Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che la maggior parte delle gastroenteriti sono sostenute da patogeni virali; tra questi giocano un ruolo principale i *Rotavirus*, riscontrabili nei bambini dai 3 ai 15 mesi di età, seguiti da *Adenovirus*, dai *Norwalk-like* (4). Circa il 30% delle diarree infettive del bambino e dell'adulto sono, invece, attribuibili a batteri e/o parassiti (5). La prevalenza dei principali enteropatogeni isolati in bambini italiani con diarrea acuta, ricoverati e gestiti in ambulatorio è evidenziata nella tabella II.

In considerazione dei dati epidemiologici non è sempre indicata l'esecuzione di esami coprocolturali in forme di gastroenterite acuta non complicata. Qualora le feci presentino muco, sangue o il quadro clinico sia complicato per intensità, decorso, età del paziente o patologia associata è invece necessario ricorrere alla coprocoltura.
Le caratteristiche delle feci possono già orientare verso la diagnosi eziologica:
- feci acquose senza muco, sangue e leucociti sono caratteristiche di una infezione da *Escherichia Coli Enterotossigeni, Cryptosporidium parvum, Giardia* e della maggioranza degli agenti virali
- feci con sangue, muco e leucociti devono ricondurre, invece, prevalentemente ad infezioni da *Campylobacter, Salmonella, Escherichia Coli Enteroinvasivi, Shigella, Clostridium difficile, Yersinia.*

La **patogenesi** della diarrea può essere ricondotta essenzialmente a due meccanismi principali:
- la diarrea secretiva è conseguenza di un aumento della secrezione di ioni, in genere di ioni cloro, nel lume intestinale. Questo tipo di diarrea si verifica quasi sempre per

Tabella 2 - Prevalenza dei principali patogeni causa di diarrea acuta in età pediatrica

	Frequenti	Poco frequenti	Rari
VIRUS	Rotavirus (30-60%) Adenovirus (5-10%)		Astrovirus Parvovirus
BATTERI	Campylobacter (10-20%) Salmonella spp (15-40%) Escherichia Coli (17%) - enterotossigeno - enteropatogeno	Yersinia Enterocolitica	Escherichia.Coli (EHEC, EIEC, EaggEC)
PARASSITI	Cryptosporidium (10%) Giardia Lamblia (3%)	Entamoeba histolitica	Cyclospora cayaaetanensis Microsporidium

azione di tossine, prodotte da alcuni microorganismi, che attivano l'adenilato o la guanilato ciclasi intracellulare con accumulo di cAMP o cGMP. Questi mediatori sono responsabili di una riduzione dell'assorbimento di ioni sodio e di cloro determinando una secrezione attiva di elettroliti ed acqua nel lume intestinale.

- La diarrea osmotica è invece dovuta ai danni arrecati alla mucosa intestinale dagli agenti patogeni con conseguente riduzione della superficie di assorbimento ed un'alterazione della permeabilità tale da portare ad un accumulo all'interno del tubo digerente di numerose sostanze (soprattutto zuccheri) in grado di esercitare una forza osmotica e di richiamare notevoli quantità di acqua nel lume intestinale (6).

Meccanismi secretivi ed osmotici sono spesso presenti contemporaneamente in corso di diarrea acuta.

Per quanto riguarda la terapia in età pediatrica è necessaria una particolare attenzione essendo a maggior rischio di disidratazione e squilibrio idroelettrolitico. La terapia del paziente pediatrico si basa principalmente sulla correzione dell'equilibrio idroelettrolitico al fine di reintegrare i liquidi e gli elettroliti persi (sodio e potassio in particolar modo). Tale reidratazione viene effettuata tramite soluzioni reidratanti orali se possibile, altrimenti si utilizza la via di somministrazione parenterale se il vomito persiste o se la disidratazione è già presente (7). Inoltre è necessario reintrodurre precocemente la alimentazione orale, qualora questa fosse stata interrotta, evitando cibi molto grassi o ricchi di zuccheri ad alto potere osmotico. È consigliato di proseguire l'allattamento materno per le sue proprietà antimicrobiche. Controverso è invece l'utilizzo del latte artificiale e vaccino.

Solo in casi selezionati si ricorre a trattamenti antibiotici qualora i sintomi si protraggano per più di 7-10 giorni o le condizioni compromesse dell'ospite lo richiedano (immunosoppressione, malnutrizione, sepsi).

Sono inoltre sconsigliati i farmaci antidiarroici in quanto rallentano l'eliminazione del patogeno.

Vengono di seguito esposti due casi clinici di gastroenterite caratterizzati da un'evoluzione che si distingue dal classico decorso benigno di questa patologia.

Caso clinico 1: bambina di 5 anni, affetta da Sindrome di Down, giungeva alla nostra attenzione per febbre e scariche diarroiche muco-ematiche. Condizioni generali scadute, reattiva agli stimoli dolorosi, non segni di interessamento meningeo; febbrile (TR 38.8°C). Mucose disidratate; obiettività cardio-toracica nella norma; addome piano, meteorico modicamente dolorabile alla palpazione. Gli esami ematochimici evidenziavano emoconcentrazione ed importante rialzo degli indici di flogosi (PCR: 199 mg/L); l'Rx torace e l'Rx addome risultavano nella norma; l'ecografia dell'addome evidenziava ispessimento della mucosa delle anse intestinali indicativa per flogosi. Veniva posta in infusione con soluzione glucoelettrolitica ed impostata terapia antibiotica con ceftriaxone ev. Si assisteva quindi a riduzione del numero di scariche diarroiche e miglioramento delle condizioni generali; tuttavia, per la persistenza della temperatura febbrile con caratteristiche settiche, nel sospetto di salmonellosi sistemica veniva introdotta gentamicina e.v., senza effetto sulla curva termica. In quinta giornata di ricovero perveniva esito della coprocoltura positiva per Campylobacter jejuni; veniva pertanto modificata la terapia antibiotica introducendo claritromicina ev; seguiva rapida e completa defervescenza, iniziale ripresa dell'alimentazione e normalizzazione dell'alvo. Per la comparsa di alcuni elementi petecchiali venivano ripetuti gli esami ematochimici generali che documentavano la presenza di piastrinopenia (PLT/mmc 74.000…45.000) e rialzo delle transaminasi (AST 220 U/L, ALT 187 U/L). Si ipotizzava pertanto una tossicità farmacologica, non potendo tuttavia escludere una iniziale DIC in pregressa setticemia o una sindrome emolitoco-uremica. In considerazione della defervescenza, dell'ulteriore riduzione degli indici di flogosi, della persistenza di valore emoglobinico nella norma e di indici di funzionalità renale nella norma, si propendeva tuttavia per tossicità farmacologia e si procedeva a sospensione del ceftriaxone e riduzione della posologia della claritromicina. Si assisteva quindi a graduale normalizzazione del valore di piastrine e transaminasi. La coprocoltura di controllo risultava negativa per *Campylobacter*.

Meccanismi secretivi ed osmotici sono spesso presenti contemporaneamente in corso di diarrea acuta.

Caso clinico 2: bambino di 13 mesi veniva condotto presso il nostro Pronto Soccorso per la persistenza, da circa 10 giorni, di alvo diarroico e comparsa di vomito. Alla visita si presentava reattivo, neurologicamente adeguato; cute pallida, mucose labiali un poco asciutte; apiretico;

obiettività cardio-toracica nei limiti; addome trattabile, non dolorabile alla palpazione. Gli esami ematochimici evidenziavano indici di flogosi negativi con lieve leucocitosi; si poneva in infusione con soluzione glucoelettrolitica. Nonostante la netta riduzione delle scariche diarroiche e regressione degli episodi di vomito, in seconda giornata di ricovero permanevano condizioni generali scadenti e si assisteva a contrazione della diuresi con comparsa di edema periorbitario. Venivano pertanto ripetuti esami ematochimici che evidenziavano rialzo degli indici di funzionalità renale (creatinina 3.34 mg/dl), piastrinopenia (99.000/L), anemizzazione (10 g/dl), rialzo delle transaminasi (AST 161U/L, ALT 172 U/L) e della bilirubina (1.38 mg/dl). L'esame delle urine eseguito dopo cateterizzazione mostrava ematuria e proteinuria. Il quadro clinico presentato risultava compatibile con sindrome emolitico-uremica, per cui il piccolo veniva trasferito presso centro di competenza per effettuare trattamento dialitico.

Conclusioni

La gastroenterite è una patologia molto frequente nella prima infanzia, usualmente a decorso benigno ed autolimitantesi ma non deve essere per questo sottovalutata.
L'eziologia più frequente è di tipo virale (nel 60% dei casi da *Rotavirus*, nel 10% dei casi da *Adenovirus*); esistono inoltre forme ad eziologia batterica quali *Salmonella* (15-40%), *Campylobacter* (10-20%) e *E. coli* (10%), caratterizzate da maggiore invasività, decorso clinico più severo e maggiore probabilità di complicanze. Ne sono esempio i due casi clinici presentati che evidenziano come di fronte ad un andamento clinico più complesso vadano valutate eziologie più rare, che richiedono terapia specifica, o l'insorgenza di complicanze che richiedono un intervento tempestivo.
L'infezione da *Campylobacter* causa enterite mucoematica preceduta, in circa il 50% dei pazienti, da iperpiressia associata a malessere, mialgie e dolori addominali di entità tale da simulare un'appendicite acuta; il periodo di incubazione è compreso tra i 2 e i 5 giorni ma può estendersi fino ai 10 giorni. La diarrea si protrae per 2-3 giorni, ma il dolore addominale e la compromissione delle condizioni generali possono persistere anche oltre il termine della sintomatologia gastroenterica.
Le feci possono essere acquose e abbondanti o muco-ematiche; solitamente il sangue compare nelle feci 2-4 giorni dopo la comparsa dei sintomi (8).
Complicanze locali quali colecistite, pancreatite e peritonite si verificano raramente. Una bassa percentuale di bambini può presentare batteriemia, di solito questo avviene in bambini malnutriti, con patologie croniche o immunodeficienza. Può essere presente una febbre ad andamento intermittente, con sudorazioni, brividi e perdita di peso.
Altre complicanze, più gravi, possono consistere in artriti reattive e sindrome di Guillain-Barré (9). Inoltre si è trovata una correlazione fra *Campylobacter* ed una forma di linfoma che insorge a livello del tessuto linfoide associato alla mucosa intestinale del tratto tenue.
Ad oggi sono noti circa trenta microrganismi appartenenti alla famiglia delle *Campylobatteriacee*, molti dei quali patogeni.
I metodi finora impiegati permettono l'isolamento ed il riconoscimento esclusivamente del *Campylobacter* jejuni e del *Campylobacter coli*, partendo dall'ipotesi che essi siano i più rilevanti dal punto di vista clinico. Tuttavia questi metodi non sono adeguati per identificare altri microrganismi della famiglia che potrebbero assumere un particolare significato alla luce di nuove scoperte.
La terapia consiste nell'utilizzo di macrolidi, indicati soprattutto in caso di forma dissenterica, iperpiressia protratta, immunodeficienza e patologie croniche.
Recentemente è stata portata a termine la mappatura genetica completa del *Campylobacter* e sono in corso studi per comprendere il ruolo di ogni singolo gene. Si auspica che tali scoperte aiutino a chiarire le caratteristiche del patogeno al fine di prevenirne l'infezione e di porre la diagnosi precocemente così da poter somministrare in modo tempestivo la terapia adeguata.

La sindrome emolitico-uremica è caratterizzata dalla "triade" di anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia ed insufficienza renale acuta di cui rappresenta la prima causa in età pediatrica.
L'incidenza è maggiore nella popolazione di bambini di età inferiore ai 4 anni.
Nell'80% dei casi segue un'infezione enteritica causata da batteri (princi-

La gastroenterite è una patologia molto frequente nella prima infanzia, usualmente a decorso benigno ed autolimitantesi ma non deve essere per questo sottovalutata.

palmente *Escherichia coli* sierotipo O157:H7) producenti verocitotossina, che viene assorbita a livello intestinale ed è in grado di legarsi alle cellule endoteliali glomerulari provocando in prima istanza coaguli localizzati. L'anemia emolitica è causata dal danno meccanico dovuto al passaggio degli eritrociti attraverso i vasi danneggiati ed è caratterizzata dalla presenza di cellule con morfologia anomala (cellule ad elmetto, sferociti e schistociti); la trombocitopenia è dovuta all'adesione ed al danno delle piastrine all'interno del glomerulo per l'aumentata concentrazione di fattori pro-coagulanti.

Solitamente l'esordio della malattia segue a distanza di 5-10 giorni una gastroenterite con febbre, vomito e diarrea spesso ematica.

La diagnosi si basa sul riscontro di valori di emoglobina marcatamente ridotti (fino a 5-9 g/dL), con trombocitopenia (20 000-100 000/mm3) in più del 90% dei casi. I dati ottenuti dall'esame delle urine sono solitamente una modesta presenza di sangue e proteine.

Il quadro renale può variare da lievi alterazioni della funzionalità ad una insufficienza renale acuta tale da richiedere dialisi.

Il trattamento della sindrome emolitico uremica prevede un attento monitoraggio di fluidi ed elettroliti, controllo della pressione arteriosa, e precoce ricorso al trattamento dialitico, efficace nel diminuire la mortalità. Gli antibiotici sono da evitare, dato che sembrano favorire la comparsa di sindrome emolitico-uremica in pazienti con infezione da E. coli 0157:H7 (10). La terapia antitrombotica non ha efficacia dimostrata (11).

Proprio per la sua evoluzione potenzialmente fatale, la sindrome emolitico uremica va sospettata in bambini con comparsa improvvisa di insufficienza renale acuta.

Proprio per la sua evoluzione potenzialmente fatale, la sindrome emolitico uremica va sospettata in bambini con comparsa improvvisa di insufficienza renale acuta.

La prognosi di tale patologia prevede sopravvivenza alla fase acuta in più del 90% dei casi, grazie al ricorso tempestivo alla dialisi; lo sviluppo di danno renale irreversibile si ha in circa il 9% dei pazienti.

È raccomandato un follow-up annuale per il monitoraggio di ipertensione, proteinuria e insufficienza renale cronica che possono comparire anche a distanza di diversi anni (2,12).

Bibliografia

1. Fontana M, Zuin G, Pancheri P, Fusco FC, Lambertini A, Berni Canani R. 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; 36(8): 523-7.
2. Behram, Kliegman, Jenson. Nelson, Textbook of Pediatrics 17th edition.
3. Caprioli A. Pezzella C. Morelli R, Giammanco A, Arista S, Crotti D, Facchini M, Guglielmetti P, Piersimoni C, Luzzi I. Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. The Italian Study Group on Gastrointestinal Infections. Pediatr Infect Dis J. 1996; 15(10): 876-83.
4. Ciarlet M, Estes MK. Rotavirus and calicivirus infections of the gastrointestinal tract. Curr Opin Gastroenterol. 2001; 17(1): 10-15.
5. Rosenfeldt A, Vesikari T, Pang XL, Zeng SQ, Tvede M, Paerregaard A. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(11): 962-5.
6. Guarino A, Albano F. La gastroenterite: fisiopatologia e correlati clinici diagnostici. Area Pediatrica n 2, anno 7. 2006.
7. Guarino A, Albano F. Guidelines for the approach to outpatient children with acute diarrhoea. Acta Paediatr. 2001; 90(10): 1087-95.
8. Butzler J-P. Campylobacter, from obscurity to celebrity. Clin Microbiol Infect 2004; 10(10): 868-76. Review.
9. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, Asbury AK, Blaser MJ, McKhann GM. Guillain-Barrè syndrome in northern China. Relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies. Brain 1995; 118: 597-605.
10. P. Niaudet. Treatment of typical haemolytic uraemic syndrome in children. Up to date in Pediatrics 2006.
11. Imbasciati E, Bucci R, Barbisoni F, Borlandelli S, Corradi B, Cosci P, Farina M, Mandolfo S. Acute renal failure and thrombotic microangiopathy (TM). G Ital Nefrol 2003; 20(3): 285-97.
12. Text book of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. London: Stefano Guandalini-Taylor & Francis, 2004: 113-212.

Un caso clinico di ipertransaminasemia criptogenetica in età pediatrica

M. Pitea, V. Biffi, F. Brambillasca, G. Barera, P. Sgaramella
Unità operativa di Pediatria - Neonatologia, Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Università Vita-Salute San Raffaele di Milano

Parole chiave
Ipertransaminasemia, Celiachia

Key words
Hypertransaminasemia, Celiac disease

Summary
Hypertransaminasemia can belong to a peculiar clinical pattern or being a fortuituous laboratoristic data without symptoms, from which we can begin a diagnostic process.
We know a lot of conditions associated with livel cell cytolysis and we can divide them according to the different enzymic alteration.
In case of marked and sudden increase in transaminase levels, first of all viral acute hepatitis, medication use or drugs abuse must be investigated. It's important also to analyse other possible causes as metabolic hepatitis (Wilson Disease), autoimmune liver diseases and biliary tract stones.
If the increase in transaminase levels is mild but persistent, apart from the causes described above, we have to look for alcohol abuse and other conditions not involving hepatic tissue directly: celiac disease, Addison disease, Sarcoidosis and Alagille Syndrome.
We present the case of a pediatric patient with hypertransaminasemia unexplained by viral liver causes in whom celiac disease was finally discovered.

Riassunto
L'ipertransaminasemia può far parte di un quadro clinico peculiare oppure essere un reperto laboratoristico occasionale in assenza di sintomatologia, dal quale poter iniziare un percorso diagnostico. Le condizioni che si associano a citolisi epatica sono molteplici e possono essere suddivise in base al tipo di alterazione enzimatica riscontrata. In caso di aumento marcato e improvviso delle transaminasi, l' eziologia virale acuta o una intossicazione da farmaci o da droghe devono essere escluse in prima ipotesi. È opportuno inoltre verificare altre possibili cause come le epatiti metaboliche (Morbo di Wilson) e a patogenesi autoimmune così come la patologia litiasica biliare.
Se l'aumento delle transaminasi risulta invece moderato ma persistente, oltre alle cause riportate in precesenza, entrano in diagnosi differenziale l'abuso di alcool e condizioni che non coinvolgono esclusivamente il tessuto epatico come la malattia celiaca, il morbo di Addison, la sarcoidosi e la sindrome di Alagille.
Riportiamo il caso di un paziente di età pedaitica con ipertransaminasemia non imputabile a patologia epatica virale al quale è stata in seguito diagnosticata la malattia celiaca.

Introduzione

Il dosaggio della transaminasemia risulta essere uno degli esami ematici più facilmente prescritti dai Pediatri di Famiglia. Il riscontro di ipertransaminasemia come reperto occasionale e isolato è dunque aumentato rispetto al passato e più spesso quindi il pediatra entra in contatto con questo dato. Da qui nasce la necessità di delineare un iter diagnostico adeguato che permetta di individuare le principali cause di ipertransaminasemia non esclusiva-

mente dovute ai virus epatotropi.
Di seguito riportiamo un caso clinico di un paziente con ipertransaminasemia isolata come unico segno clinico di patologia non esclusivamente epatica.

Caso clinico

In un paziente di 11 anni veniva riscontrata ipetransaminasemia in occasione di esami effettuati per screening allergologico. Per tale motivo il Pediata Curante consigliava esecuzione di screening per epatite virale acuta A, B e C; essendo risultato negativo tale scrining inviava il paziente all'attenzione del Nostro Centro.
In anamnesi familiare si segnala: nonna materna affetta da ipotiroidismo su base autoimmune e padre con allergia agli acari della polvere. Il bambino ha sempre goduto di buona salute. Non vengono riferiti pregressi interventi chirurgici o ricoveri ospedalieri per cui si è dovuto ricorrere a emotrasfusioni. Non ha effettuato viaggi in paesi esotici o mangiato alimenti a rischio. Alvo e diuresi sono regolari. Viene segnalata saltuaria addominalgia e meteorismo.
Giunto alla nostra osservazione il bambino si presentava in buone condizioni generali. Peso:34,4 Kg (10-25° cle). Altezza: 135 cm (10-25° cle), adeguata al target genetico. Obiettività generale nella norma, fatta eccezione per lieve meteorismo. Cute e sclere non itteriche. Venivano eseguiti esami ematochimici generali che mostravano: Globuli bianchi: nella norma; emoglobina: 12,5 g/dl; AST: 266 UI/L; ALT: 393 UI/L.; GGT e CPK: nella norma; bilirubina totale e frazionata: nella norma; ANA positivi; LKM: negativi; PCR: 1 mg/dl Funzionalità tiroidea nella norma con screening anticorpale per tiroidite negativo.
Lo screening per epatite virale A, B e C si riconfermava negativo.
Per indagare cause meno frequenti di ipertransaminasemia persistente sono stati inoltre eseguiti: dosaggio di ferritina, sideremia e trasferrina (nel sospetto di emocromatosi), cupremia (nel sospetto del morbo di Wilson), indici di colestasi, anticorpi antitransglutaminasi e anticorpi antiendomisio nel sospetto di malattia celiaca. I dati di laboratorio escludevano emocromatosi, morbo di Wilson e colestasi, ma evidenziavano una positività degli anticorpi antitransglutaminasi IgA (28,2 U/Arb) e anticorpi antiendomisio.
Per la conferma dell'ipotesi diagnostica di malattia celiaca veniva eseguita esofagogastroduodenoscopia in sedazione, con biopsie duodenali multiple. A livello macroscopico tale esame evidenziava mucosa duodenale ipotrofica, nodulare, con riduzione plicale e scalloping. L'esame istologico su biopsia intestinale mostrava mucosa duodenale "piatta", con rari piccoli abbozzi villari; gli enterociti di superficie apparivano di altezza ridotta, con brush-border irregolare e infiltrato linfocitario intraepiteliale moderatamente aumentato; la lamina propria evidenziava intenso diffuso infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare frammisto a numerosi granulociti neutrofili. Tale quadro risultava compatibile con atrofia villare di grado 3 A, secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber. Veniva pertanto posta diagnosi di malattia celiaca. Il paziente veniva in seguito dimesso, con dieta priva di glutine e veniva programmata visita ambulatoriale di controllo; dopo quattro mesi si assisteva a normalizzazione dei valori di transaminasemia e netto incremento staturoponderale (+ 3 Kg).

Una presentazione atipica di MC

Tale caso rappresenta una modalità di presentazione atipica della malattia celiaca. L'atipia consiste nella qualsi completa assenza di sintomi e segni gastroenterologici tipici (ad esclusione di saltuarie addomialgie riferite dal paziente).
Due importanti studi italiani hanno dimostrato che circa il 10% dei pazienti con valori elevati di transaminasi nel sangue, non giustificate da una causa virale, sono affetti da celiachia. Se si valuta invece il riscontro di ipertransaminasemia nei soggetti celiaci al momento della diagnosi si è osservato che tale dato viene rilevato in circa il 40% della popolazione adulta e in oltre il 50% della popolazione pediatrica. L'ipertransaminasemia può accompagnarsi alla sintomatologia tipica della celiachia, ma può apparire altresì l'unico segno clinico. Bisogna quindi sempre escludere l'ipotesi di malattia celiaca in caso di elevati valori di transaminasi ematiche non dovuti a eziologia virale, soprattutto in età pediatrica.
I primi a riscontrare una correlazione tra morbo celiaco e ipertransaminasemia furono Haggender e Lindberg

Due importanti studi italiani hanno dimostrato che circa il 10% dei pazienti con valori elevati di transaminasi nel sangue, non giustificate da una causa virale, sono affetti da celiachia.

alla fine degli anni settanta. Il riscontro di una componente autoimmune della celiachia suggerì loro che la malattia celiaca potesse predisporre allo sviluppo di malattie autoimmuni concomitanti tra cui tra cui l'epatopatia. In realtà una vera causa eziologia di questo riscontro laboratoristico non si è ancora individuata. Recenti lavori hanno dimostrato come i soli danni della mucosa intestinale, l'aumentata permeabilità e l'infiammazione cronica intestinale non possano da soli spiegare il coinvolgimento epatico nella malattia celiaca. Si è quindi ipotizzato che gli autoanticorpi tipici della malattia celiachia abbiano un ruolo fondamentale nel determinare una reazione infiammatoria a livello epatico a carattere autoimmune. Il dibattito rimane ad oggi ancora aperto.

Le possibili cause di ipertransaminasemia

Oltre alla malattia celiaca diverse patologie possono comportare ipertransaminasemia criptogenetica in età pediatrica. È utile a scopo descrittivo suddividere l'ipertransaminasemia marcata e improvvisa da quella moderata e persistente, allo scopo di delineare meglio le possibili cause che stanno alla base del dato laboratoristico alterato

Di solito un rialzo marcato delle transaminasi (anche fino a 100 volte i valori di norma) si associa nel bambino ai segni clinici tipici della malattia epatobiliare come ittero, epatomegalia e ascite. Tuttavia un rialzo importante delle transaminasi può essere anche presente in pazienti totalmente asintomatici. Lo screening per i principali virus epatotropi umani deve essere sempre eseguito e in caso di negatività è utile indagare anche i virus epatotropi minori come CMV, EBV, il Parvovirus B19 così come alcuni Herpes Virus (in particolare HHV-6). Indagare inoltre in anamnesi se nel periodo precedente il bambino abbia effettuato viaggi in paesi con malattie endemiche. Tali patologie sono da sospettare ancor più in caso di bambini adottati o immigrati dalle medesime aree geografiche dove abbiano potuto contrarre l'infezione prima di arrivare in Italia. Da richiedere, inoltre, l'eventuale utilizzo di farmaci per concomitante patologia cronica oppure l'ingestione voluttuaria di eccessive quantità di farmaci o, nel caso in cui il paziente sia un adolescente, di sostanze stupefacenti come cocaina o ecstasy. I farmaci più comunemente responsabili di necrosi massiva sono l'isoniazide soprattutto se associata a rifampicina e fenobarbitale, così come dosi eccessive di paracetamolo e il valproato di sodio (soprattutto sotto i 10 anni di età).

Citolisi marcata può essere dovuta anche ad un'epatite su base autoimmune; risulta utile quindi indagare in anamnesi familiare la presenza di patologie autoimmuni e ricercare su siero i principali autoanticorpi (ANA, AML, LKM).

Occorre inoltre valutare se l'aumento delle transaminasi sieriche sia un dato isolato o associato ad aumento di altre attività enzimatiche. Un dosaggio elevato di CPK permette di propendere verso una patologia muscolare, per esempio una rabdomiolisi acuta; nel caso in cui anche la bilirubinemia totale e frazionata e le GGT risultino elevate è corretto orientarsi verso una patologia biliare e richiedere un'ecografia addominale che sarà diagnostica in caso di malformazione biliare o malattia litiasica.

Tabella 1 - Ipertransaminasemia marcata e improvvisa

CAUSE DI IPERTRANSAMINASEMIA MARCATA E IMPROVISA
Epatiti acute e croniche
Epatiti tossiche (veleni, erbe, droghe)
Epatiti acute da Farmaci
Epatiti autoimmuni
Epatopatia metaboliche
Patologia litiasica biliare

Tabella 2 - Ipertransaminasemia moderata e persistente

CAUSE DI IPERTRANSAMINASEMIA MODERATA E PERSISTENTE
Epatite Croniche Virali
Epatopatia metaboliche
Epatite autoimmune
Sarcoidosi
Malattia celiaca
Epatiti da Farmaci
Epatopatia steatosica alcolica e non alcolica
Malattia di Addison
Deficit di alfa1-antitripsina
Fibrosi cistica del pancreas
Sindrome di Alagille

Infine numerose malattie del metabolismo del rame, degli zuccheri e del metabolismo proteico e lipidico possono presentarsi con ipertransaminasemia associata a quadri clinici di diversa gravità. La Malattia di Wilson è una malattia autosomica ereditaria caratterizzata da un eccesso di rame accumulatosi in diversi tessuti dell'organismo, in particolare nel fegato, nel sistema nervoso centrale e nella cornea dell'occhio; nel bambino maggiore dei 5 anni può esordire con ipetransaminasemia asintomatica, anche di grado marcato oppure con un quadro clinico più impegnativo caratterizzato dalla così detta epatite acuta wilsoniana. Nel lattante una intolleranza ereditara al fruttosio può esordire con marcata ipertransaminasemia associata ad ascite, epatomegalia e vomito. Altri disturbi metabolici rari sono il difetto dell'ornitina transcarbamilasi (OCT) che si presenta tipicamente nel lattante, la glicogenosi di tipo III da difetto di amilo 1-6 glucosidasi ed errori congeniti dell'ossidazione degli acidi grassi come il difetto di palmitoil trasferasi di tipo 1 o il difetto multiplo di acetil coenzima A deidrogenasi

Il riscontro occasionale di un aumento moderato e persistente delle transaminasi sieriche (entro 10 volte il valore massino della norma) comporta una rivalutazione clinica del paziente volta a individuare elementi anamnestici trascurati (viaggi, farmaci, trasfusioni) o segni clinici debolmente espressi. In questi casi il dosaggio sierico delle CPK risulta estremamente importante per discriminare tra patologia epatica e muscolare. In caso di aumento significativo di CPK, il sospetto di una malattia muscolare risulta concreto e il paziente dovrà essere seguito in tal senso. Se l'aumento delle CPK è lieve o moderato conviene dosare anche l'attività aldolasica nel siero per evitare di inviare il paziente in un centro diagnostico per miopatie quando potrebbe avere una condizione di macro-CPK.

Se c'è solo un rialzo della AST deve essere in primo luogo esclusa una macro- AST, dovuta alla formazione di immunocomplessi che non possono essere escreti per via renale e si accumulano pertanto nel sangue alterando il dosaggio delle transaminasi.

Oltre alla malattia celiaca di cui si è parlato in precedenza, devono essere escluse naturalmente le infezioni croniche virali che sono tuttavia di raro riscontro nella popolazione italiana, le malattie autoimmuni del fegato mediante lo screening autoanticorpale e il morbo di Wilson mediante il dosaggio della cupremia. Il morbo di Addison può anch'esso associarsi a ipertransaminasemia; utile per escludere tale patologia risulta il dosaggio sierico di ACTH e cortisolo.

Se la ipertransaminasemia non dovesse trovare una spiegazione in nessuna delle precedenti patologie, nonostante le indagini eseguite, occorre decidere se esistono i presupposti per esguire manovre più invasive come la biopsia epatica. Tale esame deve essere riservato solo ai pazienti che presentano epatomegalie di consistenza aumentata/dura o in caso di segni ecografici indiretti di fibrosi o ipertensione portale.

Nel lattante una intolleranza ereditara al fruttosio può esordire con marcata ipertransaminasemia associata ad ascite, epatomegalia e vomito.

Bibliografia

1. Farre C, Ph D. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. Am J Gastroenterol. 2002 Dec;97(12):3176-81
2. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Mar 1;21(5):515-8
3. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. Lancet. 1998 Jul 4;352(9121):26-9.
4. Bardella MT, Vecchi M, Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease Hepatology. 1999 Mar;29(3):654-7
5. Vajro P, Fontanella A, Mayer M, De Vincenzo A, Terracciano LM, D'Armiento M, Vecchione R Elevated serum aminotransferase activity as an early manifestation of gluten-sensitive enteropathy. J Pediatr. 1993 Mar;122(3):416-9.
6. Maggiore G, De GiacomoC, Giancola A. Aumento delle transaminasi sieriche nel bambino. Medico e bambino 1990; 2 14-19
7. Pratt DS, Marshall M. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asyptomatic patients. NEJM 2000; 342: 1266-71
8. Whitehead MW, Hawkes ND, A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. Gut. 1999 Jul;45(1):129-33
9. Maggiore G. Approccio diagnostico al bambino con transaminasi elevate. Area Pediatrica n.3 - Marzo 2002

La diagnosi di allergia nel bambino per l'ambulatorio del Pediatra

G. Cavagni, S. Donnanno, A. Spattini, G. Trimarco
U.O.C. di Allergologia,IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma
U.O.C. di Pediatria – Ospedale di Sassuolo - Modena

Le reazioni allergiche possono esprimersi in diversi organi (eczema, rinite, wheezing, asma, etc.) e la prevalenza di ciascun sintomo varia a seconda dell'età. Ad esempio, l'eczema ed il respiro sibilante (wheezing per gli anglosassoni) possono essere conseguenza di uno stato di atopia anche in bambini di età inferiore ai 2 anni, mentre l'asma, come malattia infiammatoria cronica della mucosa bronchiale, può essere considerata tale solo dopo il quinto anno di età. Lo sviluppo e l'espressione fenotipica delle malattie allergiche dipende da una complessa interazione tra genetica e ambiente. Si è calcolato infatti che la probabilità di diventare allergico per un bambino nato da genitori non allergici è pari a meno del 10 %, mentre questa sale a circa il 40% per il figlio di un genitore allergico e a circa il 70% se lo sono entrambi i genitori. Nel corso degli ultimi 20-30 anni si è assistito ad un considerevole incremento delle malattie atopiche nell'età evolutiva. Questo fenomeno non è spiegabile su base genetica, mentre è verosimilmente da attribuire a modificazioni ambientali che incidono sullo sviluppo di sensibilizzazione e sulla successiva manifestazione allergica.
All'inizio degli anni Novanta, un gruppo internazionale ha dato l'avvio al progetto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) con lo scopo di studiare su scala mondiale la prevalenza di asma, rinite allergica ed eczema atopico. Dagli studi finora condotti, emergono differenze geografiche significative, talora anche all'interno di uno stesso paese, sottolineando il probabile ruolo eziologico dei diversi fattori ambientali. Nell'ambito del progetto ISAAC, gli Studi Italiani sui disturbi respiratori nell'infanzia e l'ambiente (SIDRIA) hanno dimostrato una prevalenza di asma, rinite allergica ed eczema rispettivamente del 9.3 %, 12.3% e 15.9% nei bambini (6-7 anni) e del 10.3 %, 20.9% e 11.9% negli adolescenti (13-14 anni). I sintomi sono risultati costantemente più elevati tra i maschi che tra le femmine.

Le malattie a prevalente patogenesi allergica

Un bambino su quattro può presentare prove allergiche positive per uno o più dei comuni allergeni alimentari o inalanti, anche in assenza di manifestazioni allergiche. Questo evento può essere spiegato da una reattività aspecifica o da una sensibilizzazione subclinica. Tutto ciò dovrebbe suggerire al pediatra di ricorrere ai test diagnostici allergologici solo in presenza di un reale rapporto di causa – effetto tra il contatto con l'ipotetico allergene e la comparsa di una sintomatologia clinica.
Le manifestazioni cliniche nelle quali può essere sospettata una patogenesi allergica sono l'anafilassi, la congiuntivite, la rinite, l'asma bronchiale, la dermatite atopica, l'orticaria e alcuni sintomi gastrointestinali (Fig. 1).
L'**anafilassi sistemica** è caratterizzata da una sequenza di eventi, per lo più conseguenti alla liberazione di mediatori sotto il controllo delle IgE, che evolvono improvvisamente e possono mettere in pericolo la vita del bambino. In alcuni casi i meccanismi non sono ancora ben definiti e si parla di reazioni anafilattoidi o anafilassi idiopatica. I sintomi compaiono immediatamente dopo l'esposizione all'allergene, a volte con

Le manifestazioni cliniche nelle quali può essere sospettata una patogenesi allergica sono l'anafilassi, la congiuntivite, la rinite, l'asma bronchiale, la dermatite atopica, l'orticaria e alcuni sintomi gastrointestinali

un quadro inizialmente modesto che giunge al culmine entro 2 ore. Spesso i primi sintomi sono costituiti da sensazione di formicolio, prurito e senso di calore al cuoio capelluto, alle mani e ai piedi. A questi possono seguire rapidamente rossore al volto, diffuso o a chiazze, orticaria, angioedema, starnuti, rinorrea, raucedine, stridore inspiratorio, sintomi di broncospasmo, crampi addominali, vomito, diarrea, perdita di coscienza, ipotensione e shock. Se non si interviene prontamente e in modo appropriato, può sopraggiungere la morte, più spesso dovuta ad ostruzione acuta delle vie respiratorie, ma anche a insufficienza cardio-respiratoria.

La **congiuntivite allergica** è un processo infiammatorio a carico della congiuntiva oculare e delle palpebre, che provoca bruciore, prurito, iperemia e lacrimazione. Si distingue nella forma stagionale o perenne: la prima è causata dalla diretta esposizione della mucosa oculare agli allergeni stagionali (di solito pollinici) mentre la seconda agli allergeni perenni (di solito acari e i derivati epidermici degli animali domestici).

La **rinite allergica** è un processo infiammatorio caratterizzato, alla rinoscopia, da una mucosa pallida, secrezione acquosa filamentosa e ipertrofia dei turbinati, provocato da diversi allergeni. Se sono in gioco allergeni stagionali o occasionali si ha la rinite allergica stagionale o episodica, se sono invece in gioco allergeni perenni, si osserva una rinite che, a seconda della durata e della gravità sarà intermittente (se i sintomi durano meno di 4 giorni alla settimana o meno di 4 settimane consecutive) o persistente (se i sintomi durano più di 4 giorni alla settimana e per più di 4 settimane).

L'**asma bronchiale** è una malattia infiammatoria cronica delle vie respiratorie caratterizzata da iperreattività bronchiale a vari stimoli e responsabile della comparsa di sintomi respiratori conseguenti all'ostruzione bronchiale reversibile spontaneamente o dopo terapia; nei primi anni di vita "il respiro sibilante o/e la tosse persistente" possono essere definiti come asma solo in presenza di un evidente stato atopico e dopo aver escluso altre rare condizioni. La prevalenza nella popolazione è del 10% circa. La diagnosi è clinica e può avvalersi della valutazione funzionale dei bronchi (prove di funzionalità respiratoria, test di broncodilatazione, test da sforzo, esalazione di ossido nitrico). Dato che in età pediatrica oltre l'80% dei casi ha un'eziopatogenesi allergica, possono essere utili i test allergologici (cutanei o in vitro).

La **dermatite atopica** è una malattia infiammatoria della cute caratterizzata da eruzione eritematosa scarsamente demarcata e pruriginosa localizzata in sedi tipiche differenti per età. Nel primo anno divita la prevalenza di allergia alimentare può raggiungere il 75% dei casi, incidenza che tende a diminuire negli anni successivi fino ad arrivare a circa l'8 % in età scolare. Anche in questo caso, i test allergologici possono essere utili per confermare la diagnosi.

L'**orticaria / angioedema** è un'eruzione cutanea caratterizzata dalla comparsa di lesioni eritemato-pom-

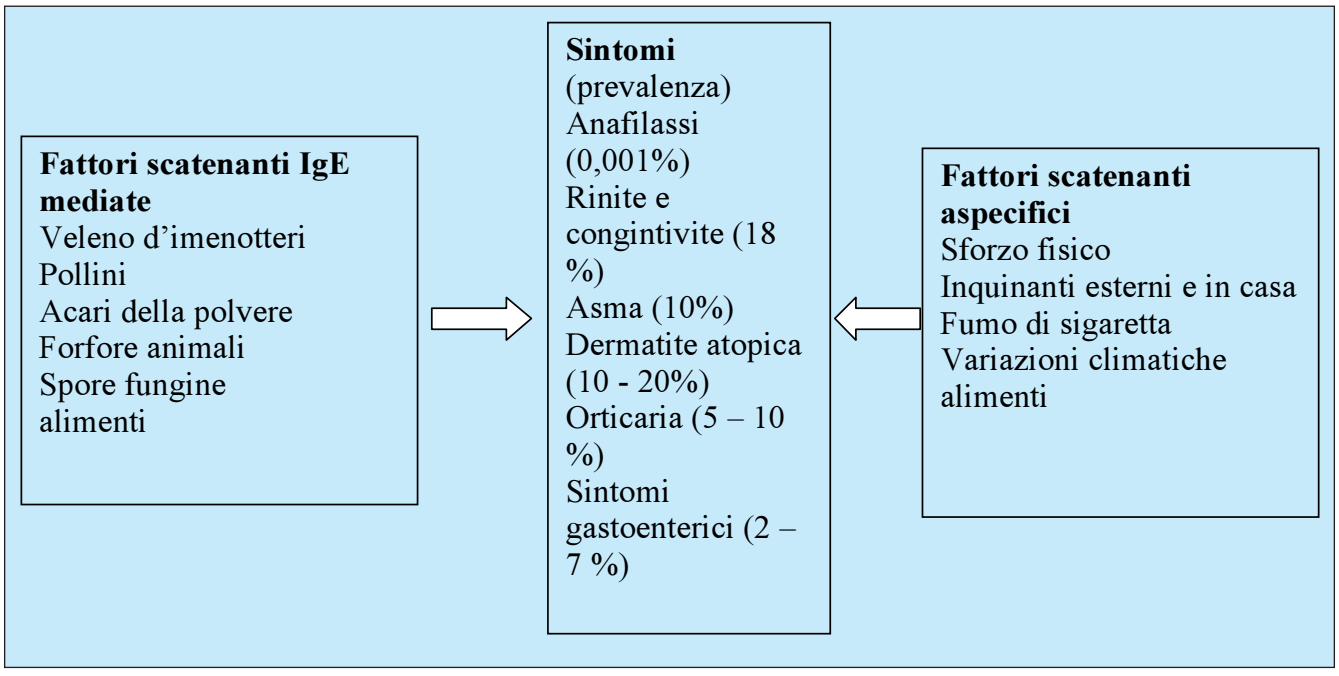


Fig. 1 - Fattori scatenanti le malattie a prevalente patogenesi allergica

foidi, fugaci, migranti e pruriginose dovute ad edema del derma superficiale. Quando l'edema interessa gli strati più profondi del derma, il sottocute e le sottomucose, si definisce angioedema. Le due condizioni condividono le basi eziopatogenetiche e istologiche, e, pur potendosi manifestare isolatamente, spesso si associano nella sindrome orticaria-angioedema. La diagnosi è clinica e agevole, mentre più complessa è la diagnosi eziologica, che in oltre il 60% dei casi non viene riconosciuta. Solo nel 10-20% delle orticarie è dimostrabile una sensibilizzazione allergica e gli allergeni più frequentemente in causa sono alimenti o farmaci. Una volta dimostrata la sensibilizzazione, ai fini della diagnosi è tuttavia indispensabile, la dimostrazione di un preciso rapporto temporale tra assunzione di alimento e/o farmaco e comparsa di orticaria.

Le **prime manifestazioni** di allergia possono essere gastrointestinali in quanto il primo contatto con il non-self avviene con il cibo (infatti, sia nella vita fetale che durante l'allattamento materno le proteine assunte con il pasto dalla madre possono passare al figlio). La più tipica è la sindrome orale allergica caratterizzata dalla comparsa di edema delle labbra, prurito al cavo orale e alla gola, comparsa di vescicole ed edema della mucosa della guancia interna entro 5 minuti dall'ingestione di un cibo. Tuttavia è bene precisare che i sintomi gastrointestinali non sono sempre tipici e specifici; il vomito, la diarrea o le coliche che si manifestano soltanto dopo l'introduzione di un nuovo alimento possono essere attribuibili ad allergia alimentare. Il reflusso gastroesofageo, il colon irritabile, la stipsi e lo scarso accrescimento sono invece sintomi molto aspecifici e l'allergia va presa in considerazione in seconda battuta.

Principali fattori scatenanti

Il veleno di imenotteri (api, vespe, vespula e calabroni) è costituito da una miscela di tossine, enzimi e molecole vasoattive che di per sé non ha potere anafilattogeno, ma in presenza di IgE specifiche nei soggetti sensibilizzati può causare reazioni sistemiche sino al collasso e allo shock anaflattico. È l'allergia a maggior rischio di decesso.

L'allergia da **inalanti** si manifesta solitamente oltre il secondo anno d'età,

Tabella 1 - Principali pollini responsabili di manifestazioni cliniche IgE mediate

Graminacee	Cynodon dactylon (erba canina), Anthoxantum odoratum (Paleo odoroso), Avena sativa (Avena), Dactylis glomerata (Erba mazzolina), Festuca elatior (Festuca), Holcus lanatus (Bambagiona), Lolium Perenne (Logliarello), Phleum Pratense (Codolina), Poa Pratensis (Erba fienarola), Secale cereale (Segale)
Urticacee	Parietaria judaica, Parietaria officinalis (erba vetriola)
Composite	Ambrosia artemisifolia, Ambrosia trifida, Artemisia vulgaris, Tarassaco
Chenopodiacee	Chenopodium album, Salsola pestifer o kali
Oleacee	Fraxinus, Ligustrum, Olea europea
Betulacee	Alnus, Betulla
Coriacee	Corylus avellana, Carpinus, Ostrya
Taxodiaceae	Cryptomeria japonica
Fagacee	Quercus alba
Cupressacee	Cupressus arizonica, Cupressus sempervirens, Juniperus, Thuja, Chamaecyparis
Principali micofiti	
Deuteromycetes	Alternaria Alternata, Aspergillus Fumigatus, Cladosporium (Hormodendrum), Penicillium, il Fusarium, il Trichophyton, la Botrytis
Principali Acari	
Astigmata	Dermatophagoides (pteronyssinus e farinae), Euroglyphus Maynei, Acarus Siro, Tyrophagus Putrescentiae, Lepidoglyphus Destructor, Blomia Tropicalis, Glycypaghus Domesticus.
Principali derivati epidermici animali	Gatto, Cane, Cavallo, Coniglio, Cavia, Ratto, Topo, Vacca.
Principali derivati dalle blatte	Blattella germanica, Periplaneta americana, Blattella orientalis
Lattice naturale	Derivato dall'albero dell'Hevea Brasiliensis.
Principali alimenti	Latte vaccino, Uovo di gallina, Pesce (in particolare merluzzo), Crostacei (sopratutto gamberetti), Cereali (grano, meno frequentemente avena, mais, orzo, riso, segale), Leguminose (arachide e soia), Rosacaee (albicocca, mandorla, prugna, fragola, pesca, mela, pera), Nocciola, Carne (sopratutto pollo e manzo-vitello).
Principali Farmaci	Antibiotici (in particolare i ,-lattamici: amoxicillina da sola o associata all'acido clavulanico, le cefalosporine, le penicilline; i macrolidi), prodotti usati per anestesia (in particolare miorilassanti).
Veleno di imenotteri	Ape (Apis mellifera), Calabrone (Vespa crabro), Vespa (Polistes species e dominilus), Giallone (Vespula species).

con wheezing, asma, dispnea, tosse persistente, riniti, infezioni respiratorie ricorrenti. Un numero sempre crescente di soggetti soffre di problemi respiratori di natura allergica (circa 1/3 della popolazione). Insidiose sono la rinite stagionale e la congiuntivite, che in oltre il 33% dei casi, si trasformano in asma. La diagnosi allergologica è necessaria perchè l'identificazione tempestiva e l'eliminazione del relativo allergene migliorano il controllo della malattia.

L'allergia da **alimenti** ha una frequenza pari a circa il 5% (2 – 7 %) nei bambini. Gli alimenti con maggiori proprietà allergeniche sono quelli più comunemente presenti nella dieta: latte, uovo, arachidi, soia, pesce e crostacei. Il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare rimane sempre il test di provocazione orale da eseguire in ambiente idoneo al trattamento dello shock anafilattico.

Le **reazioni avverse ai farmaci** comprendono un ampio spettro di manifestazioni cliniche (reazioni cutanee pruriginose, orticaria, angioedema, asma o anafilassi). Per confermare il sospetto clinico di reazione anafilattica, si può ricorrere ad accertamenti in vitro da eseguire al momento della reazione (fase acuta) e ad accertamenti in vitro e in vivo da eseguire dopo la risoluzione (remissione). Si può ricorrere al test di provocazione orale solo se il farmaco è insostituibile e indispensabile. Se il sospetto di allergia al farmaco è molto forte e le reazioni gravi, si può ricorrere al test di tolleranza con farmaci a medesima azione ma di differente composizione.

L'**allergia al latice** di gomma naturale è causata dalla sensibilizzazione a varie proteine contenute nella linfa (caucciù) dell'albero Hevea Brasiliensis. La sensibilizzazione al latice avviene al contatto con materiali sanitari come guanti di gomma, cateteri, tubi, maschere, lacci emostatici, ma anche con oggetti comunemente concessi ai bambini come succhiotti, tettarelle, palloni e palloncini, adesivi. Anche i materassi ad aria e alcuni tipi di tappeti e di stuoie sono a base di lattice. Si può manifestare dai sei mesi ai quindici anni dall'inizio del contatto. Le manifestazioni sono quasi sempre da contatto, ma alcune volte si hanno sinto¬mi respiratori da inalazione della polvere di lattice che si li¬bera dall'oggetto utilizzato. Sono inoltre sempre più frequenti le segnalazioni di reazioni crociate tra proteine del latice e quelle di alcuni tipi di frutta che però solo in alcuni casi hanno un significato clinico.

Principali allergeni

Antigeni che stimolano la ipersensibilità mediata da un meccanismo immunologico sono definiti allergeni.

Gli allergeni sono per lo più sostanze presenti nell'ambiente e la loro introduzione nell'organismo avviene per tre diverse vie:

1) per inalazione;
2) per ingestione (alimenti e farmaci);
3) per via parenterale (allergeni penetranti per iniezione).

Gli allergeni introdotti per inalazione sono rappresentati prevalentemente da pollini, micofiti, acari della polvere domestica, derivati epidermici animali, derivati dalle blatte, lattice naturale.

Nella tabella 1 sono elencati i principali allergeni di interesse allergologico.

I test in vivo per la diagnosi di allergia

I test cutanei hanno lo scopo di verificare se i mastociti cutanei del soggetto in esame possiedono anticorpi specifici per l'allergene sospettato. Il test cutaneo può essere considerato un test biologico in grado di svelare la presenza di IgE legate al mastocita nell'organo bersaglio. A differenza del test in vitro, il test cutaneo determina una vera e propria

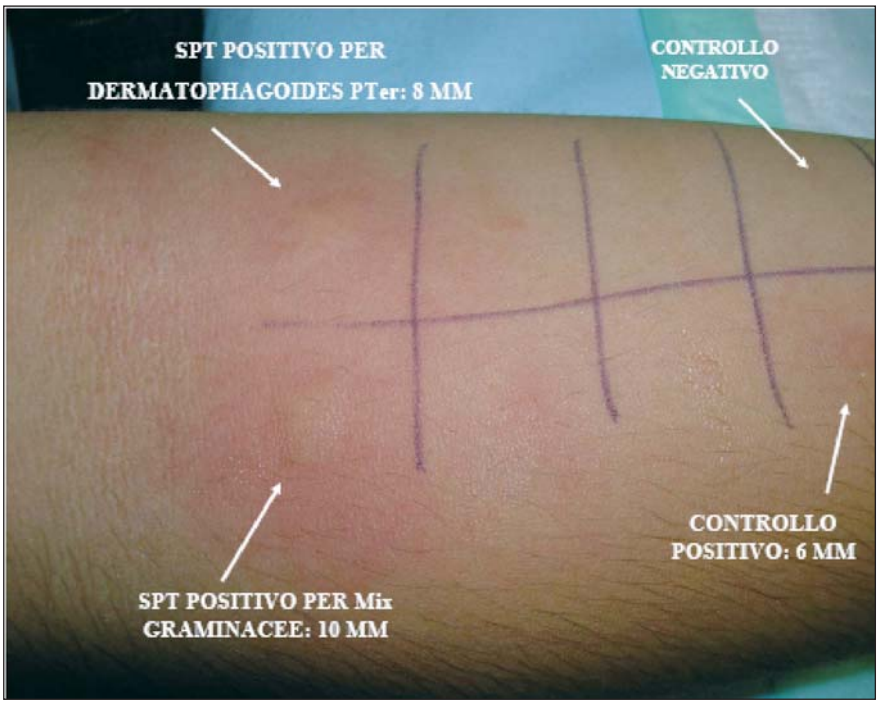


Fig. 2 - Esempio di skin prick test (SPT)

reazione allergica in miniatura che consegue alla liberazione di mediatori che portano alla produzione entro pochi minuti di un ponfo con un possibile eritema circostante. La reazione immediata può essere seguita da una reazione tardiva, di tipo eritematoso, che inizia dopo 1-2 orema di scarso rilievo diagnostico.
Lo Skin Prick test (SPT) (Fig.2) è di facile esecuzione ma risente di numerose variabili in grado di influenzare le dimensioni della risposta dipendenti dalla metodica (tipo, potenza, concentrazione e stabilità dell'estratto), dall'operatore (abilità e/o tecnica con la quale viene eseguito), dal paziente (grado di sensibilizzazione e reattività della cute al momento dell'esame, sede cutanea, età) e dall'assunzione di farmaci in grado di ridurre la risposta cutanea allo SPT, (in particolare gli antistaminici). Gli SPT possono essere eseguiti a qualsiasi età, perché già i lattanti presentano reazioni cutanee pronunciate sia per gli allergeni che per l'istamina. Un pannello di allergeni da utilizzare di base nella diagnostica delle allergopatie respiratorie infantili dovrebbe essere composto da estratti del commercio di Dermatophagoides pteronissinus, Dermatophagoides farinae, Gatto, Cane, Alternaria, Lolium perenne (o altro polline di graminacee cross reagente), Cynodon dactylon, Parietaria officinalis e judaica, Assenzio, Ambrosia, Olivo, Cipresso, Betulla, Nocciolo e Ontano. Per quanto riguarda gli allergeni alimentari, sono più frequentemente responsabili di manifestazioni cliniche IgE mediate il latte, le uova e il grano nei primi anni di vita, mentre nelle età successive predominano il pesce (merluzzo), le arachidi, la soia, i crostacei (gamberetti) e vari tipi di frutta secca.
Negli ultimi anni, utilizzando la metodica della cerottoreazione in analogia alla diagnosi nei confronti di sostanze in grado di determinare dermatite da contatto (patch test), sono stati proposti gli Atopy Patch Test (APT) che sembrerebbero essere uno strumento promettente per individuare il meccanismi patogenetici alla base dell'allergia alimentare nella DA diversi da quelli IgE-mediati. Tuttavia l'ATP presenta problemi di standardizzazione che andrebbero risolti prima che possano essere accolti nella diagnostica routinaria senza riserve.

I test in vitro per la diagnosi di allergia

La diagnostica delle allergie in vitro si avvale di un pannello di analisi distinte in test specifici e test aspecifici.
I test specifici sono considerati di supporto alla clinica. Sono prevalentemente test quantitativi e standardizzati che hanno una discreta affidabilità clinica ma, di contro, un costo più elevato rispetto agli SPT e richiedono tempi di risposta più lunghi.
Rientrano in questo gruppo:
- il dosaggio delle IgE specifiche circolanti (sIgE): verso singoli estratti allergenici con test eseguibili in laboratorio e test eseguibili in ambulatorio; verso estratti allergenici multipli e verso molecole ricombinanti
- il dosaggio di molecole legate all'attivazione dei basofili
- il dosaggio delle IgG4 specifiche circolanti

I test aspecifici sono prevalentemente test quantitativi, alcuni dei quali di facile esecuzione come ad esempio la conta degli eosinofili nasali, che può essere eseguita anche nell'ambulatorio pediatrico e comprendono: il dosaggio IgE sieriche totali, il dosaggio della triptasi, il dosaggio dei mediatori o molecole legate all'attivazione dei basofili, la conta degli eosinofili in circolo e nelle secrezioni mucose e il dosaggio dei mediatori della flogosi eosinofila come la proteina eosinofila cationica (ECP). Di queste indagini quella che riveste un interesse pratico è la rilevazione degli eosinofili in circolo o nelle mucose. Le IgE totali nella pratica clinica hanno dimostrato minor valore diagnostico dell'anamnesi familiare.

Test specifici

1) Dosaggio IgE specifiche verso singoli estratti allergenici
In Laboratorio: la ricerca delle IgE specifiche (sIgE) in vitro verso un determinato allergene rimane il più utile tra i test di laboratorio per la diagnosi delle malattie allergiche da ipersensibilità immediata. Si basa su metodiche immunologiche che sono andate modificandosi continuamente negli ultimi anni a partire dal RAST il primo ad essere introdotto nella diagnostica clinica.
Nella pratica allergologica si utilizza soprattutto in situazioni di non concordanza tra anamnesi e test cutanei e/o di sensibilità multiple. Inoltre la ricerca delle IgE specifiche nel siero (RAST e suoi equivalenti) rappresenta un test privo di rischi per il paziente, non influenzato dal grado di

I test aspecifici sono prevalentemente test quantitativi, alcuni dei quali di facile esecuzione come ad esempio la conta degli eosinofili nasali

cooperazione e da eventuali somministrazioni di farmaci. Esso trova indicazione principalmente in patologie cutanee (estesa dermatite atopica, eritrodermia, dermografismo, etc.) tali da impedire l'esecuzione dei SPT, quando vi sia necessità di terapia antistaminica o steroidea continuativa per via sistemica o locale in sede di esecuzione.

Di contro esso risulta tecnicamente più complesso (necessita di un laboratorio analisi) e anche più costoso rispetto ai SPT.

Non tutti i sistemi per la rilevazione delle IgE specifiche sono uguali e non tutti ugualmente validi. E' molto importante pertanto che il laboratorio garantisca la riproducibilità del dato e sia certificato da un programma di controllo qualità (QC) Nazionale e/o Internazionale.

Per quanto riguarda la sensibilità e specificità merita una particolare menzione un esteso programma di valutazione clinica sui sistemi ImmunoCAPTM che è stato condotto da Paganelli e coll. a livello internazionale in 6 paesi su 894 individui per un totale di 5.170 dosaggi allergometrici. I risultati di questo studio multicentrico confrontati con i dati clinici hanno mostrato una sensibilità e specificità clinica rispettivamente superiore al 89% e al 91%.

Significativi progressi nell'ambito dei test volti alla ricerca delle sIgE si sono ottenuti dalle metodiche di ultima generazione di tipo "quantitativo", nelle quali si utilizza una curva di riferimento costruita con i valori di IgE totali di un siero standard (preparazione per le IgE umane n° 75/502 della World Health Organization) per convertire la risposta IgE specifica per l'allergene in un risultato quantitativo. I risultati si esprimono in kilo-unità/L di IgE allergene-specifiche (kUA/L). Nei sistemi più diffusi la minima dose rilevabile di sIgE è <0,008 kUA/L; nella pratica clinica il limite significativo (confine tra il soggetto sano e l'atopico) si è concordato essere > 0,35 kUA/l.

Il vantaggio della metodica di tipo quantitativo, data la sua standardizzazione e riproducibilità, è rappresentato dalla possibilità teorica di individuare, in soggetti selezionati, dei cut-off specifici per vari allergeni, in base ai quali predire una maggiore o minore probabilità di comparsa di sintomi dopo esposizione.

In alcuni sistemi la valutazione del risultato viene ancora espresso fino a 6 classi di positività, dove la classe 0 indica l'assenza di sIgE, la classe 1 è fortemente dubbia e le classi 2, 3, 4, 5 e 6 sono indicative di sensibilizzazione. Il risultato in classi è tuttavia meno utile rispetto al dosaggio quantitativo da un punto di vista clinico.

In generale i test in vitro presentano una buona affidabilità diagnostica rispetto a quelli cutanei anche se in studi nei quali il prick test è stato accettato come "gold standard" diagnostico, i test in vitro sono generalmente risultati meno sensibili. Alcuni studi hanno riportato una minore sensibilità di questi ultimi a confronto con i prick test, specie per allergeni alimentari come la soja o il grano. Invece, nell'allergia respiratoria altri studi hanno osservato che i prick test e le IgE specifiche con metodiche di ultima generazione forniscono risultati grosso modo equiparabili se non migliori.

In ambulatorio: è di recente immissione sul mercato un micrometodo (bastano infatti 3 gocce di sangue prelevato con lancetta pungidito) che può essere eseguito in ambulatorio(ImmunoCap Rapid, test – Phadia) innovativo, per la determinazione rapida e simultanea di IgE specifiche verso 10 allergeni tra i più comuni e maggiormente responsabili di Wheezing, Asma e Rinite nei bambini (Epiteli e forfore - Gatto (e1), Cane (e5); Graminacee - Phleum pratense (g6);Alberi - Betulla (t3), Olivo (t9); Erbe - Artemisia vulgaris (w6), Parietaria judaica (w21); Acari - Dermatophagoides pteronyssinus (d1) ; Alimenti - Albume (f1), Latte vaccino (f2) (Figura 3).

Il test, che è stato sottoposto all'approvazione tecnica FDA, è stato validato clinicamente in 2 recentissimi studi internazionali multicentrici, il primo retrospettivo di un gruppo spagnolo-svedese, il secondo prospettico, italiano, in corso di pubbli-

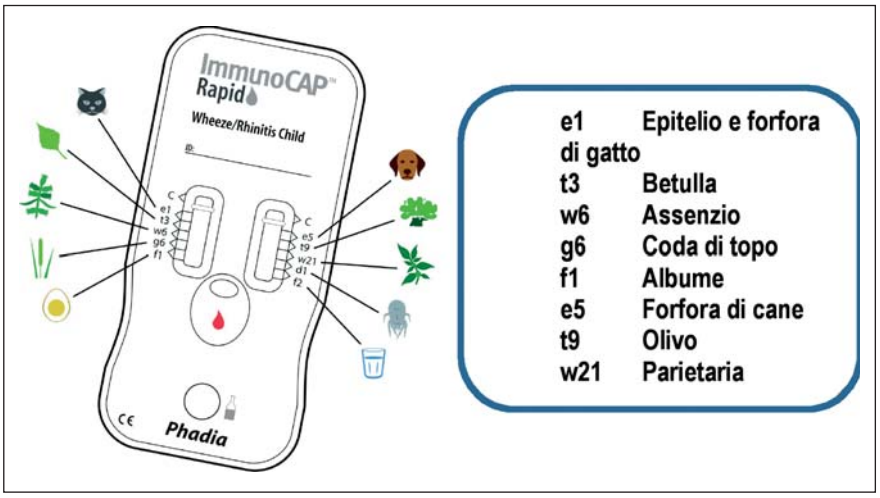


Fig. 3 - Il test ImmunoCap Rapid

cazione. Gli studi si ponevano come obiettivo il confronto tra i risultati ottenuti con il test ImmunoCAP Rapid Wheeze/Rhinitis Child e la diagnosi clinica formulata dagli specialisti usando come riferimento anamnesi, storia clinica e risultato degli SPT.
I risultati preliminari sono molto incoraggianti. La capacità del test di riconoscere i pazienti come positivi/negativi concorda con la diagnosi del medico e gli SPT nel 96.5% dei casi. La concordanza dei singoli allergeni (indagine su 3.000 allergeni) è del 91%.
Il test è di facile esecuzione e rapido (20 minuti). Circa 110 μl di sangue capillare vengono applicati sul dispositivo fornito dalla ditta produttrice. Il plasma, separato dalle cellule ematiche da un filtro presente nel pozzetto, migra lungo due strisce di nitrocellulosa alle quali sono legati i diversi allergeni. Dopo 5 minuti, una soluzione di sviluppo aggiunta nell'apposito pozzetto, rilascia il coniugato gold-anti-IgE. Il coniugato forma un complesso con gli anticorpi del campione, appena legati, visibile come una linea rosso-rosa nella finestra del test. Il risultato del test (colorimetrico) è chiaro e visibile ad occhio nudo (Figura 4).

2) Test di screening per atopia: i test a miscela di allergeni per l'identificazione del fenotipo atopico sono stati ideati per fornire una diagnosi di allergia/atopia mediante una risposta di tipo qualitativo (presenza/assenza di anticorpi di tipo IgE specifici verso una miscela di allergeni alimentari e/o respiratori), anche se non consentono di identificare con precisione l'allergene responsabile.
Tali test possono trovare una loro collocazione nelle indagini di primo livello ai fini dell'inquadramento iniziale del bambino con sospetta malattia allergica ma con l'arrivo dell'ImmunoCap Rapid potrebbero perdere di interesse.

3) Molecole ricombinanti, proteine allergeniche: grazie alla possibilità di utilizzare molecole ricombinanti, o meglio proteine allergeniche prodotte con tecnologia ricombinante introdotte da qualche anno, è possibile escludere o confermare sensibilizzazioni multiple: infatti gli allergeni contenuti per esempio nei pollini – betulla, parietaria, coda di topo, etc. - possono essere specie specifici oppure comuni ad altre specie se non addirittura all'intero regno vegetale.
La ricerca di anticorpi per le molecole ricombinanti allergeniche (porzioni di proteine responsabili di sensibilizzazione) consente di: discriminare con maggior precisione le proteine responsabili, allergeni maggiori o minori e può essere utile nel percorso diagnostico e nella decisione di intraprendere una Immunoterapia Specifica (ITS).

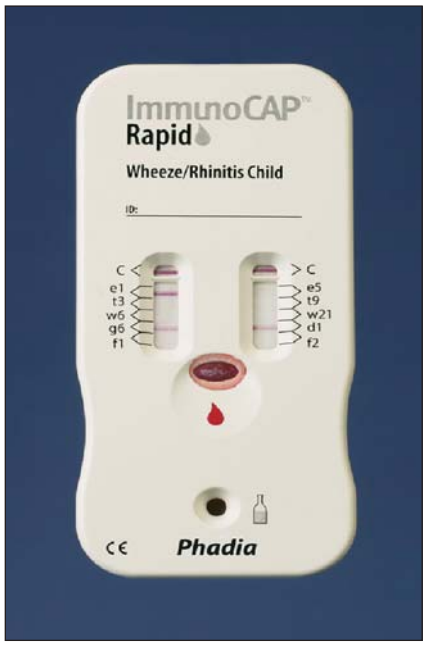


Fig. 4 - Esempio di risultato positivo per gli allergeni e1(gatto), g6 (coda di topo), d1 (acaro)

Questi test sono rivolti principalmente a specialisti con competenze specifiche in allergologia molecolare.

4) Dosaggio dei mediatori o molecole legate all'attivazione dei basofili: I basofili circolanti rappresentano non più del 0.5-1% dei globuli bianchi totali. La loro attivazione attraverso il legame tra IgE e recettori ad alta affinità per le IgE (FCÂRI) presenti sulla membrana cellulare provoca degranulazione e liberazione di mediatori come istamina, eparina, proteasi neutre, idrolasi acide e altri fattori chemiotattici. Il test valuta l'attivazione dei basofili in risposta a diversi stimoli allergenici.

- CAST-ELISA (Cellular Antigen Stimulation Test)
  Descritto nel 1991, consiste nella determinazione quantitativa dei sulfidoleucotrieni (LTC4 e suoi metaboliti LTD4 e LTE4) prodotti in vitro dopo stimolazione dei basofili con un allergene o un farmaco. Studi preliminari condotti con antibiotici betalattamici, ASA ed altri FANS hanno confermato la sua applicabilità allo studio non solo delle reazioni IgE-mediate, ma anche delle reazioni avverse a farmaci.
- Flow-CAST
  Misura l'espressione di molecole di superficie inducibili: una delle più studiate è il CD63 (gp53) che viene evidenziato sui basofili in citometria a flusso (Flow-CAST).

Studi preliminari condotti con antibiotici betalattamici, ASA ed altri FANS, latice e anche allergeni inalanti hanno confermato la applicabilità nello studio delle reazioni IgE-mediate.
Le metodiche necessitano di ulteriori conferme e al momento vanno considerate solo per ricerca.

5) Dosaggio delle IgG4 specifiche circolanti: il ruolo delle IgG specifiche e il loro rapporto con le IgE nelle malattie atopiche è tuttora controverso
Va segnalato in ogni caso che le IgG specifiche (ad esempio, verso alimenti) possono essere evidenziate anche in soggetti normali, senza alcuna manifestazione clinica e con negatività dei test di provocazione con l'allergene specifico. Per converso le IgG4 specifiche possono essere assenti per la presenza di un deficit totale delle IgG4, che è peraltro molto frequente nella popolazione generale (1:440).
Controversa è soprattutto l'utilità clinica del dosaggio delle IgG specifiche e delle sottoclassi IgG4: potrebbero avere un ruolo prognostico nell'ipersensibilità al veleno di imenotteri se confermata l'osservazione che gli apicoltori con livelli significativi di IgG specifiche hanno minor probabilità di sviluppare anafilassi in conseguenza delle punture di imenotteri.
Il test non trova applicazione nella pratica clinica e va riservato a scopi di ricerca.

Test specifici

Per queste indagini limiterei la trattazione alle IgE totali, perché ancora impropriamente utilizzate nella pratica, e agli eosinofili sia in circolo sia nelle secrezioni per lo loro possibilità di rilevare indirettamente la flogosi allergica.
1) *Dosaggio IgE sieriche totali:* il dosaggio delle IgE totali consente di identificare tutta la popolazione delle IgE (specifiche e non) presenti nel siero di un paziente.
La concentrazione sierica delle IgE totali varia con l'età: nei neonati sono quasi indosabili e aumentano poi progressivamente raggiungendo i livelli dell'adulto intorno al 10° anno di vita. Le IgE rappresentano solamente lo 0.004% di tutte le immunoglobuline ed i valori di normalità nel siero presentano ampie oscillazioni a tutte le età della vita.
Il dosaggio delle IgE totali è sconsigliato perché non può competere con gli SPT o il dosaggio delle IgE specifiche mirato e quindi, avendo una scarsa utilità clinica, non dovrebbe essere utilizzato per la diagnostica allergologica del singolo paziente in quanto il più delle volte risulta confondente e genera inutile allarmismo.
2) *Conta degli Eosinofili in circolo e nelle secrezioni mucose:* nel soggetto sano il numero degli eosinofili si aggira intorno al 1-7% ma può salire a valori superiori al 15-30% sia in patologie allergiche sia extra-allergiche. L'aumento del numero di eosinofili nel sangue periferico può far sospettare una condizione atopica pur tenendo presente che può essere causato da numerosi fattori ambientali quali inquinanti, allergeni inalanti, diossido di zolfo, ecc.
Gli eosinofili possono essere valutati anche a livello delle mucose: su biopsie di mucosa bronchiale e intestinale: ad esempio un aumento del numero di eosinofili o la presenza di nidi di eosinofili nel secreto mucoso nasale sono indicativi di rinite allergica.
L'interesse che aveva suscitato all'inizio il dosaggio dei mediatori della flogosi eosinofila (ECP) è andato gradatamente smorzandosi perchè nelle fasi acute, come ad esempio in corso di crisi asmatica indotta dall'esposizione all'allergene, il turnover dell'ECP ed il tempo di dimezzamento si è meno di 30 minuti. Il suo valore diagnostico è per un secondo livello di indagine e/o quasi esclusivamente di ricerca clinica.
La conta degli eosinofili nel sangue periferico ha scarsa rilevanza per la diagnosi delle malattie allergiche.
Un elevato numero di eosinofili nelle secrezioni mucose può essere espressione di flogosi allergica.

Quando le IgE saranno veramente specifiche?
Dalla proteomica e dalla "chip technology", originariamente impiegata nei metodi di ibridizzazione degli acidi nucleici si potranno avere interessanti innovazioni anche di interesse pratico. L'uso dei microchip ha consentito lo sviluppo di un prototipo miniaturizzato per la determinazione dell'anticorpo IgE che utilizza microarrays di proteine allergeniche legate a un chip di silice attivato. Nel 2003 è stata commercializzata in Europa una metodologia altamente innovativa per il dosaggio delle IgE specifiche contro allergeni comuni. Tale metodica costituisce un avanzamento sotto 3 aspetti fondamentali: 1) offre risultati riferiti alla reazione contro numerose singole molecole allergeniche (e non piu' miscele o estratti) (Fig. 5); 2) utilizza volumi di siero minimi (20 microlitri) ricavabili da un semplice prelievo di sangue capillare e corrispondenti minimi volumi di reattivi, riducendo quindi drammaticamente anche i costi per singola determinazione; 3)

L'uso dei microchip ha consentito lo sviluppo di un prototipo miniaturizzato per la determinazione dell'anticorpo IgE che utilizza microarrays di proteine allergeniche legate a un chip di silice attivato.

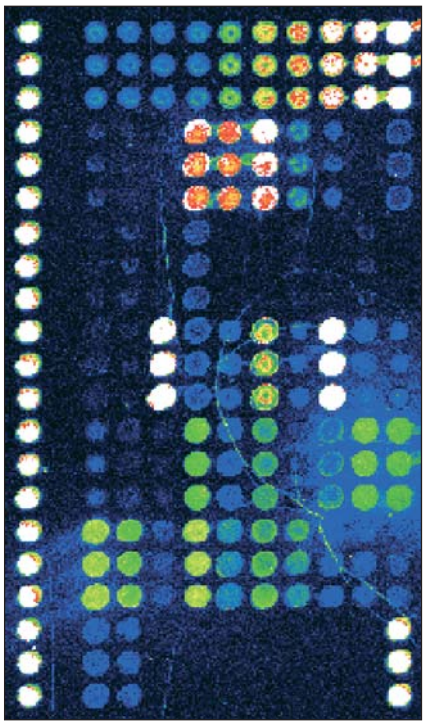


Fig. 5 - Esempio di test su siero mediante protein-chip (sistema ISAC, Immune Solid-phase Allergen Chip). L'immagine riproduce la lettura del protein-chip dei risultati sul siero di un paziente allergico. Ogni dosaggio è in triplicato (in verticale). A sinistra si trova una colonna che serve per l'allineamento del vetrino rispetto al raggio laser. Il nero corrisponde ad assenza di segnale. Il segnale (positività del test) aumenta progressivamente passando dal blu al verde, giallo, rosso e bianco.

è il primo di una nuova generazione di test, definiti protein-microarrays, che presumibilmente sostituiranno progressivamente gran parte dei test immunoenzimatici esistenti, interessando molte altre branche della medicina (es.: autoimmunità, malattie infettive).

Il test appare di sicuro interesse ed effettivamente ad elevatissimo contenuto innovativo. La disponibilità nella fase solida di singole molecole allergeniche purificate o ottenute con la tecnologia del DNA ricombinante permette di discriminare i soggetti polisensibili "veri" reattivi a molti distinti allergeni, da quelli "falsi", reattivi contro i cosiddetti pan-allergeni. In generale, l'applicazione dei protein microarrays in pediatria permette di avanzare verso un' "Allergologia Molecolare" propedeutica all'introduzione di immunoterapie innovative. Dal punto di vista metodologico, tuttavia, la validazione dei nuovi test è in corso in diversi gruppi e laboratori e va effettuata utilizzando come "gold standard" le migliori metodiche classiche esistenti. Le prime proposte vedono questi esami come test di 3° livello, da effettuarsi per approfondire la diagnostica di particolari sottogruppi di pazienti già sottoposti alle indagini classiche.

Bibliografia

1. Ahlstedt S. Understanding the usefulness of specific IgE tests in allergy. Clin Exp Allergy 2002;32:11–6
2. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interprete IgE antibody results in clinical practice. Prim Care Respir J 2006;15:228-36
3. Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. MJA 2005;182: 298-304.
4. Hamilton RG, Franklin Adkinson N Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:213-25
5. Holgate ST, Church MK. Allergy. Copyright 1994 by Mosby-Gower. Copyright 1995 per l'Italia by UTET Periodici Scientifici srl.
6. Høst A., S. Andrae, S. Charkin, C. Diaz-V_zquez, S. Dreborg, P. A. Eigenmann, F. Friedrichs, P. Grinsted, G. Lack, G. Meylan, P. Miglioranzi, A. Muraro, A. Nieto, B. Niggemann, C. Pascual, M-G. Pouech, F. Ranc*, E. Rietschel, M. Wickman.. Allergy testing in children: why, who, when and how?. Statement of The Section on Pediatrics, European. Allergy 2003: 58: 559–56
7. Lieberman P et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2005;115:S483- S523
8. Johansson SGO. ImmunoCAP(R) Specific IgE test: an objective took for research and routine allergy diagnosis Expert Review of Molecular Diagnostics. 4(3):273-279, 2004 May
9. Kazemi-Shirazi L.,Niederberger V., Linhart B., Lidholm J., Kraft D., Valenta R.. Recombinant Marker Allergens: Diagnostic Gatekeepers for the Treatment of Allergy Int Arch Allergy Immunol 2002;127:259–268
10. Paganelli R. Ansotegui IJ. Sastre J. Roovers MHWM. Degroot H. Lindholm NB. Ewan PW. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease - clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six european allergy clinics Allergy. 53(8):763-768, 1998 Aug.
11. Rossi RE, Monasterolo G, Monasterolo S. Detection of specific IgE antibodies in the sera of patients allergic to birch pollen using recombinant allergens Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4: evaluation of different IgE reactivity profiles. Allergy. 2003 Sep;58(9):929-32.
12. Trimarco G, Donnanno S, Terracciano L, Mancini S, Serratud T, Sotgiu A, Nillson M, Fiocchi A, Cavagni G, Ugazio AG. Valutazione della performance clinica di un nuovo test in vitro per il dosaggio qualitativo rapido delle IgE specifiche: ImmunoCAP Rapid TM - Reggio Calabria, 8° SIAIP, Apr 2006

Patologie croniche delle ghiandole salivari in età pediatrica

G. V. Zuccotti, D. Dilillo, D. Spiri, A. Peri[1], F. Ottaviani[1], D. Minorati[2]
Clinica Pediatrica dell'Università di Milano, AO Luigi Sacco, Milano
[1] Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Milano, AO Luigi Sacco, Milano
[2] U.O. Radiologia, AO Luigi Sacco, Milano

I disturbi cronici che interessano le ghiandole salivari sono rari nei bambini e costituiscono solo una parte marginale delle patologie che il pediatra si trova quotidianamente ad affrontare. La ridotta frequenza di questi disturbi nell'infanzia non permette di indagare adeguatamente la loro eziopatogenesi, di possedere dati epidemiologici precisi e di definire strategie terapeutiche basate su un'ampia esperienza clinica. La diagnosi è spesso difficoltosa a causa della somiglianza tra le diverse manifestazioni cliniche, per la complessità della regione anatomica interessata e per la natura aggressiva di alcuni disturbi. Più frequentemente in età pediatrica le ghiandole salivari sono interessate da patologie infiammatorie e infettive, da malattie ostruttive e dalle scialoadenosi.

Patologie infiammatorie e infettive

La parotite giovanile ricorrente (JRP) è un'infiammazione ricorrente della parotide generalmente associata a scialectasie non ostruttive della ghiandola. All'esame istologico si evidenziano dilatazioni pseudocistiche dei dotti interlobulari associate a infiltrazione periduttale di linfociti, fibrosi interacinare e vari gradi di atrofia ghiandolare. La JRP è caratterizzata da episodi ricorrenti di tumefazione dolente spesso accompagnata da febbre e malessere generale ed il quadro clinico viene spesso erroneamente diagnosticato come parotite epidemica. Il disturbo è più frequente nei maschi, l'insorgenza della sintomatologia è precoce ed il picco di incidenza si pone tra i 4 e i 6 anni di età. La frequenza delle esacerbazioni è abbastanza variabile e la patologia scompare completamente nell'età adulta. L'eziologia non è ancora stata chiarita: la presenza di scialectasie nelle ghiandole affette fa sospettare una causa ostruttiva, tuttavia nella maggior parte dei casi non sono stati evidenziati elementi che confermano tale ipotesi. Una delle teorie più accreditate chiama in causa come fattori scatenanti degli agenti infettivi che risalendo dalla cavità orale provocano un processo infiammatorio a sua volta responsabile di una reazione metaplasica dell'epitelio duttale; questo produce eccessive quantità di muco favorendo la cronicizzazione della patologia. Altri fattori coinvolti nella patogenesi della JRP possono essere rappresentati da anomalie congenite del sistema duttale, da fattori ereditari, da allergie e da malattie autoimmuni; oggi si pensa che l'eziologia del disturbo possa essere spiegata solo da una combinazione di tutti questi fattori. Il gold standard nella valutazione diagnostica è sempre stata la scialografia, esame invasivo e sopportato con difficoltà dai piccoli pazienti. Tale esame oggi appare superato dall'utilizzo dell'ecografia, non invasiva e pertanto accettata molto più facilmente. Attraverso questa metodica è possibile rilevare l'ingrossamento della parotide e le scialectasie che si dimostrano come aree ipoecogene tondeggianti di circa 2-3 mm di diametro; le alterazioni evidenziate all'ultrasonografia sono caratteristiche di JRP ma non patognomoniche. Oggi all'ecografia possiamo associare la risonanza magnetica nucleare con tecnica Scialo-RMN che consente la corretta valutazione della struttura ghiandolare e l'eventuale dilatazione dell'albero escretore salivare. Alla radiologia si può affiancare in casi selezionati la scialoendoscopia diagnostica, esame di recente introduzione che è in grado di visualizzare con ottiche rigide e semirigide di diametro compreso tra 1-2 millimetri il lume dei dotti

La terapia degli episodi acuti si basa sull'utilizzo di antibiotici ed antinfiammatori al fine di ridurre la tumefazione e il dolore.

salivari di prima e seconda generazione. Tale procedura viene eseguita in età pediatrica in regime di anestesia generale.
La terapia degli episodi acuti si basa sull'utilizzo di antibiotici ed antinfiammatori al fine di ridurre la tumefazione e il dolore. Le penicilline rimangono il trattamento di prima scelta (amoxicillina, amoxicillina-acido clavulanico); nei casi più gravi e di difficile risoluzione è utile associare la terapia corticosteroidea. Uno studio recente condotto in bambini con JRP ha dimostrato l'efficacia terapeutica della scialoendoscopia associata al lavaggio locale con soluzione fisiologica, dilatazione del dotto e iniezione di idrocortisone.
La sindrome di Sjögren (SS) è una patologia cronica autoimmunitaria rara in età pediatrica; si manifesta più frequentemente nelle femmine e colpisce soprattutto la seconda e la terza infanzia. La sindrome è caratterizzata dalla distruzione delle ghiandole lacrimali e salivari attraverso un progressivo infiltrato infiammatorio di linfociti e plasmacellule. La manifestazione clinica più frequente è la tumefazione ricorrente della parotide, presente all'esordio della malattia in più del 70% dei bambini affetti. Comuni sintomi di presentazione della SS sono inoltre la xeroftalmia e la xerostomia; più raramente compare tumefazione in regione sottomandibolare, artralgie, artrite, o febbre. La sindrome può essere associata ad altri disturbi autoimmunitari come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia ed altre connettivopatie. Sono frequentemente presenti anticorpi antinucleo ed anti-ENA, positività del fattore reumatoide, incremento della velocità di eritrosedimentazione e delle IgG. Anche il test di Schirmer, evidenziando una riduzione del film lacrimale, è un importante ausilio diagnostico. Lo studio ecografico fornisce la possibilità di visualizzare la struttura del parenchima ghiandolare aggiungendo informazioni che potranno essere utilizzate nei controlli successivi per verificare l'evoluzione della patologia. A completamento diagnostico è necessario eseguire una biopsia delle ghiandole salivari minori a livello della mucosa del labbro inferiore. L'approccio terapeutico si basa sull'utilizzo di corticosteroidi, farmaci antiinfiammatori non steroidei, idrossiclorochina, ciclosporina A e ciclofosfamide.
Il virus HIV, il *Mycobacterium tuberculosis*, i Micobatteri non tubercolari e altri agenti infettivi responsabili di malattie croniche sistemiche possono causare un coinvolgimento delle ghiandole salivari. La parotite croni-

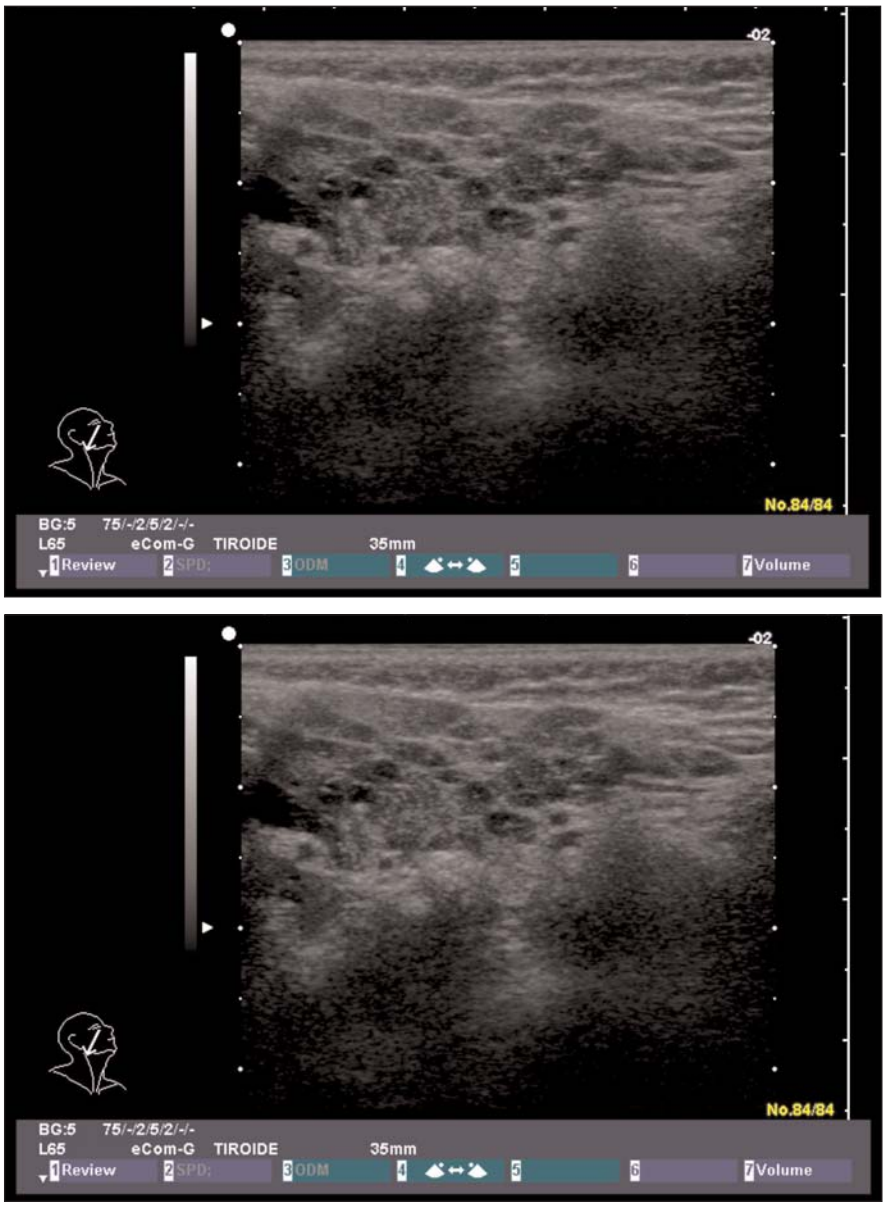


Fig. 1a -1b - Parotite giovanile ricorrente in una bambina di 5 anni. Ecografia: scansioni sagittali della parotide destra. Lo studio ecografico mostra la struttura della ghiandola parotide di destra dove si riconoscono immagini tondeggianti, ipoecogene come nelle raccolte di fluido liquido.

Il gold standard per la valutazione diagnostica è l'ecografia che evidenzia le linfoadenopatie del collo.

ca ipertrofica insorge negli stadi più precoci dell'infezione da HIV in età pediatrica ed è la seconda lesione orale per importanza dopo la candidiasi, interessando il 10-30% dei bambini con infezione da HIV. Tutte le ghiandole salivari maggiori possono essere interessate ma è più comune l'ingrossamento della parotide. La patologia si manifesta inizialmente come un'infiammazione acuta caratterizzata da dolore e febbre; la tumefazione può essere unilaterale o bilaterale, si associa a linfoadenopatia cervicale e riduzione del flusso salivare; la regressione è di norma spontanea. Dal punto di vista istologico le ghiandole interessate presentano un infiltrato linfoproliferativo a carico dei linfonodi intraparotidei e la formazione di cisti causata dalla proliferazione epiteliale intranodale. Il gold standard per la valutazione diagnostica è l'ecografia che evidenzia le linfoadenopatie del collo: queste appaiono come immagini ipoecogene di morfologia ovalare o tondeggiante. Le estese aree anecogene rappresentano cisti linfoepiteliali che misurano da 0,5 a 5 cm. Altre tecniche di indagine sono rappresentate dalla scialo-RMN e la TAC, utilizzate soprattutto quando si vogliono indagare contemporaneamente le altre stazioni linfonodali profonde del torace e dell'addome. La diagnosi differenziale con le parotiti batteriche, ostruttive, con il linfoma e la leucemia non è sempre agevole. L'approccio terapeutico dipende sostanzialmente dai segni e sintomi clinici. Quando la parotite ipertrofica si manifesta come un'infezione con febbre e dolore deve essere intrapreso un trattamento antibiotico a largo spettro. Se è associata anche la xerostomia, può risultare utile somministrare stimolatori della salivazione come l'acido citrico e la pilocarpina. È comunque necessario uno stretto monitoraggio dei pazienti a causa della possibile progressione dell'alterazione linfonodale verso un linfoma maligno ed in presenza di questo sospetto deve essere effettuata una biopsia a cielo aperto.

Nel 2,5-10% delle infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* vi è un coinvolgimento parotideo e l'aumento di volume della ghiandola è graduale. La compromissione del parenchima ghiandolare può essere dovuta a diffusione ematogena, oppure per infezione dei linfonodi intra- o periparotidei. Questi processi portano alla formazione dei tipici granulomi caseosi che in rari casi possono essere responsabili della formazione di ascessi intraparotidei. Gli strumenti diagnostici a disposizione per valutare l'infezione tubercolare sono l'intradermoreazione di Mantoux, l'isolamento del patogeno e la radiografia del torace. La diagnosi differenziale tra infezione tubercolare e patologie neoplastiche della parotide rimane tuttavia ancora difficoltosa nonostante i progressi nel campo diagnostico. La terapia è quella antitubercolare standard che prevede l'utilizzo combinato di più farmaci quali isoniazide, rifampicina, pirazinamide, asociati a etambutolo o rifampicina per i primi 2 mesi. L'ascesso parotideo invece necessita di un trattamento chirurgico con incisione e drenaggio, seguiti poi dalla terapia antibiotica.

L'infezione da micobatteri non tubercolari interessa soprattutto bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni, raramente sono colpiti soggetti di età superiore ai 12 anni. Può essere coinvolta la parotide sebbene l'infezione colpisca principalmente i linfonodi della porzione anteriore del collo e della regione sottomandibolare. I principali agenti patogeni sono rappresentati dal *Mycobacterium avium* intracellulare, *Mycobacterium scrofulaceum* e *Mycobacterium kansasii*. Il quadro clinico è caratterizzato da un ingrossamento unilaterale e graduale dei linfonodi non accompagnato da dolore; è invece presente una colorazione scura o violacea della cute sovrastante. Il trattamento di prima scelta è rappresentato dall'escissione chirurgica che dimostra un successo terapeutico in circa il 90% dei casi. Tale approccio viene preferito perché è sia diagnostico sia curativo e vengono evitati gli effetti collaterali associati alla terapia antibiotica. Il trattamento farmacologico viene riservato ai casi in cui non sia possibile un intervento chirurgico e il regime terapeutico comprende claritromicina o azitromicina in associazione a rifampicina, rifabutina o etambutolo.

Patologie ostruttive

La principale patologia ostruttiva delle ghiandole salivari è la scialolitiasi, situazione clinica comunque rara nei bambini. Il picco di inciden-

La principale patologia ostruttiva delle ghiandole salivari è la scialolitiasi, situazione clinica comunque rara nei bambini.

za si pone intorno ai 10 anni, anche se sono stati segnalati casi in bambini di 2 anni e vengono colpiti più frequentemente soggetti maschi. La scialolitiasi è caratterizzata dalla formazione di calcoli all'interno del sistema duttale sia delle ghiandole maggiori che di quelle minori. La ghiandola sottomandibolare (a livello del dotto di Warthon) è colpita nel 90% dei casi, la parotide in circa il 5%, le ghiandole sublinguali e minori nel 2-6% dei casi. Le ghiandole salivari maggiori sono prevalentemente colpite da questo disturbo per il concorrere di diversi fattori favorenti. Innanzitutto sia la parotide che la ghiandola sottomandibolare, al contrario di quanto accade nelle ghiandole salivari minori, hanno una tipologia di escrezione salivare non continua ma basata sulla stimolazione tattile e gustativa. Questo fenomeno è responsabile di un maggior ristagno di saliva che favorisce la formazione del calcolo. La ghiandola sottomandibolare è poi ulteriormente predisposta alla litiasi salivare per la conformazione del suo dotto escretore principale che oltre ad avere un lungo tratto in salita, compie anche un angolo retto subito dopo l'ilo. Il processo di formazione del calcolo non è stato ancora ben chiarito, probabilmente la presenza di un alto contenuto di calcio nella saliva e di fattori metabolici non noti possono contribuire alla litiasi. Il quadro clinico è caratterizzato da tumefazione unilaterale accompagnata spesso da dolore intermittente che si presenta quando il dotto viene attraversato dal flusso salivare e quindi con l'assunzione di cibo. L'esame strumentale più importante è l'ecografia che fornisce un quadro completo delle condizioni della ghiandola, della dilatazione dei dotti escretori e consente di evidenziare il calcolo in circa il 90% dei casi; la RM con tecnica Scialo-RM tende a sostituire la fase diagnostica della scialografia tradizionale, mentre la TAC e le metodiche tradizionali come la radiografia occlusale ortogonale mantengono un ruolo molto marginale. La terapia della fase acuta, nei casi in cui la tumefazione con dolore persiste a distanza dal pasto per sovrainfezione batterica secondaria al prolungato ristagno salivare, consiste nella somministrazione di antibiotici ad ampio spettro, antiinfiammatori e talvolta corticosteroidi. In casi selezionati (bambini di età superiore ai 7-8 anni) garantisce eccellenti risultati la litotrissia extracorporea, metodica introdotta in ambito otori-

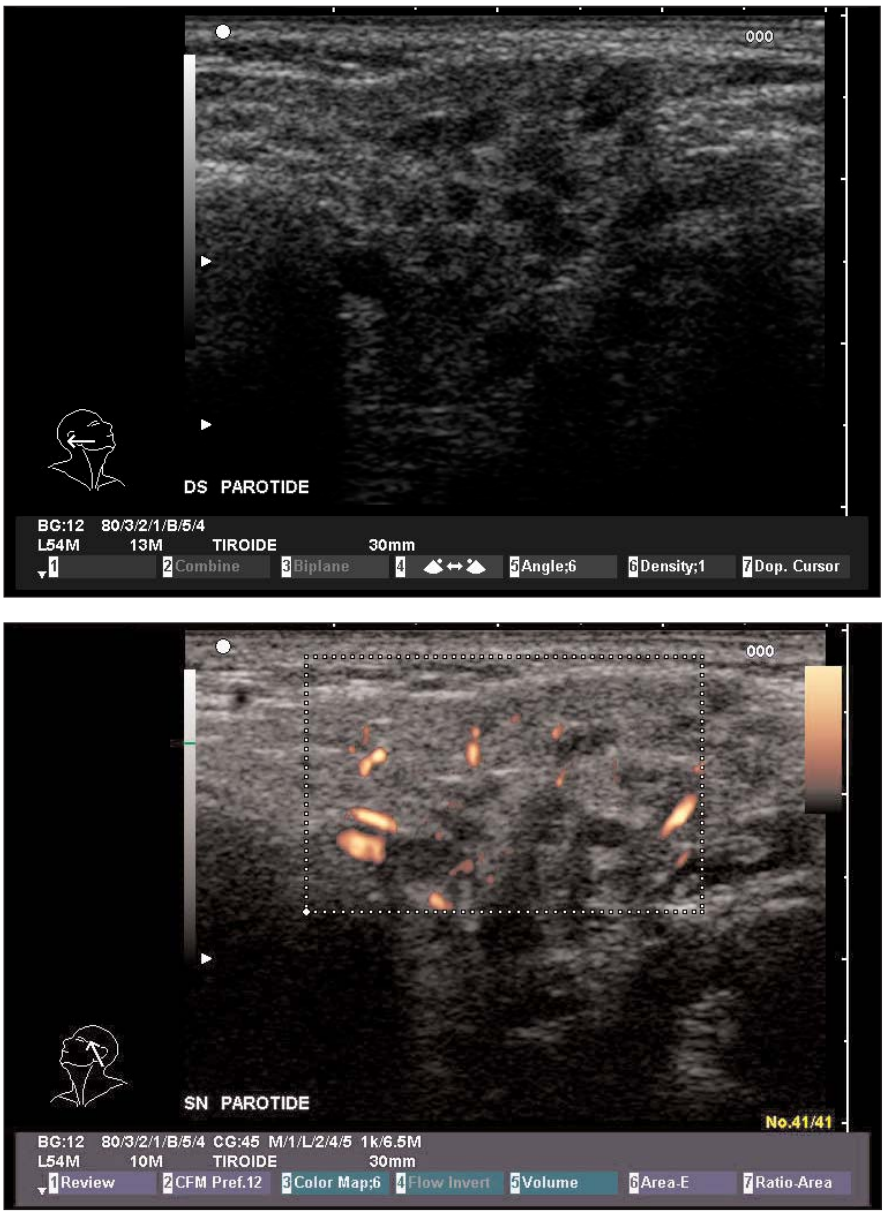


Fig. 2a -2b - Parotite giovanile ricorrente in un bambino di 8 anni. Ecografia: scansioni assiale della parotide destra (1A) e scansione sagittale con impiego del colorDoppler della parotide sinistra (1B). Lo studio ecografico ben evidenza le alterazioni tondeggianti ipoecogene della struttura della ghiandola e mostra alla valutazione con colorDoppler un'accentuazione della vascolarizzazione del parenchima.

nolaringoiatrico da oltre 15 anni. Questa procedura eseguibile in regime ambulatoriale associa l'ultrasonografia, in grado di individuare il calcolo, ad un generatore di onde d'urto (elettromagnetiche, piezoelettriche) capace di frantumare il calcolo stesso. Le percentuali di successo con espulsione completa del calcolo o sua riduzione al di sotto dei 2 mm di diametro all'ecografia raggiungono il 75% dei casi trattati. Oggi è poi possibile combinare questa metodica all'endoscopia operativa che consente di visualizzare lo scialolita all'interno del sistema duttale e permette di rimuovere i frammenti litiasici residui mediante un canale operatore atto all'introduzione di micropinze e cestelli. Combinando le due tecniche si raggiungono percentuali di successo nel 90% dei casi.

Le scialoadenosi

Le scialoadenosi sono patologie non infiammatorie che interessano prevalentemente il parenchima parotideo. Il quadro clinico è abbastanza aspecifico, caratterizzato da tumefazione spesso bilaterale e ricorrente. Dal punto di vista eziologico non si è giunti ancora ad una chiara comprensione del disturbo tuttavia i disordini endocrini, i disordini nutrizionali, alcuni farmaci e talune malattie sistemiche sembrano avere un ruolo determinante nell'insorgenza della malattia.
Le patologie endocrine che più frequentemente si associano a scialoadenosi sono l'ipotiroidismo, il diabete mellito, il diabete insipido, l'acromegalia e disordini surrenalici. Nei bambini la patologia è sempre benigna e caratterizzata dall'ingrandimento progressivo delle ghiandole salivari e lacrimali con xerostomia o xeroftalmia, raramente la scialoadenosi può essere associata a disordini del collagene o all'artrite reumatoide. L'approccio diagnostico standard prevedere l'utilizzo dell'ecografia che evidenzia correttamente le scialectasie; l'esame istologico invece mostra l'atrofia e l'infiltrazione linfocitaria. Questi disordini sono solitamente progressivi e la terapia steroidea spesso può migliorare la sintomatologia. Le scialoadenosi sono associate ad un rischio aumentato di sviluppare disordini linfoproliferativi, pertanto è necessario uno stretto follow-up
Anche i disordini nutrizionali come l'anoressia e la bulimia nervosa sono responsabili di scialoadenosi. L'1% delle femmine di età compresa tra i 16 e i 18 anni è affetta da tali disturbi alimentari a cui spesso si associa una diffusa tumefazione asintomatica e non infiammatoria delle ghiandole salivari. Solitamente si tratta di un disturbo bilaterale e l'entità della tumefazione ghiandolare è direttamente legata all'incidenza del vomito che spesso caratterizza i disordini alimentari. Dal punto di vista eziologico sia l'iperstimolazione colinergica sia la possibile neuropatia autonomica, entrambe legate all'emesi, possono giocare un ruolo rilevante nel favorire lo sviluppo della malattia.
Si associano infine a scialoadenosi numerose altre patologie come la sarcoidosi, le leucemie, i linfomi, così come l'utilizzo di farmaci (ad esempio bretilio, metildopa, clonidina, reserpina, acido valproico): il quadro è sempre caratterizzato da una tumefazione delle ghiandole salivari del tutto asintomatica e aspecifica.

Le patologie endocrine che più frequentemente si associano a scialoadenosi sono l'ipotiroidismo, il diabete mellito, il diabete insipido, l'acromegalia e disordini surrenalici.

Altre patologie delle ghiandole salivari

Le lesioni cistiche e la scialoadenite post-irradiazione sono disturbi rari nell'infanzia. Le lesioni cistiche si manifestano soprattutto a livello parotideo e costituiscono circa il 2% di tutte le masse presenti a questo livello. Esse possono essere congenite, post-traumatiche, cisti da ritenzione o derivare dalla degenerazione di una neoplasia. Le cisti congenite originano soprattutto dal primo arco branchiale e possono essere di due tipi: la lesione cistica di primo tipo è caratterizzata da una composizione totalmente epiteliale e solitamente ha una localizzazione intraparotidea; nella lesione cistica di secondo tipo invece vi è presenza sia di tessuto epiteliale sia di strutture annessiali e ha una localizzazione infraparotidea. In generale si tratta di lesioni totalmente asintomatiche che si rendono clinicamente evidenti soltanto in seguito ad un'infezione, alla formazione di un ascesso, alla rottura o alla formazione di un tratto fistoloso. La valutazione diagnostica si basa prevalentemente sull'ecografia e l'intervento terapeutico di scelta, quando le lesioni cistiche si rendono evidenti, è quello chirurgico.
L'irradiazione terapeutica nel trattamento delle neoplasie del capo e del collo provoca generalmente alterazioni nei tessuti presenti in queste regioni. La scialoadenite post-irradiazione può coinvolgere tutte le ghiandole salivari, inizialmente queste sono interessate da una reazione infiammatoria acuta; successivamen-

te possono andare incontro ad quadro di fibrosi con degenerazione permanente degli acini ghiandolari ed iperplasia duttale. Clinicamente il disturbo si manifesta con tumefazione e pastosità delle ghiandole coinvolte e può insorgere un'infezione acuta suppurativa.

In conclusione, pur essendo le patologie croniche delle ghiandole salivari rare nelle prime epoche di vita, è importante che il pediatra sia in grado di formulare delle ipotesi diagnostiche e sappia richiedere gli accertamenti di primo livello più appropriati in base alla presentazione clinica, soprattutto nel sospetto di forme sistemiche. È necessario infatti inviare allo specialista otorinolaringoiatra casi selezionati che necessitano di accertamenti diagnostici di secondo livello e/o trattamenti specifici.

Bibliografia

1. Laskawi R, Schaffranietz F, Arglebe C, et al. Inflammatory diseases of the salivary glands in infants and adolescents. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70(1):129-136.
2. Morgan DW, Pearman K, Raafat F, et al. Salivary disease in childhood. Ear Nose Throat J 1989; 68(2): 155-159.
3. Mehta D, Willging JP. Pediatric salivary gland lesions. Semin Pediatr Surg 2006; 15(2): 76-84.
4. Orvidas LJ, Kasperbauer JL, Lewis JE, et al. Pediatric parotid masses. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 177-184.
5. Nahlieli O, Shacham R, Shlesinger M, et al. Juvenile recurrent parotitis: a new method of diagnosis and treatment. Pediatrics 2004; 114(1): 9-12.
6. Leerdam CM, Martin HC, Isaacs D. Recurrent parotitis of childhood. J Paediatr Child Health 2005; 41(12): 631-634.
7. Chitre VV, Premchandra DJ. Recurrent parotitis. Arch Dis Child 1997; 77(4): 359-363.
8. Kolho KL, Saarinen R, Paju A, et al. New insights into juvenile parotitis. Acta Paediatr 2005; 94(11): 1566-1570.
9. Isaacs D. Recurrent parotitis. J Paediatr Child Health 2002; 38(1): 92-94.
10. Mandel L, Bijoor R. Imaging (computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, sialography) in a case or recurrent parotitis in children. J Oral Maxillofac Surg 2006; 64(6): 984-988.
11. Huisman TA, Holzmann D, Nadal D. MRI of chronic recurrent parotitis in childhood. J Comput Assist Tomogr 2001; 24(2): 269-273.
12. Cimaz R, Casadei A, Rose C, et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. Eur J Ped 2003;162(10): 661-665.
13. Anaya JM, Ogawa N, Talal N. Sjögren's syndrome in childhood. J Rheumatol 1995; 22:1152-1158.
14. Hara T, Nagata M, Mizuno Y, et al. Recurrent parotid swelling in children: clinical features useful for differential diagnosis of Sjögren's syndrome. Acta Paediatr 1992, 81: 547-549.
15. Tomiita M, Saito K, Kohno Y, et al. The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. Acta Paediatr Japn 1997; 39: 268-272.
16. Bartunkova J, Sediva A, Vencovsky J, et al. Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 381-386.
17. Rosso R, Pretolesi F, Del Bono V, et al. Benign lymphoepithelial parotid lesions in vertically HIV-infected patients. AIDS Patient Care STDS 2006; 20(8): 536-541.
18. Pinto A, De Rossi S. Salivary gland disease in pediatric HIV patients: an update. J Dent Child 2004; 71(1): 33-37.
19. Magalhaes MG, Bueno DF, Serra E, et al. Oral manifestations of HIV positive children. J Clin Pediatr Dent 2001; 25(2): 103-106.
20. Chatterjee A, Varman M, Quinlan TW. Parotid abscess caused by Mycobacterium tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 2001; 20(9): 912-914.
21. Stanley RB, Fernandez JA, Peppard SB. Cervicofacial mycobacterial infections presenting as major salivary gland disease. Laryngoscope 1983; 93(10): 1271-1275.
22. Süoglu Y, Erdamar B, Çölhan I, et al. Tuberculosis of the parotid gland. J Laryngol Otol 1998; 112(6): 588-591.
23. Panesar J, Higgins K, Daya H, et al. Nontuberculous mycobacterial cervical adenitis: a ten-year retrospective review. Laryngoscope 2003; 113(1):149-154.
24. Vu TT, Daniel SJ, Quach C. Nontuberculous mycobacteria in children: a changing pattern. J Otorinolaryngol 2005; 34 Suppl 1: S40-44.
25. Loeffler AM. Treatment options for nontuberculous mycobacterial adenitis in children. Pediatr Infect Dis J 2004; 23(10): 957-958.
26. Starke JR. Management of nontuberculous mycobacterial cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J 2000; 19(7): 674-675.
27. Karengera D, Yousefpour A, Sadeghi HM, et al. Sialolithiasis in children as a diagnostic dilemma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000; 257(3): 161-163.
28. Shinohara Y, Hiromatsu T, Nagata Y, et al. Sialolithiasis in children: report of four cases. Dentomaxillofac Radiol 1996; 25(1): 48-50.
29. Waseem Z, Forte V. An unusual case of bilateral submandibular sialolithiasis in a young female patient. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005; 69(5): 691-694.
30. Teymoortash A, Tiemann M, Schrader C, et al. Characterization of lymphoid infiltrates in chronic obstructive sialadenitis associated with sialolithiasis. J Oral Pathol Med 2004; 33(5): 300-304.
31. Mauz PS, Morike K, Kaiserling E, et al. Valproic-acid associated sialadenosis of the parotid and submandibular glands: diagnostic and therapeutic aspects. Acta Otorinolaryngol 2005; 125(4): 386-391.
32. Mandel L, Patel S. Sialadenosis associated with diabetes mellitus: a case report. J Oral Maxillofac Surg 2002; 60(6): 696-698.
33. Aframian DJ. Anorexia/bulimia-related sialadenosis of palatal minor salivary glands. J Oral Pathol Med 2005; 34(6): 383.
34. Mandel L, Abai S. Diagnosing bulimia nervosa with parotid gland swelling. J Am Diet Assoc 2004; 135(5): 613-616.
35. Liu RP, Fleming TJ, Toth BB, et al. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0,5 to 25 years after radiotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 70(6): 724-729.
36. Teymoortash A, Simolka N, Schrader C, et al. Lymphocyte subsets in irradiation induced sialadenitis in the submandibular gland. Histopathology 2005; 47(5): 493-500.

Il telefono nella gestione del bambino con patologia cronica

L. Venturelli
Pediatra di famiglia
Bergamo

Il telefono come comunicazione

Il telefono è uno strumento che sempre più ci accompagna nella nostra società, in ogni momento e dà la possibilità in tempo reale di poter mettere in contatto persone distanti anche chilometri tra loro.
Va da sé che questa possibilità, laddove ben organizzata e gestita, risulta una risorsa importante nella comunicazione medica, quando si desideri ottenere informazioni rapide sul da farsi da parte di un genitore che ha in famiglia un bambino con patologia cronica seguito presso un centro specialistico. La stessa rapidità si ottiene se il genitore si rivolge al pediatra curante, sempre che questi sia organizzato per rispondere al telefono in fasce orarie giornaliere o sia disponibile a essere reperibile su cellulare per urgenze. Di fatto si possono evidenziare nel telefono le seguenti opportunità:

- crea un contatto istantaneo con risparmio di tempo e possibilità di decisioni immediate
- instaura un rapporto personalizzato con scambio di domande e risposte
- risulta un sistema economico, specie se si è molto distanti dall'interlocutore
- ha una priorità assoluta

Nella comunicazione telefonica valgono poi gli stessi criteri che sono alla base della relazione tra le persone, anche se in questo caso manca il contatto visivo e la gestualità.
Una comunicazione telefonica è efficace quando si presta attenzione al contenuto e alle risposte, risulta efficiente quando si valorizza l'aspetto relazionale e la modalità della risposta.
Un esempio di telefonata in cui deve essere predominante l'efficacia è quella relativa ad un'emergenza, dove le spiegazioni sul da farsi devono essere chiare, veloci, comprensibili, essenziali.
Nella relazione telefonica con un centro specialistico presso il quale è in cura un bambino con patologia cronica di fatto il più delle volte il genitore cerca una rassicurazione, il conforto dato dai medici competenti nella cura del bambino e quindi la telefonata deve coniugare all'efficacia anche l'efficienza, determinata da un ascolto attento, da una richiesta di informazioni opportune, dalla disponibilità a risolvere i problemi.

Il telefono nella gestione del bambino con problemi cronici

Il bambino affetto da un problema cronico quasi sempre necessita di contatti periodici col centro di riferimento, col medico curante, eventualmente con l'ospedale locale.
Il telefono diviene allora uno strumento che può servire a migliorare i rapporti tra queste istituzioni, purchè ci sia disponibilità e organizzazione da parte di tutti.

La comunicazione tra famiglia e centro ospedaliero

Nella interazione col centro specialistico o universitario il genitore si ritrova a comunicare per i seguenti motivi:

- peggioramento sintomatologia
- ripresa disturbi
- effetti collaterali da farmaci
- dubbi su percorsi diagnostico/terapeutici
- esami o visite di controllo
- dubbi a chi rivolgersi (ped.famiglia - ospedale locale - centro specialistico?)
- procedure per esenzioni o per acquisizione di ausili terapeutici

Le premesse per una buona relazione col reparto specialistico sono legate al vissuto della famiglia e al senso di appartenenza al centro che si viene a creare quando i genitori hanno passato momenti drammatici e importanti presso il reparto dove è stata posta la diagnosi e poi, nei casi specifici, iniziata una terapia sul bambino. La dimissione assistita e protetta, basata su un programma chiaro e definito di follow up e sulla disponibilità al contatto in caso di problemi è un ulteriore elemento di qualità.

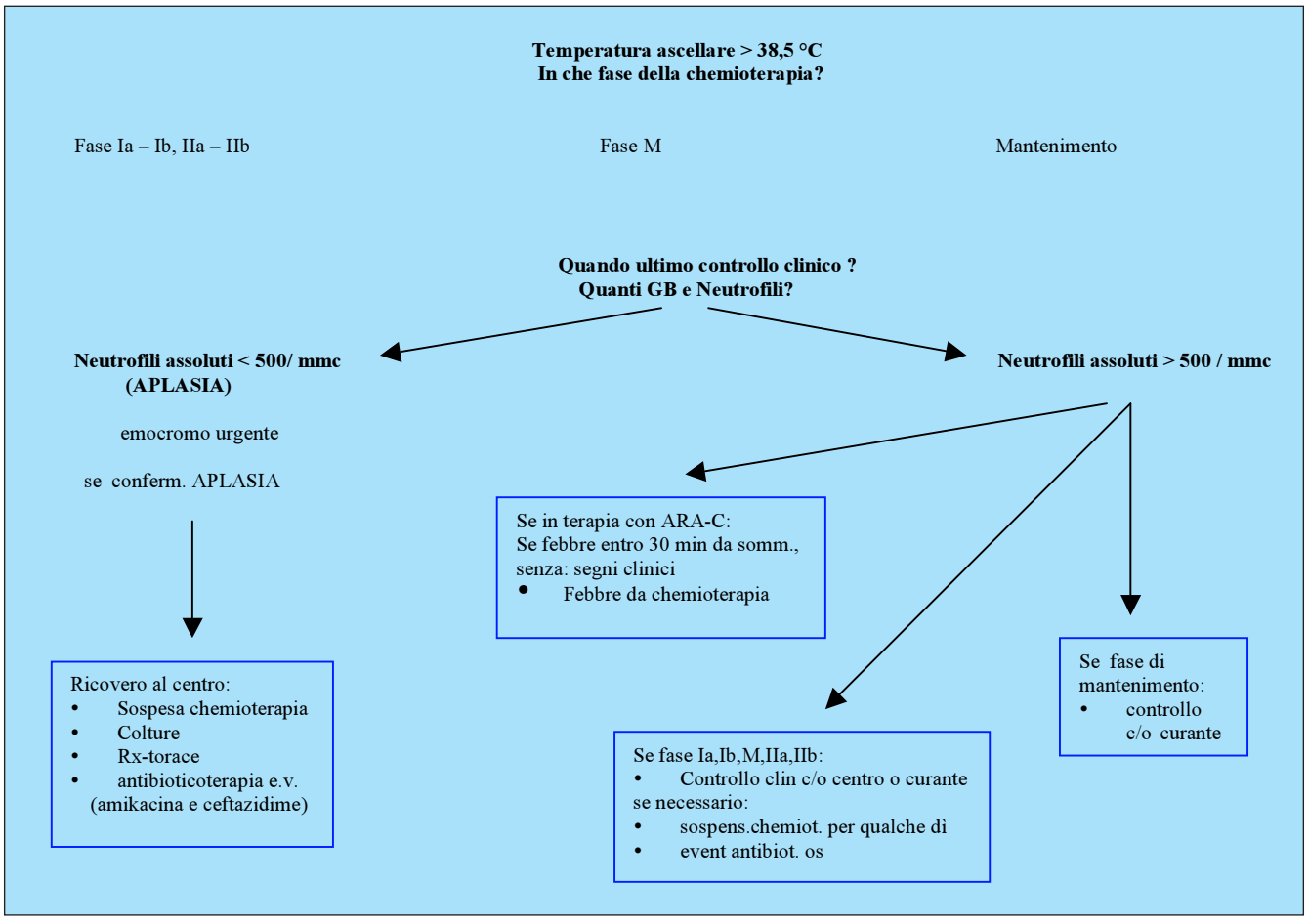


Fig. 1 - Febbre in bambino affetto da leucemia

Le soluzioni possibili per rendere facile e accessibile la comunicazione telefonica possono passare attraverso la organizzazione di un servizio di call center con numero verde, oppure mediante l'adozione di fasce orarie in cui sia sempre disponibile al telefono un medico del centro. È poi importante utilizzare strumenti operativi utili a veicolare le informazioni generali relative ad un tipo di patologia o ai vari problemi che maggiormente si presentano a domicilio del paziente: dei libretti illustrati (vedi per esempio, il materiale educativo sull'asma o sulla celiachia o sul diabete), i siti WEB con caratteristiche analoghe, i video o i CD che aiutano le famiglie all'autogestione della patologia cronica sono strumenti che fanno da rinforzo e da riferimento alle consultazioni telefoniche. Nello stesso reparto sarebbe poi buona norma utilizzare protocolli o procedure che rendano uniformi i consigli telefonici, anche in caso di più operatori che si alternano al telefono. Nella Fig. 1 si illustra un possibile iter operativo di consulenza telefonica per febbre in bambini affetti e in cura per leucemia, gestito da un centro specialistico; ovviamente in caso di preoccupazione o ansia dei genitori il personale medico indica comunque una visita dal curante.

La comunicazione curante-centro ospedaliero

Quanto più ci sono interazioni e rapporti tra l'ospedale e il pediatra ambulatoriale, tanto più facile risulta poi il consulto telefonico relativo ad un paziente cronico.
I fattori favorenti la collaborazione sono la formalizzazione della comunicazione della diagnosi e della relazione clinica al curante, anche per via telematica (come ormai incomincia a realizzarsi in regione Lombardia tramite il SISS- Sistema Informativo Socio Sanitario), la partecipazione fisica del curante al momento della dimissione del bambino

Tabella 1 - Entità del fenomeno

Regione Lombardia

MONITORAGGIO BAMBINI AFFETTI DA SINDROME DI DOWN

CONTROLLI CLINICI da PEDIATRA DI FAMIGLIA:
Primo anno di vita : visita trimestrale
2 - 6 anni : visita semestrale
6 - 16 anni : visita annuale

ESAMI EMATOLOGICI:
alla nascita, a 1 anno , poi ogni 2 anni

CONTROLLI ENDOCRINOLOGICI:
TSH, FT3, FT4, GH, FSH, LH,ORMONI SESSUALI
alla nascita, a 1 anno, a 5 anni, poi ogni 3 anni

CONTROLLI RADIOLOGICI:
a 5 anni RX rachide cervicale per valutazione instabilità atlanto-assiale

ALTRI ASPETTI:
Eventuali studi immunologici completi (casi gravi) e particolare attenzione alla patologia autoimmune (ipotiroidismo, celiachia, diabete mellito tipo1, epatite cronica autoimmune)

CONTROLLI SPECIALISTICI:
- Cardiologico : alla nascita, a 1 anno, in seguito in base all'eventuale cardiopatia
- Oculistico : alla nascita per catarrata congenita, poi annuale
- Otorinolaringoiatra: per apnee notturne, ipocusia: alla nascita poi annuale
- Odontoiadrico: a 2 anni, poi biennale in età scolare
- NPI : per problematiche cliniche (relative ad ipotomia di origine centrale, lassità legamentosa, epilessia, ritardo psico-motorio) e per problematiche sociali e amministrative (pratiche per invalidità civile, inserimento in comunità, insegnante di sostegno, ecc.) alla nascita e con cadenze periodiche decise dal Servizio stesso.

dal centro: questo passaggio, quando possibile, ha una forte valenza terapeutica perché garantisce al genitore una unitarietà di impostazione tra operatori sanitari fuori e dentro l'ospedale a tutto vantaggio della continuità delle cure. Peraltro la conoscenza diretta tra medici, anche in occasione di incontri di aggiornamento comuni, permette un consulto telefonico successivo più facilitato. Anche tra professionisti è poi importante programmare linee di contatto telefonico riservate, che semplifichino gli scambi reciproci; in futuro anche il teleconsulto potrà risolvere problemi che si manifestano a qualsiasi distanza dal centro di riferimento.

Il pediatra di famiglia riesce maggiormente a porre attenzione ai problemi del bambino con cronicità quanto più è organizzato nel suo studio

La comunicazione genitore-pediatra di famiglia

Il pediatra ambulatoriale in media può avere tra i suoi assistiti circa 20-25 bambini con un problema di cronicità: a questi soggetti è giusto rivolgere particolare attenzione, specie nella disponibilità alla comunicazione (per esempio garantendo una disponibilità telefonica anche al di fuori degli orari ufficiali di servizio). La famiglia ha bisogno, almeno nei momenti iniziali della malattia, di un sostegno e di un rapporto di particolare fiducia verso il curante: questa si alimenta anche dalla consapevolezza che esista una reciproca stima tra medico ospedaliero e pediatra di libera scelta. I fattori favorenti una buona comunicazione sono i seguenti:

- rapporto di fiducia persistente
- stima tra pediatra di famiglia e pediatri del centro ospedaliero
- normale cura delle forme intercorrenti
- conoscenza aggiornata della situazione del bambino

Il pediatra di famiglia riesce maggiormente a porre attenzione ai problemi del bambino con cronicità quanto più è organizzato nel suo studio: in tal senso le forme associative di pediatri garantiscono maggior accessibilità in termini sia orari che di ascolto. Anche il personale infermieristico diventa una intelligente risorsa per la comunicazione telefonica con i genitori di un bambino con patologia cronica, qualche esempio:

- contatti per organizzare gli appuntamenti relativi al monitoraggio dei controlli del bambino con tempi adeguati

- invito a programmi vaccinali annuali (antinfluenzale) o specifici (antimeningo e pneumococcica) per particolari categorie di cronici
- programmazione delle ricette ripetibili per presidi terapeutici e per farmaci (per esempio al momento dell'inizio della stagione pollinica per gli allergici alle graminacee)

La condivisione, accettazione e partecipazione a protocolli assistenziali con il centro e con i servizi sociali e sanitari dell'Azienda Sanitaria sono un altro gradino in favore dell'integrazione (vedi per esempio il protocollo per seguire il bambino Down, approvato dalla regione Lombardia, vedi tab 1). Spesso il contatto con i vari specialisti avviene proprio per telefono e il pediatra può essere la persona che accentra e coordina il percorso assistenziale.
Anche la cartella clinica, meglio se informatizzata, garantisce ulteriore qualità alla gestione dei pazienti cronici, in particolare per quanto riguarda lo scadenziario dei controlli, degli esami e la ripetitività delle ricette terapeutiche e dietetiche.

Conclusioni

Da quanto si è detto poco sopra risulta chiaro che la comunicazione telefonica rientra come elemento di cerniera di un puzzle dove l'organizzazione dei servizi dell'ospedale e del territorio, la condivisione di protocolli o procedure, la fiducia e la stima reciproca tra genitori e pediatra e tra medici territoriali e ospedalieri sono le tessere su cui si può fondare un'assistenza di qualità.
E' anche doveroso ricordare che dietro alle etichette (bambino cronico, centro specialistico, pediatria di famiglia) ci sono delle persone ed è proprio sul rapporto personale e la disponibilità singola al dialogo che si fonda la comunicazione migliore, quella efficace.

Bibliografia

1. Armenio L., Cardinale F. e al. Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti XVI Incontro di Pratica Pediatrica, Circeo 11-14 Giugno 1996: 105-113
1. Clemente A La continuità dell'assistenza al bambino, Riv.Ital.Pediatr 2001, 27: 584-585
2. Fanos V Continuità assistenziale in pediatria: nuovi scenari per il bambino tra ospedale e territorio, Riv Ital Pediatr 2001, 27: 587-591
3. Picca M Rapporti fra il pediatra di famiglia e il day-hospital, Riv.Ital Pediatr 1997; 23: 597-600
4. Canciani M: Sanità e Telecomunicazioni, Athena ed, Modena, 2001.
5. Schmitt BD, Pediatric telephone advice 2 edition, Lippincott-Raven ed, Philadelphia, 1999
6. Bianchi A, Chiaretti A, Lanni R et al.: Pediatria al telefono, Verduci ed, Roma, 1995
7. Regione Lombardia: www.crs.lombardia.it/, 2005
8. Accordo Regionale per la Pediatria di Libera Scelta di cui alla dichiarazione preliminare ed al Capo III dell'A.C.N. (D.P.R. 272/2000), 2001

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 (Fig. 2) 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

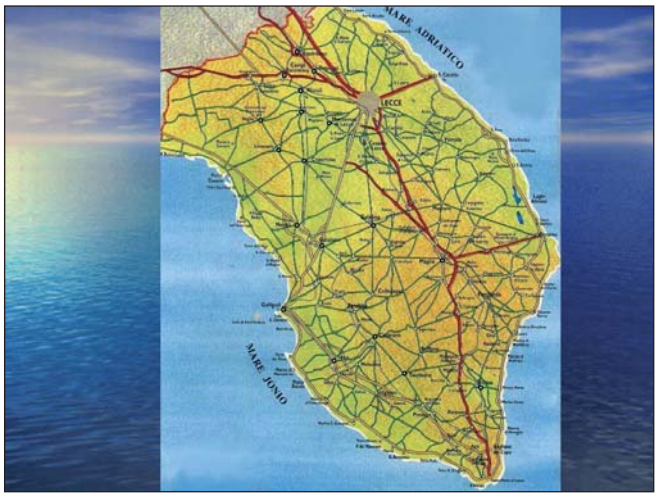


Fig. 1 - Cartina del Salento

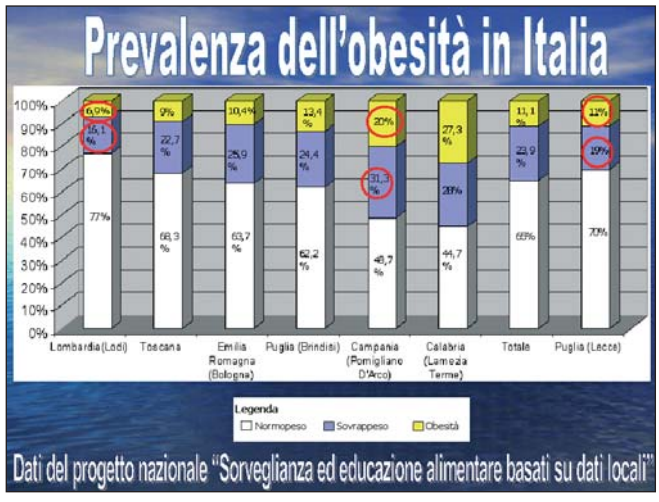
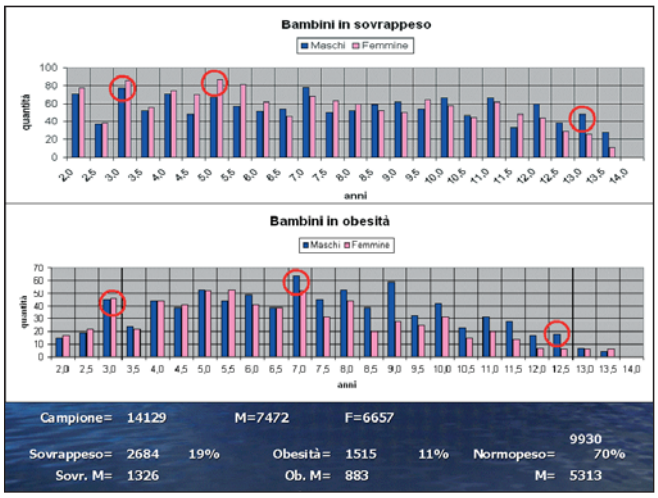
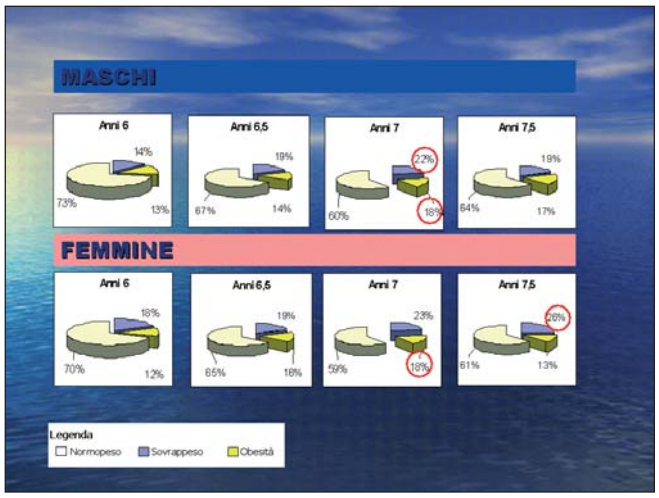
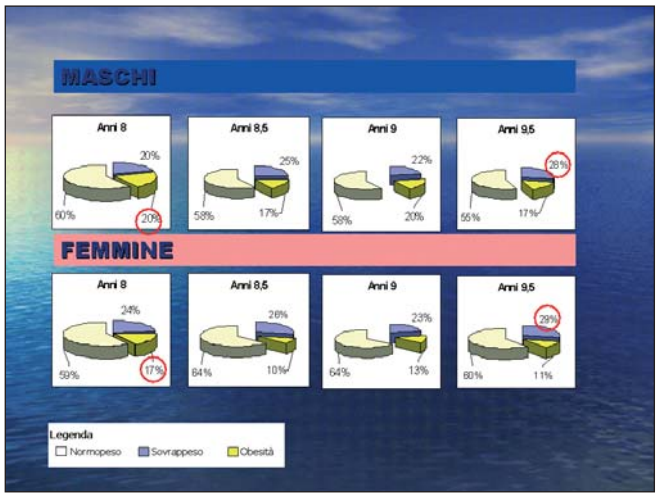


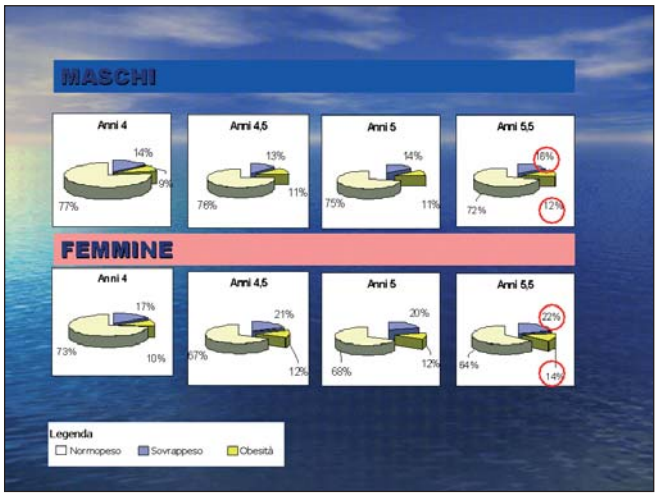
Fig. 2 - Prevalenza dell'obesità in Italia


Bambini in sovrappeso
Maschi Femmine
quantità
anni
Bambini in obesità
Maschi Femmine
quantità
anni
Campione= 14129 M=7472 F=6657
Sovrappeso= 2684 19% Obesità= 1515 11% Normopeso= 9930 70%
Sovr. M= 1326 Ob. M= 883 M= 5313


MASCHI
Anni 6
Anni 6,5
Anni 7
Anni 7,5
FEMMINE
Anni 6
Anni 6,5
Anni 7
Anni 7,5
Legenda
Normopeso
Sovrappeso
Obesità

Rilevazione per fascie d'età
MASCHI
Anni 2
Anni 2,5
Anni 3
Anni 3,5
FEMMINE
Anni 2
Anni 2,5
Anni 3
Anni 3,5
Legenda
Normopeso
Sovrappeso
Obesità


MASCHI
Anni 8
Anni 8,5
Anni 9
Anni 9,5
FEMMINE
Anni 8
Anni 8,5
Anni 9
Anni 9,5
Legenda
Normopeso
Sovrappeso
Obesità


MASCHI
Anni 4
Anni 4,5
Anni 5
Anni 5,5
FEMMINE
Anni 4
Anni 4,5
Anni 5
Anni 5,5
Legenda
Normopeso
Sovrappeso
Obesità

MASCHI
Anni 10
Anni 10,5
Anni 11
Anni 11,5
FEMMINE
Anni 10
Anni 10,5
Anni 11
Anni 11,5
Legenda
Normopeso
Sovrappeso
Obesità

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 (Fig. 1).
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'obesità 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

Utilizzo di OM-85 per la prevenzione delle infezioni respiratorie in pazienti pediatrici

Review della letteratura

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

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

L'OM-85 è un vaccino aspecifico ottenuto dalla lisi di otto specie di batteri, sia gram positivi che gram negativi, frequentemente responsabili di infezioni del tratto respiratorio (Haemophilus influenzae, streptococcus pneumoniae, klebsiella pneumoniae, klebsiella ozaenae, staphylococcus aureus, streptococcus pyogenes, streptococcus viridans e moraxella catarrhalis).

Il meccanismo d'azione di questo composto, ancora non del tutto chiaro, sembra indurre l'attivazione del tessuto linfoide della mucosa, incrementare l'attività dei macrofagi e dei natural killers, potenziando la risposta citotossica e migliorando complessivamente la risposta immunitaria dell'organismo.

Questo vaccino è indicato per il trattamento e la prevenzione delle infezioni recidivanti dell'apparato respiratorio; sebbene la maggior parte di esse sia di origine virale, in molti casi l'insorgenza di complicanze batteriche peggiora il quadro clinico richiedendo cure specifiche (antibiotici), visite mediche e nei casi più gravi l'ospedalizzazione. Le spese legate a tale consumo di risorse sanitarie, unite alla frequente perdita di giorni di scuola/asilo per il bambino, e di giorni di lavoro per i familiari, fan sì che tali condizioni siano percepite come un problema socio-economico oltre che clinico.

L'OM-85 è un vaccino aspecifico ottenuto dalla lisi di otto specie di batteri

L'utilità di tale principio attivo è attualmente oggetto di dibattito, in parte a causa del fatto che l'Agenzia Francese di Sicurezza Sanitaria e dei Prodotti Medicinali (AFSSAPS) ha ritirato dal commercio gli immunostimolanti a base di antigeni batterici, fra cui OM-85, attribuendo a tali farmaci un profilo rischio/beneficio inadeguato per una terapia preventiva a uso principalmente pediatrico, mentre l'agenzia svizzera, in controtendenza rispetto a quella francese, ne ha rinnovato recentemente l'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio).

L'obiettivo di questo lavoro è presentare e discutere i risultati emersi nei trial finora svolti su OM-85, al fine di contribuire a chiarire il suo profilo di efficacia e tollerabilità principalmente nei pazienti in età pediatrica, particolarmente suscettibili agli agenti infettivi.

Circa il 5-15% della popolazione infantile soffre di infezioni respiratorie recidivanti

Circa il 5-15% della popolazione infantile soffre di infezioni respiratorie recidivanti e non è semplice definire criteri di ricorrenza e di gravità per stabilire quando tali episodi possono considerarsi fisiologici o espressione di una vera e propria patologia (8).

La Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) ha fissato come criterio per definire un bambino con IRR l'ammalarsi di infezioni respiratorie più di 6 volte l'anno o più di 1 volta al mese nei mesi compresi fra settembre ed aprile per le localizzazioni alte e più di 3 volte l'anno per quelle basse (25).

La correzione dei fattori di rischio, in particolare inquinamento ambientale, esposizione al fumo passivo, precoce socializzazione (asili nido) e convivenza con un elevato numero di persone, è largamente riconosciuta come la strategia più sicura, più efficace e meno costosa per trattare i pazienti con infezioni recidivanti (8). In molti casi, tuttavia, ciò non è possibile o sufficiente: è in tale ambito che gli immunostimolanti aspecifici trovano la loro collocazione terapeutica.

Al fine di approfondire efficacia e tollerabilità di OM-85 per supportare la decisione del pediatra di intraprendere o meno la terapia, abbiamo analizzato i principali trial

clinici, randomizzati e controllati, condotti su pazienti pediatrici a rischio.
Gli studi analizzati (Maestroni, Paupe, Collet, Jara-perez, Gutierrez-Tarango 2001, Del-Rio-Navarro, Schaad, Zagar, Gomez Barreto), sono studi controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, eccetto uno studio svolto in aperto (Gutierrez-Tarango 1997), condotti su bambini con infezioni respiratorie recidivanti e, nella maggior parte dei casi, senza sintomi e segni di infezione all'atto dell'arruolamento.
Lo schema posologico utilizzato più frequentemente prevedeva la somministrazione orale di 3,5 mg/die per i primi 10 giorni di tre mesi consecutivi e un periodo di follow-up di altri tre mesi.
Due varianti di questo schema sono stati utilizzati in tre studi (Tab. 1)
I criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di pazienti affetti da infezioni respiratorie ricorrenti, individuati dalla comparsa di tre o più episodi acuti di infezioni respiratorie nei sei mesi antecedenti al trial (o nel periodo autunno-inverno). Nel trial condotto da Collet e colleghi i pazienti erano considerati a rischio di infezioni a causa del fatto che frequentavano il nido e non era necessario che soffrissero di IRR (3). Altra eccezione è rappresentata dallo studio svolto da Gomez Barreto e colleghi, in cui sono stati arruolati bambini con sinusite subacuta (10).
I criteri di esclusione risultano molto simili nei vari studi e principalmente: allergia a prodotti di origine batterica, assunzione di corticosteroidi o di farmaci in grado di modificare il sistema immunitario (solitamente nei 6 mesi precedenti lo studio), immunodeficienza, disturbi sistemici gravi, forme allergiche stagionali, alterazioni anatomiche del tratto respiratorio, non compatibilità con il protocollo dello studio, ragioni etiche che rendono inopportuna la somministrazione di placebo.
Le maggiori differenze riscontrabili fra le coorti di pazienti arruolati sono riconducibili a due aspetti principali: il range d'età e la frequenza basale di sviluppo di infezioni. I pazienti arruolati negli studi sono infatti bambini/adolescenti di età compresa fra 0,5 e 19 anni; tale range molto ampio presuppone un'estrema varietà di risposta immunitaria fra i partecipanti ai vari trial.
La frequenza basale di sviluppo di infezioni dipende da molteplici fattori, in relazione ai quali i trial revisionati sono altamente variabili: condizioni ambientali o contesti sociali sfavorevoli, per es. area metropolitana di Città del Messico nello studio di Del-Rio-Navarro (7) rispetto a varie località in Svizzera nello studio di Schaad (24) o brefotrofio nello studio di Jarà-Pérez (15) rispetto a vita in famiglia negli altri studi. Tali fattori influenzano notevolmente le condizioni cliniche di partenza e, inevitabilmente, l'effetto della terapia, così come i criteri di definizione di URTI, oltre che naturalmente l'età. Al fine di costituire dei gruppi maggiormente omogenei abbiamo suddiviso i trial, anche se approssimativamente, in base alla frequenza basale di infezioni e in funzione dell'età media dei partecipanti (Tab. 2)
I pazienti usciti dallo studio sono stati 41 su 598 randomizzati a ricevere placebo e 31 su 612 riceventi OM-85, pari rispettivamente al 6,9% e al 5,07%. La gran parte dei casi esclusi sono stati imputati a ragioni non correlate al trattamento (abbandono dello studio da parte del paziente, violazione del protocollo). Un solo caso del gruppo placebo e un solo caso del gruppo trattato con OM85 ha interrotto lo studio per comparsa di un evento avverso, il cui legame con il trattamento è stato definito poco probabile dagli autori.

Tabella 1 - Esposizione al farmaco dei soggetti arruolati

Schema posologico (dose giornaliera 3,5 mg per os)	**Studi**	**Numero pazienti**	**%**
A) Pz trattati per 10 giorni consecutivi per 3 mesi	(Paupe, Collet, Jara-Pérez, Gutiérrez-Tarango 1997, Del-Rio-Navarro, Gòmez Barreto)	455	72,7%
B) Pz trattati per 30 giorni consecutivi + 10 giorni consecutivi per 3 mesi dopo 1 mese di non trattamento	(Schaad, Zagar*)	149	23,2%
C) Pz trattati per 10 giorni consecutivi per 3 mesi + ripetizione ciclo dopo tre mesi di non trattamento	(Gutierrez-Tarango 2001)	26	4,1%
Totale		**630**	**100%**

Tabella 2 - Età media, frequenza di ARTIs al baseline e riduzione dell'incidenza di infezioni nel gruppo trattato con OM-85 rispetto a placebo nei vari studi revisionati. Lo studio di Gutiérrez-Tarango 1997 non riporta la frequenza basale di comparsa di ARTIs; nello studio di Gòmez-Barreto invece tale parametro non è considerato in quanto l'arruolamento è stabilito in base a diagnosi di sinusite subacuta

	Studio e frequenza basale	Età media (range)	Riduzione % infezioni OM-85 *vs* placebo
Frequenza bassa o prevenzione primaria	**Schaad 2002** OM-85: 5,8 ARTIs/12 mesi P: 6,1 ARTIs/12 mesi (presenza ARTI all'atto dell'arruolamento)	P: 5,3 O: 5,2 (3-8 anni)	16,0%
	Zagar 1988* OM-85: 6,72 EARCs/12 mesi P: 5,59 EARCs/12 mesi (presenza di EARC all'atto dell'arruolamento)	P: 6,81 O: 6,53 - (4-12 anni)	65,1%*
	Collet 1993 Bambini che frequentano il nido d'infanzia; elevato rischio di infezioni.	Età compresa fra 6 e 36 mesi circa	NS
Frequenza media	**Paupe 1991** Media non riportata. 3-4 URTIs/6 mesi: OM-85 46% P 42%, >4 URTIs/6 mesi OM-85 54%, P: 58%	P: 7,6 O: 6,6 - (0,5- 19 anni)	41,1%
	Jara-Pérez 2000 OM-85: 5 ARTIs/6 mesi P: 5 ARTIs/6 mesi (valore mediano)	P: 9,6 O: 9,8 - (6-13 anni)	51,7%
	Gutiérrez-Tarango 2001 OM-85: 12,33 ARTIs/12 mesi P: 12,26 ARTIs/12 mesi	P: 4,52 O: 3,86 - (1-12 anni)	32,5%
Frequenza elevata	**Del-Rio-Navarro 2003** OM-85: 9,4 ARTIs/6 mesi P: 10,1 ARTIs/6 mesi	P: 4,1 O: 4,0 - (3-6 anni)	46,2%
	Maestroni 1984 OM-85: 9,2 URTIs/6 mesi P: 9,7 URTIs/6 mesi	8,3 - (1-16 anni)	63,0%
NR	**Gutiérrez-Tarango 1997**	P: 3,8 O: 4,1 (1-11 anni)	51,9%
NP	**Gómez Barreto 1998**	P: 4,06 O: 4,69 - (1,5-9 anni)	29,7%

Efficacia rispetto ai sintomi di base

In tutti gli studi in cui la gravità di base della patologia è stata espressa mediante dati ben precisi (come la frequenza di sviluppo di ARTI o la gravità dei sintomi riportati dai partecipanti), facilmente confrontabili con i risultati post-trattamento, si è osservato un miglioramento del quadro clinico, soprattutto in termini di numero di ARTI/periodo, sia nel gruppo placebo che nel gruppo attivo (3, 7, 11, 15, 17, 23, 24, 28). Questo è in parte spiegato da alcuni autori con una maggior attenzione dedicata ai partecipanti al trial da parte dei familiari, con l'adozione di precauzioni non farmacologiche fino a quel momento probabilmente ignorate (riduzione del fumo, del freddo, dell'umidità, ecc.) e dal maggior contatto con il personale medico dovuto all'inserimento nel trial. Inoltre, è noto che l'incidenza delle IRR tende a diminuire con l'aumentare dell'età, per cui una leggera diminuzione della frequenza di episodi è considerata fisiologica.

Efficacia rispetto a placebo

In tutti i trial revisionati il farmaco di confronto è il placebo, eccetto per il trial condotto da Gutierrez-Tarango nel 1997 in cui OM-85 viene confrontato con il trattamento convenzionale senza nessun trattamento preventivo (12).
In tutti gli studi la frequenza di comparsa delle infezioni respiratorie è risultata minore nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo; la differenza è risultata sempre statisticamente significativa eccetto per lo studio condotto da Collet e coll. che ha arruolato 423 bambini a rischio di infezione in quanto frequentanti il nido ma non necessariamente con IRR (3). In questo studio una riduzione statisticamente significativa delle infezioni è stata rilevata solo nei tre mesi in cui è stato effettuato il trattamento.
In seguito al trattamento preventivo con OM-85 il numero medio di episodi/periodo dei pazienti trattati si è ridotto rispetto ai pazienti-controllo di una percentuale variabile fra il 16% e il 65%.
Tendenzialmente l'efficacia di OM-85 aumenta con l'aumentare della gravità della patologia, indicata in questo caso dalla frequenza di episodi (24). Inoltre, secondo alcuni au-

In tutti gli studi la frequenza di comparsa delle infezioni respiratorie è risultata minore nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo

Tabella 3 - Variazione percentuale dei parametri misurati come endpoint secondari. Il segno "-" davanti al valore percentuale indica una riduzione nel gruppo OM-85 vs placebo. I calcoli sono stati svolti in base ai valori medi riportati in ogni gruppo.

Studio	Giorni tot di malattia	Cicli di trattamento farmacologico	Cicli di antibiotici	Giorni tot di trattamento	Giorni di scuola persi (per ogni episodio)
Gutiérrez-Tarango, 2001 [ ]	- 42,0%	-36,7%	-44,8%	-41,3%	-37,3%
Gutiérrez-Tarango, 1997 [ ]	-57,9%	-50,6%	-56,3%	-52,4%	NM
Zagar [ ]	-64%	-40% farmaci sintomatici	No statisticamente signifiacativa	-6,3% tratt antibiotico -39,8% tratt sintomatico	NM
Gòmez-Barreto [ ]	-18,4%	-21,0%	-35,3%	-24,3%	NM
Jara-Pérez [ ]	Mediana -73,7%	Mediana -66,7%	Mediana -100%	Mediana -79,2%	Mediana -100%
Schaad [ ]	NM	RR pz OM-85 *vs* placebo di essere trattato con farmaci sintomatici: 0,58	RR pz OM-85 *vs* placebo di essere trattato con antibiotici: 1,06 (NS)	NM	No statisticamente significativa
Paupe [ ]	NM	RR pz OM-85 *vs* placebo di essere trattato con farmaci: 0,72	RR pz OM-85 *vs* placebo di essere trattato con antibiotici: 0,73	NM	NM

tori, la risposta a questo tipo di immunostimolazione aumenta con il "maturare" del sistema immunitario, per cui l'efficacia di OM-85 aumenta con l'aumentare dell'età (3).
In alcuni trial si evince che il vaccino è in grado di influenzare il tipo e il grado di infezioni sviluppate. In particolare tali studi hanno evidenziato che il vaccino, in caso di rinite, ha ridotto la comparsa di complicanze a livello dell'orecchio interno e dei seni paranasali (7, 11, 15, 24).

In alcuni studi sono stati indagati, oltre al numero degli episodi infettivi, altri parametri (i giorni totali di malattia, i cicli terapeutici effettuati, i cicli di antibiotici, la durata totale del trattamento farmacologico e i giorni di scuola persi per ogni episodio). Il gruppo trattato con OM-85 ha presentato, in ogni caso, per tutti questi parametri indagati, valori percentuali inferiori rispetto al gruppo trattato con placebo (Tab. 3)
Considerato l'aumento delle infezioni da novembre a gennaio e considerato che l'OM85 ha mostrato la massima efficacia durante il periodo di trattamento (3, 10, 15, 28), per ottimizzare il suo effetto, sembra consigliabile iniziare il trattamento in autunno.

Eventi avversi

I dati circa la comparsa di eventi avversi sono stati raccolti nel corso di visite periodiche (generalmente

ogni 30 giorni) durante lo svolgimento del trial.
Le caratteristiche dell'evento avverso segnalate sono la frequenza, la correlazione con il trattamento e, non in tutti i trial, la sua intensità (Tab. 4).

Su 53 casi di eventi avversi insorti nei pazienti trattati con OM-85, 12 sono stati definiti "legati al trattamento"; in 2 casi non vi erano elementi sufficienti per escluderlo. Nel complesso circa il 2,22% dei pazienti trattati con OM-85 ha riportato eventi avversi legati o potenzialmente legati al trattamento (14 su 630); 9 su 14 hanno presentato sintomi di origine gastrointestinale e 3 pazienti hanno manifestato eruzioni cutanee. Nei casi in cui è stata riportata la descrizione della gravità di tali eventi,

Tabella 4 - Incidenza, caratteristiche e relazione con il trattamento degli eventi avversi riportati nei vari studi.

Studio		**Eventi riportati**	**N di pazienti**	**Causa**	**caratteristiche**
Paupe J 1991 [ ]	OM-85 (n: 64)	Diarrea	1	Associazione con il trattamento: incerta	Lievi e transitori
	Placebo (n: 63)	Diarrea	2		
		Alitosi	1		
Collet JP, 1993 [ ]	OM-85 (n: 210)	Schiacciamento o rottura dita	2	Considerati non legati al trattamento	NR
		Intussuscezione	1		
		Micosi	1		
		Ernia inguinale	1		
		Eczema	3		
		Reazione a vaccini anti-rosolia, -morbillo, -orecchioni	1		
		Dermatiti	1		
		Rash cutanei da pannolino	1		
		Adenoidectomia	2		
		Reazione a puntura d'insetto	1		
		Ustioni	1		
		Convulsioni	1		
		Ipospadia (operata)	1		
	Placebo (n: 213)	Schiacciamento dita	1		
		Timpanocentesi	3		
		Infezioni urinarie	1		
		Impetigine	1		
		Adenoidectomia	2		
		Convulsioni	1		
		Ernia inguinale	1		
		Operazioni chirurgiche	1		
		Reflusso vescico-ureterale	1		
		Orticaria	1		
		Candidosi vaginale e altre infezioni funginee	2		
		Cadute	1		
		Rottura della clavicola	1		
		Eczema	1		
Jara-Pérez JV [ ]	OM-85 (n: 100)	Nessun effetto collaterale legato al trattamento è stato riportato. Gli eventuali eventi avversi non legati al trattamento non sono stati riportati.			
	Placebo (n: 100)				
Gutiérrez-	OM-85	Rash papulare	1	Considerato legato al trattamento	NR

Studio		Eventi riportati	N di pazienti	Causa	caratteristiche
Tarango, 2001 [ ]	(n: 26)	Broncospasmo	1	Considerati non legati al trattamento	
		Intervento chirurgico per idronefrosi	1		
		Herpes orale	1		
		Congiuntivite	1		
	Placebo (n: 28)	Broncospasmo	1		
		Otite esterna	1		
		Salmonellosi	1		
		Tonsillectomia	1		
		Convulsioni da febbre	2		
Gutiérrez-Tarango, 1997 [ ]	OM-85 (n: 30)	Nessun effetto collaterale legato al trattamento è stato riportato. Gli eventuali eventi avversi non legati al trattamento non sono stati riportati.			
	Trattamento convenzionale (n: 31)				
Del-Rìo-Navarro, 2003 [ ]	OM-85 (n: 25)	Gastroenterite	3	Considerati legati al trattamento	NR
		Diarrea	1		
		Herpes orale	1	Considerati non legati al trattamento	
		Cefalea	2		
		Congiuntivite	1		
		Dolore addominale	1		
		Varicella	1		
	Placebo (n: 24)	Gastrite	2	Considerati legati al trattamento	NR
		Diarrea	2		
		Vomito	1		
		Asma	1		
		Herpes orale	1	Considerati non legati al trattamento	
		Cefalea	1		
		Gastroenterite	1		
		Dolore addominale	1		
		Congiuntivite	1		
Schaad, 2002 [ ]	OM- (n: 120)	Diarrea	2	Considerati legati al trattamento	Lieve entità. Non inducono interruzione dello studio
		Dolore addominale	2		
		Astenia	1		
		Rash cutanei	1		
		pollachiuria	1		
		Tonsillectomia	6	Considerati non legati al trattamento	
		Ustioni	1		
		Procedure diagnost per dolore gastrico	1		
		Adenoidectomia	1		
		Trauma cerebrale	1		
		Ostruzione intestinale	1		
		Appendicite	1		
	Placebo (n: 100)	Rash cutanei	1	Considerati legati al trattamento	
		Polmonite	1	Considerati non legati al trattamento	
		Tonsillectomia	2		
		Adenoidectomia	1		
Zagar, 1988 [ ]	OM-85 (n: 29)	Nessun effetto collaterale legato al trattamento è stato riportato. Gli eventuali eventi avversi non legati al trattamento non sono stati riportati.			
	Placebo (n: 22)				
Gómez Barreto D, 1998 [ ]	OM-85 (n: 26)	Rash cutaneo	1	Associazione con il trattamento: incerta	Lieve entità ma induce interruzione studio
	Placebo (n: 30)	No eventi			

Tabella 5 - Incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento fra i pazienti placebo e i pazienti trattati con OM-85, in relazione allo schema posologico adottato (per gli schemi posologici vedere Tabella I)

Schema posologico		Diarrea	Dolore addominale	Gastrite o gastroenterite	Rash cutaneo	Altro (astenia, vomito, asma, alitosi, pollachiuria)	% di pazienti con almeno un effetto collaterale*
Schema **A)**	OM-85	0,44%	0	0,66%	0,22%	0	1,32%
	Placebo	0,93%	0	0,46%	0	0,70%	2,09%
Schema **B)**	OM-85	1,34%	1,34%	0	0,67%	1,34%	4,70%
	Placebo	0	0	0	0,82%	0	0,82%
Schema **C)**	OM-85	0	0	0	3,8%	0	3,8%
	Placebo	0	0	0	0	0	0

essi sono stati definiti di lieve entità; solo in un caso la comparsa di reazioni avverse ha determinato l'abbandono dello studio.

In tre studi (10, 23, 28) è stato valutato se il vaccino influenzava gli esami di laboratorio. Questi sono risultati nella norma, sia prima che dopo il trattamento. Gli stessi trial non riportano nessun tipo di anormalità circa segni vitali (pressione sanguigna, frequenza respiratoria, ecc.) e i parametri auxologici (peso e altezza), prima e dopo il trattamento.

Nella Tabella 5 riportiamo il confronto fra la frequenza di comparsa di eventi nel gruppo placebo e nel gruppo trattato con OM-85; per evidenziare possibili correlazioni con la durata del trattamento, il confronto è stato svolto in funzione degli schemi posologici (descritti in Tabella 1) adottati nei vari trial.

Lo stesso confronto fra placebo e OM-85 è stato svolto in relazione all'apparato colpito (Tabella 6)

Gli effetti collaterali, solitamente transitori, più comunemente riscontrati sono problemi gastrointestinali (nausea, vomito) sia nel gruppo trattato che nel gruppo placebo.

Nel complesso, dall'esame dei dati sperimentali, emerge un profilo di sicurezza di OM-85 simile a quello del placebo.

Varie metanalisi sono state effettuate per valutare gli immunostimolanti, ma considerandoli isolatamente. Una metanalisi, invece, ha comparato i dati di 27 studi, in doppio cieco controllati con placebo, sugli immunostimolanti utilizzati in pediatria in Messico (6). Sono stati selezionati gli studi effettuati per valutare l'effetto di estratti batterici [Lw 50020 (Paspat) e OM-85 (Broncho-Mu-

Tabella 6 - Incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento suddivisi secondo l'apparato colpito

Apparato colpito	Pz OM-85 (n: 630)	Pz Placebo (n: 580)	Totale (N: 1.210)
Gastrointestinale	1,43%	1,38%	1,40%
Cute	0,48%	0,17%	0,33%
Sistemico	0,16%	0	0,08%
Altro (respiratorio, urinario)	0,16%	0,17%	0,16%

Tabella 7 -

Efecto en el número de infecciones respiratorias agudas (IRAs) global y en México por inmunoestimulante

	N tx	*IRAs tx*	*N pl*	*IRAs pl*	*Diferencia (IC 95%)*	*EE*
D53						
rb10	158	1.13 ± 1.2	161	1.32 ± 1.41	-0.19 (-0.48, +0.10)	0.15
rb11	43	4.04 ± 4.2	36	5.38 ± 3.7	-1.34 (-3.08, +0.40)	0.89
rb12	44	3.44 ± 2.1	38	4.9 ± 4.3	-1.66 (-3.16, -0.16)	0.77
rb14	78	1.7 ± 0.2	78	2.5 ± 0.2	-0.80 (-0.86, -0.74)	0.03
rb15	32	3.39 ± 2.15	32	5.56 ± 2.21	-2.17 (-3.24, -1.10)	0.55
D53 global	355		345		-0.92 (-1.46, -0.39)	0.27
OM-85						
Ahrens	83	3.75 ± 3.42	72	5.04 ± 4.04	-1.29 (-2.48, -0.10)	0.61
Del Rio-Navarro	20	2.8 ± 1.4	20	5.2 ± 1.5	-2.40 (-3.30, -1.50)	0.46
Gómez-Barreto	26	1.56 ± 1.55	30	2.22 ± 2.37	-0.66 (-1.70, +0.38)	0.53
Gutiérrez-Tarango	26	2.52 ± 1	28	4 ± 1.27	-1.48 (-2.09, -0.87)	0.31
Jara-Pérez	99	1.43 ± 0.94	100	2.99 ± 0.81	-1.56 (-1.80, -1.32)	0.12
Maestroni	11	2 ± 2.05	9	5.55 ± 5.36	-3.55 (-7.26, +0.16)	1.89
Schaad	45	2.69 ± 1.77	49	2.98 ± 1.56	-0.09 (-0.77, +0.59)	0.35
Zagar	29	0.38 ± 0.26	22	1.09 ± 0.65	-0.71 (-1.00, -0.42)	0.15
OM-85 global	339		330		-1.20 (-1.70, -0.69)	0.26
OM-85 México	171		178		-1.55 (-2.00, -1.10)	0.23
Pidotimod						
Careddu	329	0.9 ± 1.19	342	1.24 ± 1.2	-0.34 (-0.52, -0.16)	0.09
Motta	117	2.35 ± 2.16	118	3.74 ± 2.94	-1.39 (-2.05, -0.73)	0.34
Pidotimod global	446		460		-0.82 (-1.84, +0.21)	0.52
RU41740						
Arroyave	42	1.4 ± 0.65	44	4.2 ± 1.45	-2.8 (-3.27, -2.33)	0.24
Paupe	21	1.57 ± 1.6	22	2.41 ± 2.59	-0.84 (-2.12, +0.44)	0.65
Pech	35	1.11 ± 1.16	34	1.88 ± 1.43	-0.77 (-1.39, -0.15)	0.31
Piquet	17	1.35 ± 1.41	20	1.35 ± 1.46	0.00 (-0.93, +0.93)	0.47
Saracho	135	4 ± 1.75	117	3.6 ± 1.6	0.40 (-0.01, +0.81)	0.21
RU41740 global	250		237		-0.81 (-2.24, +0.62)	0.73
RU41740 México	177		161		-1.20 (-4.33, +1.94)	1.6

N tx: número de pacientes tratados con inmunoestimulante; N pl: número de pacientes tratados con placebo; EE: error estándar de la diferencia; global: todos los estudios disponibles para un inmunoestimulante; México: estudios hechos en México con un inmunoestimulante.

Tabella 8 -

Cuadro 2. Efecto en el número de infecciones respiratorias agudas (IRAs) global y en México por inmunoestimulante

	N tx	*IRAs tx*	*N pl*	*IRAs pl*	*Diferencia (IC 95%)*	*EE*
D53						
rb10	158	1.13 ± 1.2	161	1.32 ± 1.41	-0.19 (-0.48, +0.10)	0.15
rb11	43	4.04 ± 4.2	36	5.38 ± 3.7	-1.34 (-3.08, +0.40)	0.89
rb12	44	3.44 ± 2.1	38	4.9 ± 4.3	-1.66 (-3.16, -0.16)	0.77
rb14	78	1.7 ± 0.2	78	2.5 ± 0.2	-0.80 (-0.86, -0.74)	0.03
rb15	32	3.39 ± 2.15	32	5.56 ± 2.21	-2.17 (-3.24, -1.10)	0.55
D53 global	355		345		-0.92 (-1.46, -0.39)	0.27
OM-85						
Ahrens	83	3.75 ± 3.42	72	5.04 ± 4.04	-1.29 (-2.48, -0.10)	0.61
Del Rio-Navarro	20	2.8 ± 1.4	20	5.2 ± 1.5	-2.40 (-3.30, -1.50)	0.46
Gómez-Barreto	26	1.56 ± 1.55	30	2.22 ± 2.37	-0.66 (-1.70, +0.38)	0.53
Gutiérrez-Tarango	26	2.52 ± 1	28	4 ± 1.27	-1.48 (-2.09, -0.87)	0.31
Jara-Pérez	99	1.43 ± 0.94	100	2.99 ± 0.81	-1.56 (-1.80, -1.32)	0.12
Maestroni	11	2 ± 2.05	9	5.55 ± 5.36	-3.55 (-7.26, +0.16)	1.89
Schaad	45	2.89 ± 1.77	49	2.98 ± 1.56	-0.09 (-0.77, +0.59)	0.35
Zagar	29	0.38 ± 0.26	22	1.09 ± 0.65	-0.71 (-1.00, -0.42)	0.15
OM-85 global	339		330		-1.20 (-1.70, -0.69)	0.26
OM-85 México	171		178		-1.55 (-2.00, -1.10)	0.23
Pidotimod						
Careddu	329	0.9 ± 1.19	342	1.24 ± 1.2	-0.34 (-0.52, -0.16)	0.09
Motta	117	2.35 ± 2.16	118	3.74 ± 2.94	-1.39 (-2.05, -0.73)	0.34
Pidotimod global	446		460		-0.82 (-1.84, +0.21)	0.52
RU41740						
Arroyave	42	1.4 ± 0.65	44	4.2 ± 1.45	-2.8 (-3.27, -2.33)	0.24
Paupe	21	1.57 ± 1.6	22	2.41 ± 2.59	-0.84 (-2.12, +0.44)	0.65
Pech	35	1.11 ± 1.16	34	1.88 ± 1.43	-0.77 (-1.39, -0.15)	0.31
Piquet	17	1.35 ± 1.41	20	1.35 ± 1.46	0.00 (-0.93, +0.93)	0.47
Saracho	135	4 ± 1.75	117	3.6 ± 1.6	0.40 (-0.01, +0.81)	0.21
RU41740 global	250		237		-0.81 (-2.24, +0.62)	0.73
RU41740 México	177		161		-1.20 (-4.33, +1.94)	1.6

N tx: número de pacientes tratados con inmunoestimulante; N pl: número de pacientes tratados con placebo; EE: error estándar de la diferencia; global: todos los estudios disponibles para un inmunoestimulante; México: estudios hechos en México con un inmunoestimulante.

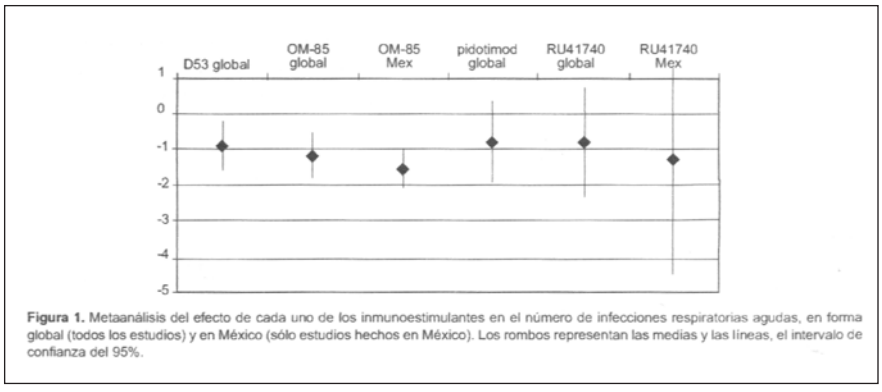


Figura 1. Metaanálisis del efecto de cada uno de los inmunoestimulantes en el número de infecciones respiratorias agudas, en forma global (todos los estudios) y en México (sólo estudios hechos en México). Los rombos representan las medias y las líneas, el intervalo de confianza del 95%.

Fig. 1 -

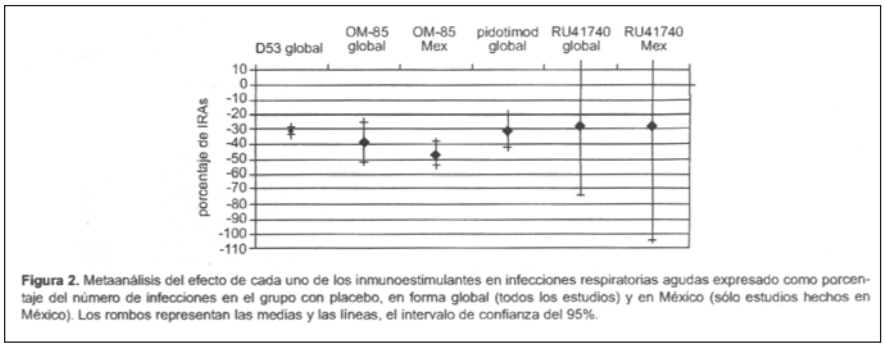


Figura 2. Metaanálisis del efecto de cada uno de los inmunoestimulantes en infecciones respiratorias agudas expresado como porcentaje del número de infecciones en el grupo con placebo, en forma global (todos los estudios) y en México (sólo estudios hechos en México). Los rombos representan las medias y las líneas, el intervalo de confianza del 95%.

Fig. 2 -

nal, Broncho-Vaxom)], di frazioni di membrane e ribosomi batterici [D53 (Immucytal, Biomunil)], di glicoproteine di Klebsiella pneumoniae [RU41740 (Biostim)] e di prodotti di sintesi [Pidotimod (Polimod, Pigitil)]. Per ciascuno studio è stato valutato, a sei mesi dall'inizio del trattamento, il numero di infezioni respiratorie, come media e deviazione standard, nel gruppo trattato con ciascun immunostimolante e nel gruppo controllo e le rispettive percentuali con deviazione standard considerando come 100% la media delle infezioni nel gruppo controllo. Infine gli effetti di ciascun immunostimolante valutati nei singoli studi sono stati combinati per stabilire l'effetto globale.

Un effetto significativo è stato riportato per D53 (-31.86%) ma in particolare per OM-85 (-39.28%). L'effetto di quest'ultimo è stato ancora maggiore a Città del Messico (-46.85%).

Ma non è strano che gli estratti batterici sono in grado di prevenire le infezioni virali? In realtà si tratta di una stimolazione dell'immunità primaria, aspecifica (22). Le molecole batteriche sono gli stimolanti privilegiati dei Toll-like receptors (TLR) che accendono la cascata della risposta flogistica, stimolando i T linfociti e promovendo la liberazione di citochine e Growth Factors (22).

Vogliamo concludere con frasi di due personalità della Pediatria italiana.

" Il tentativo di manipolare il sistema immunitario con farmaci cosiddetti immunostimolanti (con l'obiettivo di stimolare le difese e di ridurre l'incidenza di infezioni ricorrenti), ha negli ultimi anni trovato basi razionali più solide, con l'identificazione dei Toll-like receptors (TLR), che riconoscono strutture molecolari presenti sulla superficie

di microrganismi diversi (batteri, virus, funghi) e innescano segnali di attivazione sulle cellule dell'immunità. Difetti nelle vie di segnale legate ai TRL sono stati dimostrati responsabili di infezioni ricorrenti di origine batterica e virali; inoltre è stato dimostrato che la stimolazione via TRL induce l'espansione dei linfociti B di memoria e potenzia le risposte anticorpali" (Notarangelo) (20)

"Negando personali conflitti di interesse, se devo badare alla bibliografia (e a cosa altro?), non ritengo che gli immunostimolanti in genere, e gli estratti batterici in particolare, possano essere sbrigativamente gettati nel cestino dei placebo (anche se la prudenza mi ripete che non sarebbe male avere a disposizione almeno un altro studio largo, ben disegnato e ben condotto, policentrico, al di sopra di ogni sospetto, sicuramente esente da conflitti di interesse più o meno mascherati). Ci potrebbero pensare i pediatri di famiglia italiani?" (Panizon) (22). Con la supervisione e garanzia della SIPPS?

Bibliografia

1. Armenio L, Cardinale F et al. Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. XVI Incontro di Pratica Pediatrica, Circeo. 11-14 giugno 1996: 105-113
2. Carmona-Ramirez MA, Alvarez-Gomez V, Berber A. Use of OM-85 BV for the prevention of acute respiratory tract infections in occupational medicine. J Int Med Res. 2002 May-Jun;30(3):325-9
3. Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, Haggerty J, Floret D, Chomel JJ, Durr F et al. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. Pediatr Infect Dis J, 1993; 12: 648-52
4. Collet JP, Shapiro S, Ernst P, Renzi P, Ducruet T, Robinson A et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Dec;156(6):1719-24
5. Corrias A, Rossi G et al. Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. Pediatrica 1987; 3: 19-23
6. de la Torre Gonzales C, Pacheco Rios A, Escalante Dominguez A, del Rio Navarro BE. Meta-analysis of immunoestimulant agents used in pediatric patients in Mexico. Rev Alerg Mex 2005; 52:25
7. Del-Rìo-Navarro BE, Luis Sienra-Monge JJ, Berber A, Torres-Alcàntara S, Avila-castanon L, Gòmez Barreto D. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. Allergologia et immunopathologia. 2003; 31: 7-13
8. Di Mauro G, Mariniello L. Infezioni respiratorie ricorrenti: clinica, diagnosi e terapia. IV° Incontro tra otorinolaringoiatri e pediatri, Pertosa, 16 settembre 2006
9. Emmerich B, Emslander HP, Milatovic D, Hallek M, Pachmann K. Effects of a bacterial extract on local immunity of the lung in patients with chronic bronchitis. Lung. 1990;168 Suppl:726-31
10. Gómez Barreto D, de la Torre C, Alvarez A, Faure A, Berber A. Seguridad y eficacia de OM-85-BV más amoxicilina/clavulanato en el trattamiento de la sinuisitis subaguda y prevención di infecciones recurrentes en niños
11. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. Chest 2001; 119: 1742-8
12. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Efficacy of a bacterial extract (OM-85 BV) in preventing recurrent respiratory trat infections in susceptible chidren. Clin. Drug Invest. 1997; 13: 76-84
13. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis--a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1989 Nov;27(11):530-4
14. http://www.guidausofarmaci.it/pag14001.htm
15. Jara-Pérez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. Clinical Therapeutics. 2000; 748-759
16. Li J, Zheng JP, Yuan JP Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. Chin Med J (Engl). 2004 Jun;117(6):828-34
17. Maestroni GJM, Losa GA. Clinical and immunobiological effects of an orally administered bacterial extract. Int. J. Immunopharmac., Vol. 6, No. 2, pp. 111 – 117, 1984
18. Marseglia GL, Ricci A et al. Il bambino con infezioni respiratorie riorrenti. Edit Symposia 1998; 2: 307-324
19. National Heart, Lung, and Blood Institute: Claude Lenfant MD, World Health Organization: Nikolai Khaltaev, MD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - updated 2005. April 1998 Workshop Panel
20. Notarangelo LD, Soresina A, Schumacher RF. Infezioni ricorrenti: tra evidenze cliniche e incertezze. Congresso Italiano di Pediatria 2004. Quaderni di Pediatria 2004; 3:11
21. Orcel B, Delclaux B, Baud M, Derenne JPh. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. Eur Respir J. 1994 Mar;7(3):446-52
22. Panizon F. Dal bambino linfatico al bambino con Infezioni Respiratorie Ricorrenti – Medico e Bambino Vo 25 N° 3, marzo 2006: 183-189, Edifarm
23. Paupe J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections. Respiration. 1991;58(3-4):150-4
24. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Chest. 2002 Dec; 122:2042-9
25. Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP). Le infezioni ricorrenti nel bambino: definizione ed approccio diagnostico. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 1988; 2: 122
26. Solèr M, Mütterlein R, Cozma G et al. Prevention of exacerbations in chronic bronchitis and COPD with OM-85: a double blind, placebo-controlled trial. Poster n.865 American Thoracic Society Congress, 2004
27. Xinogalos S, Duratsos D, Varonos D. Clinical effectiveness of Broncho-Vaxom in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Immunother 1993. 9:135-142
28. Zagar S, Dagmar LB. Broncho-Vaxom® in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. 1988; 50: 397-404

Problematiche nello stabilire le raccomandazioni riguardanti la vitamina D per i lattanti e i bambini

F. R. Greer
Dipartimento di Pediatria, Università del Wisconsin Medical School, Madison, WI.

Parole chiave
Vitamina D, lattanti, bambini

Riassunto
Nel 1963, l'American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition ha raccomandato l'assunzione giornaliera di 400 UI di vitamina D per tutti i lattanti e i bambini. Dopo la fine degli anni '70, questa raccomandazione è divenuta obsoleta, particolarmente per i lattanti allattati al seno. Nel 2003, tuttavia, la Commissione sulla Nutrizione dell'American Academy of Pediatrics ha raccomandato l'assunzione giornaliera di 200 UI di vitamina D per tutti i lattanti e i bambini. Questo è accaduto in risposta alle raccomandazioni di una adeguata assunzione di vitamina D stabilite dall'Istituto di Medicina (IOM-Institute of Medicine) nel 1997, all'incrementato numero di casi di rachitismo nutrizionale riportati in alcune popolazioni americane di lattanti, e all'obiettivo per il 2010 del progetto Healthy People di allattare al seno il 75% dei lattanti per i primi sei mesi di vita. Nello stabilire queste raccomandazioni, sono state prese in considerazione molte argomentazioni, incluse le seguenti: 1) Il deficit di vitamina D non è rappresentato solo dal rachitismo, che rappresenta lo stadio finale dello stato di carenza nei bambini durante la loro crescita. 2) L'adeguata esposizione alla luce solare non può essere determinata con esattezza per ogni soggetto. 3) Esiste una nuova coscienza sui rischi derivanti dall'esposizione ai raggi ultravioletti-B nei bambini e il conseguente sviluppo di tumori della pelle negli adulti. 4) Esiste una ridotta assunzione di cibi ricchi in vitamina D da parte dei bambini di età maggiore e degli adolescenti. Sono necessarie ulteriori ricerche nella popolazione pediatrica per determinare la quantità raccomandata di vitamina D da introdurre nella dieta. È essenziale una nuova definizione di deficit di vitamina D sulla base delle concentrazioni sieriche di 25-idrossivitamina D_3 in una determinata popolazione. L'introito raccomandato di 200 UI/die potrebbe non essere sufficiente. È necessario un maggior numero di dati al fine di supportare l'adeguatezza dell'introito giornaliero di vitamina D, attualmente raccomandato o forse anche più elevato.

Introduzione

Nella prima metà del ventesimo secolo, il deficit di vitamina D è stato riconosciuto come un problema importante nella popolazione pediatrica, con molti casi di rachitismo riportati negli Stati Uniti. Finalmente, il latte di mucca e le formule per i lattanti sono stati arricchiti in vitamina D, e il rachitismo nutrizionale è divenuto meno evidente. Nel 1963, l'American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition (AAP) (1) ha raccomandato che tutti i lattanti (inclusi quelli allattati al seno) ricevessero 400 UI (10 μg) giornaliere di vitamina D, partendo dalle prime due settimane di vita.
La commissione ha anche raccomandato 400 UI/die per tutti i bambini e gli adolescenti, approssimativamente il contenuto di vitamina D presente in un cucchiaino da tè di olio di fegato di merluzzo. Il fabbisogno giornaliero è stato stimato pari a circa 100-200 UI/die, e la commissione ha raccomandato un introito pari al

Nel 1963 l'American Academy of Pediatrics proponeva, per lattanti e bambini, un livello di assunzione raccomandato di vitamina D3 pari a 400 UI/die

doppio del fabbisogno giornaliero. Questa raccomandazione è stata supportata dal fatto che 400 UI giornaliere si sono mostrate in grado di prevenire il rachitismo e che una quantità superiore alle 400 UI/die non incrementa la prevenzione del rischio. E' stato anche osservato che il rachitismo potrebbe essere trattato con successo assumendo 300-400 UI di vitamina D al giorno e che un introito giornaliero maggiore di 500 UI non migliora la risposta del rachitismo alla terapia con vitamina D. Il rapporto non commenta le concentrazioni della vitamina D nel latte umano, ma ha rimarcato un incremento del deficit di vitamina D nella popolazione afroamericana già a quel tempo. La commissione ha anche riconosciuto il fatto che l'esposizione alla luce solare non migliora in maniera certa lo status della vitamina D. Di sicuro, le osservazioni di questa commissione sono state preveggenti per quei tempi, dal momento che non erano ancora disponibili metodi per la misurazione dei metaboliti specifici della vitamina D nel latte e nel siero umano.

Nel 1977, un rapporto del laboratorio di Elsie Widdowson a Cambridge, Inghilterra, ha descritto una nuova forma di vitamina D idrosolubile presente nel latte umano (2). Questo metabolita, vitamina D solfato, era presente alla concentrazione di 400-950 UI/L (2). In seguito, l'idea che i lattanti allattati al seno non avessero necessità di supplementi di vitamina D ha acquisito sempre maggiore credibilità. Ciò ha fatto sì che l'AAP diventasse in qualche modo ambigua riguardo le necessità di vitamina D dei lattanti allattati al seno. Nel 1978, una dichiarazione della Commissione sulla Nutrizione AAP, riguardante l'allattamento al seno, ha inserito la vitamina D solo nella lista dei supplementi possibili per i lattanti allattati al seno (3). Nel 1981 (4), la stessa commissione ha stabilito che si poteva discutere sul fatto che i bambini allattati al seno potessero essere trattati con supplementi di vitamina D nei primi 6 mesi di vita, ma c'era disaccordo sul fatto che tutti i lattanti avessero bisogno di tale supplemento.

Nel 1977 una forma idrosolubile di vitamina D3 (la vitamina D solfato) fu rintracciata nel latte materno e l'idea che i lattanti non necessitassero di supplementi acquisì credibilità

Studi successivi, che hanno utilizzato tecnologie innovative, hanno riscontrato nel latte umano una minima concentrazione, se non nulla, di vitamina D solfato (5, 6), sconfessando in tal modo il mito dell'esistenza di una forma idrosolubile (7). Inoltre, è stato trovato che l'attività biologica della vitamina D solfato era pari a meno dell'1% dell'attività della vitamina D_3 nello stimolare la calcificazione ossea oppure l'assorbimento intestinale di calcio (8, 9).

Nel 1980, l'Infant Formula Act (10) ha stabilito un dosaggio minimo di vitamina D pari a 40 UI/100kcal ed uno massimo di 100 UI/100kcal nelle formule per lattanti. Per questo motivo, una formula di 20-kcal/oncia dovrebbe fornire un supplemento di 265-660 UI/L di vitamina D ai lattanti alimentati con formula (10). Nella decima edizione delle quantità dietetiche raccomandate (RDA-Recommended Dietary Allowances), viene consigliato un introito di 300 UI giornaliere di vitamina D per i lattanti di età inferiore ai sei mesi, e di 400 UI giornaliere per tutti i lattanti con più di 6 mesi di età (11).

Studi sucessivi hanno riscontrato nel latte materno una concentrazione minima, se non nulla, di vitamina D solfato

Per i lattanti allattati al seno, non esposti alla luce del sole, è stata stabilita una dose giornaliera di 200-300 UI.

Nel 1997, la Food and Nutrion Board dell'Institute of Medicine (IOM) (12) ha fissato l'introito giornaliero adeguato (AI-Adequate Intake) di vitamina D a 200 UI/die, in grado di coprire le necessità di tutti i lattanti e i bambini, indipendentemente dal grado di esposizione alla luce solare. L'AI è utilizzato nel momento in cui non esiste una sufficiente evidenza che permetta di calcolare una RDA. L'AI consiste in un valore basato su introiti derivati sperimentalmente oppure su approssimazioni degli introiti di nutrienti medi osservati in un gruppo di persone sane. Ci si attende che questo introito soddisfi oppure ecceda la quota necessaria a mantenere uno stato nutrizionale adeguato, fondamentalmente per tutti i membri di una specifica popolazione sana. Per i lattanti e i bambini, ciò dovrebbe implicare una crescita normale, il mantenimento di normali concentrazioni di nutrienti in circolo, ed altri aspetti di benessere nutrizionale e di salute generale. L'AI per i lattanti è basato su dati derivati dagli Stati Uniti, dalla Norvegia e dalla Cina i quali mostrano che un introito di vitamina D ≥200 UI/die è in grado di prevenire i segni fisici conseguenti al deficit di vitamina D e di mantenere concentrazioni sieriche di 25-idrossivitamina D_3 [$25(OH)D_3$] ≥27.5 nmol/L (11 ng/mL) (12). L'IOM riconosce la

Nel 2003 sono state pubblicate nuove raccomandazioni sulla vitamina D3 per lattanti e bambini: l'introito minimo di 200 UI/die potrebbe non essere sufficiente, pertanto un ulteriore supplemento è fortemente raccomandato

carenza di dati disponibili per i bambini più grandi e per gli adolescenti, ma l'AI per tale popolazione dovrebbe rimanere invariata, in attesa di ulteriori ricerche.

Nel 2003, la Committee on Nutrition e la Section of Breast Feeding Medicine dell'AAP (13), hanno pubblicato nuove raccomandazioni riguardanti l'integrazione di vitamina D per lattanti e bambini. Ciò si è verificato soprattutto in risposta agli AI raccomandati dall'IOM nel 1997, al crescente numero di casi di rachitismo nutrizionale riportato nell'ambito di alcune popolazioni di lattanti americani (14–17), ed all'obiettivo per il 2010 del progetto Healthy People che si propone di avere il 75% dei lattanti allattati al seno per i primi 6 mesi di vita (US Department of Health and Human Services Office of Disease Prevention and Health Promotion, www.healthypeople.gov). Nel formulare le presenti raccomandazioni, sono stati tenuti in considerazione i seguenti fattori.

Definizione del deficit di Vitamina D

Il rachitismo clinico rappresenta lo stadio finale del deficit di vitamina D presente per molti mesi prima che il rachitismo possa essere diagnosticato (18).

La $25(OH)D_3$ è il più copioso metabolita sierico circolante e rappresenta un indicatore dello status globale di vitamina D. In accordo con lo IOM, il limite inferiore del range di normalità può variare da 20 nmol/L (8 ng/mL) a 37.5 nmol/L (15 ng/mL). In generale, una concentrazione sierica di $25(OH)D_3$ <27.5 nmol/L (11 ng/mL) viene considerata carente nei bambini. Soltanto i lattanti di razza bianca allattati al seno, nati nella stagione invernale nel Wisconsin, hanno mostrato concentrazioni medie di $25(OH)D_3$ <10 ng/mL a 6 settimane di vita, in assenza di supplementi di vitamina D (19). Un recente rapporto dall'Alaska ha mostrato che 41 dei 133 lattanti partecipanti al Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children, presentavano livelli di $25(OH)D_3$ bassi (<15 ng/mL) oppure ai limiti inferiori della norma (25 ng/mL).

Quaranta dei 41 lattanti venivano o erano stati precedentemente allattati al seno (20). Se si conoscessero i valori dei range di normalità per la $25(OH)D_3$, si potrebbero formulare raccomandazioni più valide e più precise sull'introito di vitamina D. Negli studi clinici sugli adulti relativi al metabolismo ottimale di calcio e osso, risultati contrastanti hanno suggerito che le concentrazioni di $25(OH)D_3$ dovrebbero essere ≥37.5 nmol/L (15 ng/mL) (21, 22), ≥50 nmol/L (20 ng/mL) (23), o forse perfino più alte (≥78 nmol/L o 31 ng/mL) (24). Sebbene la vitamina D sia un elemento essenziale per la salute dell'osso, esistono molti tipi di cellule nel corpo umano che posseggono recettori per la vitamina D, e probabilmente la vitamina D è funzionalmente importante anche in altre vie metaboliche. Le cellule epiteliali diverse da quelle di origine renale sono in grado di sintetizzare la 1,25-diidrossivitamina D_3 a partire

dalla 25(OH)D_3 (25, 26). La vitamina D può inoltre giocare un ruolo nella prevenzione tumorale, in quanto sembra moderare la proliferazione di cellule del colon e della prostata attraverso i recettori per la vitamina D (27, 28).

Esposizione alla luce solare

La vitamina D è sintetizzata naturalmente a livello cutaneo dopo esposizione ai raggi ultravioletti-B (UV-B) del sole. Per ciascun singolo lattante o bambino, tuttavia, la quota di esposizione alla luce solare (area di superficie cutanea totale esposta per un dato periodo di tempo) necessaria a prevenire il deficit di vitamina D ed il rachitismo risulta difficile da determinare; essa è infatti fortemente influenzata dalle condizioni ambientali, incluse le condizioni climatiche, l'inquinamento atmosferico, il periodo dell'anno, e il grado di latitudine dell'esposizione. La sintesi di vitamina D è influenzata dalla pigmentazione cutanea e, per i singoli individui, risulta difficile determinare quanta parte della pigmentazione cutanea blocchi la sintesi di vitamina D e quanta parte invece fornisca un adeguata protezione dall'esposizione ai raggi UV-B (vedere in seguito). Inoltre, il corretto uso di schermanti solari blocca drasticamente l'esposizione della cute agli UVB (29).

Rischi derivanti dall'esposizione ai raggi UV-B

Esistono crescenti preoccupazioni relative alla correlazione tra esposizione ai raggi UV-B durante l'infanzia ed insorgenza negli anni successivi di tumori cutanei (carcinomi a cellule basali e squamose e melanomi maligni) (30).
Esiste una correlazione positiva tra comparsa di melanomi maligni tra gli adulti e grado di esposizione alla luce solare durante l'infanzia (31, 32). I Centers for Disease Control and Prevention, con il supporto di molte organizzazioni, incluse la AAP e la American Cancer Society, hanno lanciato una vasta campagna di salute pubblica allo scopo di ridurre l'incidenza di tumori cutanei invitando la popolazione a limitare l'esposizione ai raggi UV e ad usare schermanti solari (33). La Committee on Environmental Health dell'AAP (34) ha raccomandato che i lattanti con meno di 6 mesi di vita, per i quali l'utilizzo di schermanti solari non è attualmente raccomandato, siano tenuti lontani dall'esposizione diretta alla luce solare, che le attività dei bambini in generale minimizzino l'esposizione al sole, e che in tutti i momenti siano utilizzati abiti protettivi e creme solari.

Introito di Vitamina D con la dieta

I prodotti ricchi di latticini rappresentano le singole più importanti fonti dietetiche di vitamina D per i lattanti più grandi e per i bambini. Oltre che nei latticini, la vitamina D è presente in prodotti ricchi di cereali e succhi di frutta e negli oli di grasso di pesce e di fegato di pesce.
In qualsiasi cibo dei lattanti, incluso il latte umano, la vitamina D non

compare naturalmente come nutriente ad un livello significativo (6, 35). Infatti, la vitamina D non è tecnicamente un nutriente, ma piuttosto un precursore di un ormone steroideo (pro-ormone) che è sintetizzato a livello cutaneo. Tra i bambini più grandi e gli adolescenti, il ridotto introito di vitamina D è correlato alla sostituzione del latte con bevande leggere, succhi di frutta e/o bibite alla frutta (36, 37). In alcune popolazioni esistono inoltre preoccupazioni relative al fatto che i latticini fanno ingrassare e sono responsabili di intolleranza al lattosio (38).

Considerazioni pratiche per l'integrazione di vitamina D

Riguardo le raccomandazioni circa l'ideale supplemento di vitamina D, ci sono diversi altri punti degni di considerazione, che includono i seguenti.

Il supplemento dovrebbe prevenire il deficit di vitamina D ed il rachitismo in tutti i lattanti e i bambini, inclusi quelli affetti da patologie croniche, che presentano un ridotto assorbimento di vitamina D. Nessun gruppo o minoranza etnica dovrebbe essere esclusa, nonostante la crescente difficoltà nel definire tali gruppi, adeguati materiali educativi dovrebbero essere prontamente disponibili per gli operatori sanitari di questi gruppi. Non dovrebbe esserci alcun rischio attribuibile all'utilizzo del supplemento. Il supplemento dovrebbe poter essere conservato in casa senza problemi, considerando anche la possibilità di un'ingestione accidentale.

Il supplemento ideale dovrebbe contenere solo vitamina D. I supplementi disponibili attualmente per i lattanti contengono vitamine aggiuntive.

Per i lattanti allattati al seno, i supplementi dovrebbero essere iniziati nella prima infanzia e continuati fino a che non si raggiunga un introito ≥200 UI/die attraverso l'ingestione di cibi ricchi di vitamina D. Tale integrazione non dovrebbe interferire con l'allattamento al seno.

Nello stabilire la necessità di un'integrazione, i pediatri dovrebbero tenere in considerazione lo status di vitamina D della madre durante la gravidanza e l'allattamento. Tutti i bambini e gli adolescenti dovrebbero ricevere un supplemento di vitamina D nel caso in cui la sua assunzione attraverso il cibo non fosse ≥200 UI/die. Il supplemento dovrebbe essere somministrato come parte di una routine giornaliera, in modo da rendere massima la compliance. Per i lattanti che ricevono formule arricchite con vitamina D (≥500 mL/die), non c'è necessità di supplementi di vitamina D.

Il supplemento di vitamina D dovrebbe essere considerato come costo-efficacia. Ciò include non solo il costo del supplemento ma anche il costo di trattamento di possibili episodi di sovraddosaggio e dei soggetti non responsivi che necessitano di ulteriori cure mediche.

Prospettive di ricerca future

La ricerca riguardante la vitamina D nella popolazione pediatrica dovrebbe mirare a stabilire un RDA, piuttosto che un AI. Ciò richiederebbe la raccolta di informazioni circa le concentrazioni sieriche normali di 25(OH)D_3 dall'infanzia all'adolescenza. Una concentrazione sierica di 25(OH)D_3 <27.5 nmol/L (11 ng/mL) risulta appropriata per definire uno stato di carenza tra i lattanti e i bambini?

Il valore di cut-off dovrebbe essere di 37.5 nmol/L (15 ng/mL) oppure di 50 nmol/L (20 ng/mL)?

Un AI di 200 UI/die per la vitamina D risulta sufficiente, specialmente quando si verifica una ridotta probabilità di esposizione alla luce solare utilizzando schermanti solari come raccomandato ed evitando di proposito la luce solare?

Esiste un unico AI oppure RDA appropriato per tutti i pazienti pediatrici?

200 UI/die sono sufficienti per tutte le età e per tutti i gruppi razziali/etnici?

In che modo le varie condizioni ambientali e posizioni geografiche influenzano l'AI oppure la RDA di vitamina D?

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. The prophylactic requirement and the toxicity of vitamin D. Pediatrics 1963;31:512–25.
2. Lakdawala DR, Widdowson EM. Vitamin D in human milk. Lancet 1977;1:167– 8.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Nutrition Committee of the Canadian Pediatric Society. Breast-feeding. Pediatrics 1978;62:591– 601.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutrition and lactation. Pediatrics 1981;68:435– 43.
5. Hollis BW, Roos DA, Draper HH, Lambert PW. Occurrence of vitamin D sulfate in human milk whey. J Nutr 1981;111:384 –90.
6. Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. Vitamin D of human milk: identification of biologically active forms. Am J Clin Nutr 1982;36:122– 6.
7. Greer FR, Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. Water-soluble vitamin D in human milk: a myth. Pediatrics 1982;69:2380.
8. Reeve LE, DeLuca HF, Schnoes HK. Synthesis and biological activity of vitamin D_3-sulfate. J Biol Chem 1982;256:823–36.
9. Nagubandi S, Londowski JM, Bollman S, Tietz P, Kumar R. Synthesis and biological activity of vitamin D_3 β- sulfate: role of vitamin D_3 sulfates in calcium homeostasis. J Biol Chem 1981;256:5536 –9.
10. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 1980. 21 USC §321.
11. National Research Council. Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.

12. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997; 250–87.
13. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Section of Breast Feeding Medicine. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. Pediatrics 003; 111: 908–910.
14. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. J Pediatr 2000; 137: 153–7.
15. Pugliese MF, Blumberg DL, Hludzinski J, Kay S. Nutritional rickets in suburbia. J Am Coll Nutr 1998;17:637– 41.
16. Sills IN, Skuza KA, Horlick MN, Schwartz MS, Rapapaport R. Vitamin D deficiency rickets: reports of its demise are exaggerated. Clin Pediatr (Phila) 1994; 33: 491–3.
17. Gessner BD, deSchweinitz E, Petersen KM, Lewandowski C. Nutritional rickets among breast-fed black and Alaska Native children. Alaska Med 1997; 39: 72–74, 87.
18. Greer FR. Vitamin D deficiency: it's more than rickets. J Pediatr 2003; 143:422–3.
19. Greer FR, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations and ultraviolet-B light exposure in human milk-fed infants with and without vitamin D2 supplements. J Pediatr 1989; 8: 304–7.
20. Gessner BD, Plotnik J, Muth PT. 25-Hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. J Pediatr 2003; 143: 434 –7.
21. Lips P, Wiersinga A, Van Ginkle FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:644 –50.
22. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical patients. N Engl J Med 1998; 338: 777– 83.
23. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998; 351: 805– 6.
24. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 1997; 7: 439 – 43.
25. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D_3-1β-hydroxlase. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 888 –94.
26. Cross HS, Bareis P, Hofer H, et al. 25-Hydroxyvitamin D_3-1α-hydroxlyase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. Steroids 2001; 66: 287–92.
27. Holt PR, Arber N, Halmos F, et al. Colonic epithelial cell proliferation decreases with increasing levels of serum 25-hydroxyvitamin D. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11: 113–9.
28. Peehl DM, Skowronski RJ, Leung GK, Wong ST, Stamey TA, Feldman D. Antiproliferative effects of 1,25- dihydroxyvitamin D_3 on primary cultures of human prostatic cells. Cancer Res 1994; 54: 805–10.
29. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress vitamin D_3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:1165– 8.
30. Marks R, Jolley D, Lectsas S, Foley P. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. Med J Aust 1990;152:62– 6.
31. Autier P, Dore JF. Influence of sun exposures during childhood and adulthood on melanoma risk: EPIMEL and EORTC Melanoma Cooperative Group. Int J Cancer 1998;77:533–7.
32. Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C. At what age do sunburn episodes play a crucial role for the development of malignant melanoma? Eur J Cancer 1994; 30A: 1647–54.
33. National Coalition for Skin Cancer Prevention. The National Forum for Skin Cancer Prevention in Health, Physical Education, Recreation, and Youth Sports. Reston, VA: American Association for Health Education, 1998.
34. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Ultraviolet light: a hazard to children. Pediatrics 1999;104:328 –33.
35. Lammi-Keefe CJ. Vitamin D and E in human milk. In: Jensen RG, ed. Handbook of milk composition. San Diego: Academic Press, 1995; 706–17.
36. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. The use and misuse of fruit juices in pediatrics. Pediatrics 2001; 107: 1210 –3.
37. Rampersaud GC, Bailey LB, Kauwell GPA. National survey beverage consumption data for children and adolescents indicates the need to encourage a shift toward more nutritive beverages. J Am Diet Assoc 2003; 103: 97–100.
38. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Practical significance of lactose intolerance in children: supplement. Pediatrics 1990; 86: 643– 4.

Norme per gli autori

1. Pediatria Preventiva & Sociale – Organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale è una rivista che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori scientifici originali inerenti il tema della Medicina Pediatrica, sotto l'aspetto della prevenzione e dell'impatto sociale.

2. I lavori debbono essere inviati in copia dattiloscritta o tramite e-mail alla Redazione della Rivista, e corredati di titolo del lavoro (in italiano e in inglese), di riassunto (in italiano e in inglese), parole chiave (nelle due lingue), didascalie delle tabelle e delle figure. Nella prima pagina devono comparire: il titolo, nome e cognome degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza, il nome e il recapito telefonico e postale dell'Autore cui sono destinate le bozze e la corrispondenza, le parole chiave e il riassunto in italiano e in inglese. Nella seconda e successive il testo dell'articolo. La bibliografia e le didascalie di tabelle e figure devono essere in calce all'articolo. Le immagini e le tabelle devono essere fornite a parte su supporto cartaceo e su file. Ciascun lavoro nella sua esposizione deve seguire i seguenti criteri: 1) introduzione; 2) materiale e metodo; 3) risultati; 4) discussione e/o conclusione. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte compresi iconografia, bibliografia e riassunto (una pagina corrisponde circa a 5.000 battute). Legenda di tabelle e figure a parte. Il riassunto e il summary (in lingua inglese) non devono superare le 250 parole ciascuno.

3. Gli articoli devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e dalla seguente dichiarazione firmata dagli autori: *"L'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né è stato accettato altrove per la pubblicazione e il contenuto risulta conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca"*.

4. Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione *ad hoc*, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

5. Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 6 autori; per i lavori con un numero superiore di autori il cognome dei primi 3 sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine: cognome dell'Autore ed iniziale del nome, titolo dell'articolo, titolo della Rivista secondo l'abbreviazione in uso e conforme ad Index medicus, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (per es.: 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare carattere corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per **articoli:**

- You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980; 79: 311-4
- Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lay LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on line chromosome 21. Lancet 1989; 1: 352-5

Per **libri:**

- Taussig MJ. Processes in patology and microbiology. Second Edition. Oxford: Blackwell, 1984

Per **capitoli di libri o atti di Congressi:**

- Kuritzke JF. Some epidemiologic features compatible with an infectious origin for multiple sclerosis. In Burdzy K, Kallos P eds. Pathogenesis and etiology of demyelinating diseases. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72

6. I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero arabo tra parentesi tonde non ad apice; quando gli autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di 2, altrimenti si ricorre dopo il primo nome alla dizione: *et al.* seguiti dal corrispondente numero.

7. I dattiloscritti devono essere corredati (per facilitare la pubblicazione) da supporto elettronico che deve rispettare i seguenti programmi:

- su sistema operativo **Windows:** Word salvato in a) formato Word per Windows 8.0 o inferiori; b) formato Word Mac 5.1 o inferiori; c) formato Word Perfect 5.0
- su sistema operativo **Macintosh:** a) Word 5.1 o inferiori; b) Xpress 3.31; Xpress Passport 4.0 o inferiori

8. Illustrazioni (supporto cartaceo): fotografie, disegni, grafici, diagrammi devono essere inviati in formato cartaceo con dimensioni minime di 10x15 cm (formato cartolina). Ogni fotografia va segnata a matita sul retro con numero progressivo, nome dell'autore principale e verso (alto e basso accompagnato da una freccia).

9. Illustrazioni (supporto informatico): file allegato ad e-mail, dischetto o CD formattati PC o MAC. Per fotografie, disegni, grafici, diagrammi:

- risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, Tiff, eps
- risoluzione almeno 800 dpi per il formato bmp

Le immagini vanno salvate come singolo file.

10. Gli Autori hanno diritto al file formato "pdf" del loro articolo pubblicato. Per eventuali altri ordini di estratti potranno contattare direttamente l'Editore, che fornirà informazioni e costi.

11. I lavori devono essere indirizzati a:

Dr.ssa Anna Scotti
PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE
C/o MATTIOLI 1885 S.p.A.
Via Coduro 1/b
43036 Parma
Tel: 0524/84547
Fax: 0524/84751
E-mail: annascotti@mattioli1885.com