



MATTIOLI 1885

ANNO III - NUMERO 3/2008 ISSN 1970-8165

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

3/2008



ECZEMA, *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* E TERAPIA ANTIBIOTICA

IPERTENSIONE ARTERIOSA NEL BAMBINO

**PREVENIRE L'OBESITÀ NEI BAMBINI: TERZA PARTE
IL RUOLO DEL PEDIATRA DI COMUNITÀ**





PEDIATRIA ^{3/2008} PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Sergio Bernasconi
Alessandro Fiocchi

CONSIGLIERI

Chiara Azzari
Giuseppe Banderali
Giacomo Biasucci
Alessandra Graziottin

SEGRETARIO

Susanna Esposito

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

Chiara Azzari
Giuseppe Di Mauro
Sergio Bernasconi
Giuseppe Banderali
Giacomo Biasucci
Susanna Esposito
Luigi Falco
Alessandro Fiocchi
Alessandra Graziottin
Nico Sciolla
Lorenzo Mariniello
Leo Venturelli

Registrazione Tribunale di Parma - N. 7/2005

Finito di stampare Novembre 2008

EDITORIALE

- 3 *G. Brusoni, G. Di Mauro*
L'impegno deve essere maggiore nei momenti difficili

APPROFONDIMENTI

- 5 *D. Ghigloni, A. Caddeo, S. Veehof, E. Calcinaï, O. Mazzina, A. Fiocchi*
Eczema, *Staphylococcus aureus* e terapia antibiotica
- 12 *S. Esposito, S. Bosis, E. Tremolati, G.V. Zuccotti, G. Marseglia, M. Lanari, G. Zuin, M. Bellasio, C. Pelucchi, N. Principi*
Ruolo dei diversi patogeni respiratori in bambini ricoverati per wheezing al primo episodio e impatto sulle successive ricorrenze
- 20 *M. Giussani, V. Sala, V. Tono, V. Barbieri, S. Mastriani, S. Genovesi*
Ipertensione arteriosa nel bambino: un problema emergente che il pediatra non deve trascurare
- 28 *O. D'Amico, C. Buongiovanni, M. Sticco, A. Franzese*
Prevenire l'obesità nei bambini: terza parte - *Il ruolo del Pediatra di Comunità*



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
Anna Scotti

MARKETING E PUBBLICITÀ

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

CONOSCENZE E PROSPETTIVE NELL'ATTIVITÀ DEL PEDIATRA

21 - 28 Giugno 2009

Centro Congressi Hydra  Grecia



PERCORSI DECISIONALI PER LA GESTIONE DEL BAMBINO E DELL'ADOLESCENTE

24 - 31 Luglio 2009 *TABARKA*  (Tunisia)



Comitato Scientifico

Chiara Azzari, Giuseppe Banderali,
Sergio Bernasconi, Giacomo Biasucci,
Guidi Brusoni, Giuseppe Di Mauro,
Susanna Esposito, Luigi Falco,
Alessandro Focchi, Alessandra Graziottin,
Lorenzo Mariniello, Nico Maria Sciolla,
Leo Venturelli

Segreteria Scientifica

Paolo Becherucci, Luciana Biancalani,
Guido Brusoni, Giuseppe Di Mauro,
Milena Lo Giudice, Gabriella Marostica,
Giuseppe Mele, Leo Venturelli

Board Scientifico Internazionale

Mohamed Bayari (Marocco)
Abdullah Bereket (Turchia)
Mohamed El Kholly (Egitto)
Zahra Marrakchi (Tunisia)
Maria Solomou (Cipro)

Segreteria Organizzativa



iDea congress
Via della Farnesina, 224 - 00194 Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
E-mail: info@ideacpa.com
www.ideacpa.com

L'impegno deve essere maggiore nei momenti difficili

G. Brusoni, G. Di Mauro

La crisi finanziaria ed economica in atto, di cui non si distinguono con certezza la durata e la gravità complessiva, determina e determinerà sempre più nei prossimi mesi, e forse nei prossimi anni, da parte dei Politici e degli Amministratori della cosa pubblica, una contrazione dell'attenzione e degli investimenti che dovrebbero essere rivolti agli anelli deboli del sistema su cui si imperniano la nostra società civile e la nostra democrazia: la sanità, l'ambiente e il sociale.

Non è strano che essi siano anche alcuni dei principali campi di interesse della nostra Società scientifica, per quanto riguarda gli aspetti che investono la fascia di età da 0 a 18 anni.

Su questi argomenti ci siamo già molto impegnati nel passato, ma la contingente minor disponibilità di risorse economiche promette per il futuro il nascere di nuove e imprevedibili emergenze.

Si è ribadito in molte occasioni in questi anni che i pediatri sono gli avvocati dei bambini, i loro tutori e i loro difensori, le antenne sensibili capaci di rilevare sul nascere i bisogni e di prevedere i disagi e le difficoltà che via via affiorano.

È molto probabile che dai primi mesi del prossimo anno le nostre antenne comincino a captare molti di questi disagi e difficoltà ed è molto importante che su questi argomenti si sia preparati, intensificando fin d'ora il nostro sforzo di attenzione e programmazione di iniziative per intercederli tempestivamente.

Nel campo del sociale lo spettro delle azioni da intraprendere è particolar-

mente vasto e comprende progetti che prevenzano e contrastino i problemi che sono i primi ad emergere in caso di recessione: essi vanno dal maltrattamento all'abuso, dallo sfruttamento al lavoro minorile, dalla droga all'alcool, dal bullismo alle sempre più frequenti patologie neuropsichiatriche e di disagio, spesso diagnosticate e curate tardivamente, solo per citarne alcuni.

Nel campo della sanità c'è da mantenere alta l'attenzione sul grosso capitolo delle malattie infettive prevenibili con la vaccinazione affinché non si decida di ridurre le vaccinazioni già introdotte e di non implementarle, c'è l'impegno a sorvegliare che i nuovi LEA siano adeguati ad assicurare la salute nella popolazione pediatrica e c'è la necessità di garantire per la popolazione da 0 a 18 anni una organizzazione sanitaria in ospedale e sul territorio che continui a fornire, in modo equo come già fa, un ottimo livello di assistenza con un adeguato numero di specialisti pediatri che siano professionalmente preparati e competenti. L'attuale modello italiano di assistenza pediatrica è tra i migliori a livello internazionale sia in termini di bassi costi, sia in termini di outcome di salute, sia per il gradimento che riscuote nella popolazione: non è esso che va allineato a modelli europei o americani che sono peggiori, sono piuttosto questi ultimi che dovrebbero trarre esempio dal nostro.

Nel campo dell'ambiente, infine, le insidie sono infinite e subdole per i nostri piccoli pazienti: cibo, acqua, aria, suolo e rumore costituiscono ele-

menti di rischio sempre maggiore perché nuovi inquinanti vengono via via prodotti e non si è ancora decisa una ferma e definitiva politica di salvaguardia.

Quando ci si trova in una situazione di recessione economica purtroppo da parte dei Politici si ritiene che investire per un ambiente migliore rappresenti una spesa evitabile, mentre al contrario potrebbe costituire una risorsa, un investimento positivo capace di offrire anche numerosi posti di lavoro e soprattutto migliorare la nostra qualità di vita. L'interesse per l'ambiente diventa così una Cenerentola, passa in secondo piano, come se la cattiva salute che un ambiente contaminato e contaminante determina fosse solo un problema che mette i bastoni tra le ruote alle attività produttive che devono fare profitto.

Questo ragionamento oggi non è più accettabile nei confronti degli adulti (il "costo" in tutti i sensi di molte malattie professionali e di "cluster tumorali" in certi ambienti e aree abitate deriva proprio da esso) e tanto meno lo è per i nostri figli e i nostri piccoli pazienti: abbiamo il dovere e l'obbligo morale e scientifico di opporci e di richiamare ciascuno alle proprie responsabilità e al proprio dovere.

Come vedete c'è molta carne al fuoco e il divenire continuo e imprevedibile degli avvenimenti ci propone sempre nuovi scenari, ai quali non siamo impreparati ma che ci stimolano a impegnarci sempre di più, nella consapevolezza che il nostro lavoro è rivolto al futuro e soprattutto alle generazioni che lo popoleranno.

Questo libro, frutto dell'esperienza di due professioniste del settore, è molto di più di un semplice manuale illustrato: accompagnati da un testo semplice e da tanti utili consigli, dei veri e propri racconti per immagini catturano tutti i segreti di un rapporto molto speciale, per imparare a capirsi ancor prima delle parole.

"Come interrompere il dramma del pianto in poche semplici mosse."
The Mirror

"Un libro capace di trasformare le teorie sullo sviluppo infantile."
Nursing Times

"Un libro notevole e innovativo."
The Telegraph

Volume in broccura
192 pagine a colori
contiene le fotografie delle
ricerche condotte e l'originale
paletta di stimolazione.

~~Euro 18,00~~

SCONTO 25% RISERVATO

AI SOCI SIPPS:

Euro 14,00

comprese spese di spedizione



COME SI ESPRIME UN BAMBINO CHE ANCORA NON PARLA?
QUAL È LA TECNICA MIGLIORE PER AIUTARE IL NEONATO A PRENDERE SONNO?

RACCOMANDATO DALL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ - WHO
CONTIENE UNA PALETTA PER STIMOLARE LE PERCEZIONI DEL NEONATO

LYNNE MURRAY, LIZ ANDREWS con una prefazione di ROSARIO MONTIROSSO

IL LINGUAGGIO PRIMA DELLE PAROLE

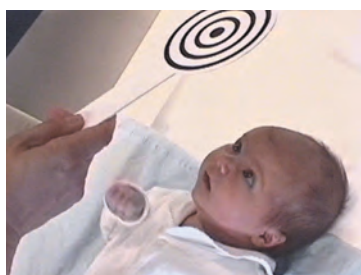
COME COMUNICARE CON I NEONATI

LIBROTHERAPIA

MATTIOLI 1885



**IN OMAGGIO
LA PALETTA PER
STIMOLARE
LE PERCEZIONI
DEL NEONATO**



Raccomandato da:

- › World Health Organisation (WHO)
- › Worldwide Alternatives to Violence (WAVE)
- › Association for Infant Mental Health (AIMH)
- › National Family & Parenting Institute
- › The Centre for Parent and Child



- Support (The Munro Centre, Guy's Hospital)
- › CPHVA Parent and Family Support Group
- › Health Research Unit, Oxford
- › King's College London
- › National Childbirth Trust
- › National Council of Voluntary Child



- Care Organisations (NCVCCO)
- › The Brazelton Centre UK/USA
- › The National Literacy Trust (Talk to your Baby)
- › Parenting UK
- › Royal College of Midwives
- › The Solihull Approach...

ritagliare e spedire a: **MATTIOLI 1885 - VIA CODURO 1/B 43036 FIDENZA PR** oppure: via fax al numero **0524 84751** - per informazioni tel. **0524 84547**

sconto
25%

cedola di commissione libreria con sconto del 25% riservato ai soci SIPPS. Con la presente vi prego di inviarmi n° ___ copie del volume al seguente nominativo:

cognome / nome _____
indirizzo _____

cap _____ telefono o mail _____

pagherò euro _____ al postino al ritiro del pacco. FIRMA _____

Eczema, *Staphylococcus aureus* e terapia antibiotica

D. Ghiglioni, A. Caddeo, S. Veehof, E. Calcinai, O. Mazzina, A. Fiocchi

Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli di Milano - Melloni Pediatria, Milano

Summary

The relationship between *Staphylococcus aureus* and eczema has been known for many years. In the last decade, though, its role has changed from that of simple colonizer of the eczematous skin into aggravating factor of the disease course. The hypothesis was made that this germ has a key role in the disease genesis through inducing activation of the immunological system by means of Th2, maintaining inflammation and damaging the skin. Considering this hypothesis an evaluation was made of antistaphylococcus therapy in patients with atopic eczema clinically infected with *Staphylococcus aureus* and in those with atopic dermatitis colonized by *Staphylococcus aureus* which presence is assumed to be involved in the genesis of the disease. There is general agreement on the usefulness of prompt and effective treatment of dermatitis reinfections with systemic antimicrobial therapy. There is less agreement on the use of antibiotic treatment with every colonized dermatitis, alone or in combination with anti-inflammatory treatment, or antinflammatory treatment alone. The choice of antibiotic therapy is also based on *Staphylococcus aureus* characteristics. The germ, since the first use of penicillin, has shown a remarkable capacity to adapt. Generally oral antibiotics can be used for atopic dermatitis: protected amoxicillin and cephalosporins with activities against *Staphylococcus aureus*, which are not active against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In the future, randomized studies are needed on the overall and long-term management of atopic eczema.

Key words: eczema, atopic eczema, atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*, AEDS

Riassunto

Il rapporto tra *Staphylococcus aureus* ed eczema è noto da molti anni, ma nell'ultimo decennio il suo ruolo è passato da quello di semplice colonizzatore della cute eczematosa a fattore aggravante il decorso della malattia. Per esso è stato ipotizzato un ruolo determinante nella genesi della malattia come induttore dell'attivazione immunologica in senso Th2 e nel mantenimento della flogosi e del danno cutaneo. In base a queste considerazioni è stata valutata la terapia antistafilococcica in pazienti con eczema atopico clinicamente infettato da *Staphylococcus aureus* e nella dermatite atopica nella quale la cute è colonizzata da *Staphylococcus aureus* e si presume che la sua presenza sia in causa nella genesi della malattia. Mentre vi è un generale accordo sull'utilità di un pronto ed efficace trattamento delle riacacerbazioni della dermatite utilizzando antibiotici sistemici efficaci, non vi sono ancora sufficienti prove che il trattamento antibiotico generale nella dermatite con cute colonizzata, da solo o in combinazione con il trattamento antinfiammatorio, sia più efficace del trattamento con i soli antinfiammatori. La scelta della terapia antibiotica non può prescindere dalle caratteristiche dello *Staphylococcus aureus* che fin dal primo utilizzo della penicillina, ha dimostrato una notevole capacità di adattamento. Generalmente nella dermatite atopica si possono utilizzare antibiotici per via orale: tra questi l'amoxicillina protetta e le cefalosporine con attività sullo *Staphylococcus aureus*, che peraltro non sono attivi su ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti. In futuro sono necessari studi randomizzati sulla gestione complessiva e a lungo termine dell'eczema atopico.

Parole chiave: eczema, eczema atopico, dermatite atopica, *Staphylococcus aureus*, AEDS

Introduzione

La sindrome eczema/dermatite atopica (AEDS) è una malattia che esprime un fenotipo cutaneo della più ampia gamma delle patologie allergiche con le quali condivide infatti il trend epidemiologico (1) in aumento.

Come in tutte le malattie croniche che possono compromettere a vari livelli l'equilibrio immunitario il medico valuta la più idonea e specifica terapia antimicrobica e antibiotica, così anche nell'eczema atopico il riscontro di una associazione della malattia con lo *Staphylococcus aureus* (S.A.) (2) ha generato la ricerca di adeguati interventi anti-stafilococcici. L'efficacia di tale terapia presuppone la conoscenza del ruolo dell'infezione cutanea in generale, e dello S.A. in particolare nell'eczema atopico (3).

L'eczema è una malattia multifattoriale

L'evoluzione della percezione e della interpretazione di questa malattia è testimoniata dalla varietà delle denominazioni che ha assunto nel tempo: da quando veniva chiamata "prurigo di Besnier" (4), la malattia ha subito una serie di modificazioni

terminologiche che ne hanno via via sottolineato i diversi aspetti patogenetici (Tabella 1).

Alcuni di essi sono oggi comunemente utilizzati. Il termine "dermatite atopica" fu coniato per sottolineare la stretta interrelazione tra l'eczema atopico, l'asma e la rinite allergica (5), mentre il termine "eczema costituzionale" riflette più propriamente l'aggregazione familiare e la presenza di segni e sintomi indipendenti dall'azione delle IgE.

L'ultimo nome proposto, AEDS (6), comprende la molteplicità di cause ("sindrome") mantenendo l'attenzione sulle due caratteristiche fondamentali della malattia: il ruolo dell'allergia ("atopico") e quello della diagnosi clinica, basata sull'espressione dermatologica ("eczema/dermatite"). Nell'ambito della nomenclatura delle malattie allergiche, l'uso del nuovo termine permette di riclassificarlo come allergico e non allergico e mette la dermatite in parallelo con l'asma e con la rinite. Tuttavia, vuoi per il fatto che la proposta veniva dagli allergologi e non dai dermatologi, vuoi per l'assonanza con l'AIDS, vuoi per l'uso già abituale di questa sigla tra gli epilettologi per indicare i loro farmaci, la dizione non ha trovato fortuna. Comunque vogliamo chiamare la malattia, è certo che accanto al

ruolo giocato nell'eczema atopico dall'allergia alimentare (7, 8) e respiratoria (9, 10), un ruolo non marginale è legato all'infezione batterica.

Il ruolo dello Stafilococco

Il rapporto tra S.A. ed eczema è noto da molti anni, ma nell'ultimo decennio il suo ruolo è passato da quello di semplice colonizzatore della cute eczematosa a fattore aggravante il decorso della condizione. Per esso è stato addirittura postulato un ruolo determinante nella genesi della malattia come induttore dell'attivazione immunologica in senso Th2 e nel mantenimento della flogosi e del danno cutaneo (11).

La prima segnalazione dell'associazione tra eczema e presenza sulla cute dei pazienti dello S.A. in oltre il 90% dei casi risale al 1974 (2). Questo dato fu considerato espressione di una colonizzazione senza sostanziale significato clinico fino al lavoro di Lever (12) che nel 1988 dimostrò come la terapia con steroidi ed antibiotici inducesse un miglioramento significativamente superiore alla terapia con il solo steroide.

Successivamente è stato dimostrato come in oltre il 50% dei pazienti con eczema sia possibile isolare dei ceppi di S.A. produttori di superantigeni, i quali sono in grado di provocare flogosi cutanea sia nei soggetti con dermatite atopica che in volontari sani, e di incrementare la gravità della malattia (13, 14). I superantigeni stafilococcici possono indurre una resistenza allo steroide dei T linfociti (15), peraltro risolvibile dal Tacrolimus (16).

Questi studi hanno dimostrato che le esotossine superantigeniche dello S.A. sono in grado di indurre flogosi cutanea con le caratteristiche del-

Tabella 1 - Nomenclatura della dermatite atopica nel passato (5)

- Eczema atopico
- Dermatite atopica
- Eczema/dermatite atopica intrinseco
- Eczema/dermatite atopica estrinseco
- Neurodermatite, neurodermite
- Prurigo diatesica
- Prurigo di Besnier
- Eczema endogeno
- Eczematoide essudativo
- Eczema-asma
- Eczema costituzionale

l'eczema, ma non chiariscono se la presenza di superantigeni stafilococci possa, da sola, innescare e auto-mantenere la malattia (17). A questo scopo sono state condotte molte ricerche che hanno contribuito a chiarire meccanismi che giustificano alcuni degli aspetti patogenetici (18-20). Anzitutto, la frequenza elevata di colonizzazione cutanea da parte dello S.A. è legata alla presenza di flogosi cutanea, ed il trattamento con agenti antinfiammatori, steroidi o immunosoppressori è in grado da solo di ridurre la frequenza di colonizzazione (21, 22). Il legame dello S.A. alla cute è poi facilitato dalla presenza di una flogosi Th2-mediata, per l'aumento, indotto dall'IL-4, di sintesi di fibronectina, una proteina della matrice extracellulare a cui aderisce lo S.A. (23).

Inoltre nella cute dei pazienti con eczema vi sono livelli bassi di peptidi antimicrobici, che fanno parte del sistema immunitario innato, e ciò favorisce la colonizzazione da parte dello S.A.. Da ultimo il grattamento secondario al prurito espone siti di legame (fibronectina e collagene) per lo S.A., aumentando la frequenza e l'entità della colonizzazione (24). La cute dei pazienti con eczema presenta quindi caratteristiche che favoriscono la colonizzazione e la superinfezione da S.A., ma lo stesso microrganismo è in grado di indurre alcune di queste caratteristiche contribuendo oltre che alle riascerbazioni anche alla cronicizzazione dalla malattia, stabilendo una sorta di circolo vizioso.

Quindi ad oggi le acquisizioni consolidate sono le seguenti. I superantigeni stafilococci inducono la flogosi mediante numerosi meccanismi strettamente intercorrelati (25-28). In particolare i superantigeni stafilococci sono in grado di stimolare direttamente i cheratinociti e le

APC, di stimolare la proliferazione dei T-linfociti, di espandere le popolazioni di cellule T CLA+, che vanno a localizzarsi a livello cutaneo, di indurre una diminuzione dell'apoptosi degli eosinofili (29) e dei T linfociti (30).

In un modello animale i superantigeni stafilococci (31) sono stati in grado, mediante stimolazione epicutanea, di indurre una risposta infiammatoria Th2, con produzione di IgE specifiche e di elevati livelli di IL-4. Dati simili sono stati ottenuti in uno studio su linfociti umani (32), che, se sottoposti a stimolo policlonale con superantigene stafilococcico, mostrano un pattern di risposta di tipo Th2. Da ultimo i superantigeni stafilococci sono in grado di indurre secrezione di IL-5, e di conseguenza di indurre eosinofilia, solo nei pazienti con eczema atopico.

Da ultimo, ma non meno importante, è del tutto recentemente stato dimostrato in studi condotti da gruppi indipendenti che esistono IgE specifiche per lo stafilococco e che il loro livello è associato con la severità della malattia (33-35). Vi sono peraltro anche studi che non hanno trovato correlazione tra superantigeni stafilococci ed eczema, se non in particolari sottogruppi di pazienti (36-39).

Trattarlo?

In base a queste considerazioni sono stati condotti studi sull'efficacia della terapia antistafilococcica in pazienti con eczema atopico. I vari trattamenti sviluppati per ridurre la presenza di S.A. e le numerose modalità di utilizzazione di tali terapie riflettono le diverse teorie che si sono succedute nel tempo sul ruolo dello S.A. nella malattia.

La terapia antistafilococcica si è così articolata sia per via locale, ma anche per via generale (3):

- 1) antibiotici orali, noti per essere attivi nei confronti di S.A.;
- 2) saponi antibatterici;
- 3) steroidi topici con antibiotici ed agenti antimicotici;
- 4) bagni con additivi antibatterici;
- 5) topici antisettici/antibiotici;
- 6) combinazione di antibiotici o antisettici con altri farmaci come ad esempio corticosteroidi.
- 7) tessuti ad impregnazione argentea.

Secondo la recente revisione della Cochrane Library, l'efficacia di tali presidi terapeutici deve essere giudicata sostanzialmente in due situazioni:

- a) nelle forme clinicamente infettate da S.A.;
- b) nella dermatite atopica non clinicamente infetta, ovvero nella quale la cute è colonizzata da S.A. e si presume che la presenza dello S.A. sia in causa nella genesi della malattia.

Per quanto riguarda la forma con infezione cutanea da S.A. in atto, un trattamento antibiotico efficace per via generale è sempre necessario anche se sono frequenti le recidive (40). Una possibile spiegazione per la rapida ricolonizzazione può venire dall'effetto "reservoir" che le cavità nasali possono avere, in quanto ospitano lo S.A. con una frequenza maggiore negli atopici rispetto ai soggetti sani. Questa possibilità è confermata dall'efficacia in termini di eradicazione ottenuta in uno studio tedesco condotto utilizzando una cefalosporina per via orale associata alla disinfezione delle narici e del vestibolo nasale con mupirocina (41), strategia che ha indotto miglioramento dello SCORAD nel 90% dei pazienti trattati.

Nel già citato lavoro di Lever (12),

alla fine del trattamento con antibiotico topico si verificava una ricolonizzazione, ma la riduzione dello score clinico veniva mantenuta; vi sono altri lavori che dimostrano come la terapia antistafilococcica condotta con antibiotici o con antisettici sia in grado di indurre un significativo miglioramento clinico, sia in pazienti con segni di infezione (42) che in assenza di evidente infezione (43, 44).

Così, riguardo all'eczema non clinicamente infetto, nel 2001 Boguniewicz et al hanno riportato l'efficacia di un ciclo di terapia con una cefalosporina per os, condotto in 20 pazienti affetti da eczema con colonizzazione da S.A., ma senza segni di infezione attiva. Alla fine dello studio 9 pazienti avevano avuto una completa eradicazione, ma 4 di essi furono rapidamente ricolonizzati alla fine del trattamento. Gli autori concludevano che, nonostante l'elevata efficacia del farmaco nel ridurre fino all'eradicazione la carica batterica, la strategia di gestione non può basarsi sulla sola somministrazione di antibiotico, ma necessita anche sia di farmaci antinfiammatori steroidei che di immunosoppressori topici (45). A conferma di questi dati uno studio condotto in Germania ha dimostrato che l'efficacia del trattamento con Ciclosporina A in pazienti con eczema atopico viene amplificata dal contemporaneo trattamento antibiotico antistafilococcico (46).

Alla fine di questo aggiornamento sulle possibilità di terapia delle sovrainfezioni stafilococciche nei pazienti con eczema atopico, giova ricordare che anche la più recente letteratura sostiene che il trattamento con antibiotici topici è da evitare, a causa dell'elevato numero di ceppi resistenti indotti da questa modalità di trattamento (3, 47).

Come inserire il trattamento delle infezioni stafilococciche nella gestione dell'eczema?

I dati ottenuti dagli studi al riguardo dicono, dunque, che i superantigeni stafilococcici sono un importante fattore di scatenamento/mantenimento dell'eczema, ma che da soli non possono scatenare la malattia (3). Come dunque inserire il trattamento antistafilococcico nella terapia dell'eczema? A noi pare che, d'accordo con la letteratura, la terapia antistafilococcica debba essere considerata in tutti i casi in cui vi siano segni clinici di infezione batterica, in attesa di ulteriori acquisizioni scientifiche (3, 48). Ricordiamo che dal punto di vista clinico questo è da considerare ogni volta che l'eczema produce lesioni sierose con piccole croste citrine, a volte solo in parti particolarmente esposte come le pieghe retroauricolari, antecubitali o poplitee. Quando il pediatra farà questa valutazione, non dimentichi di dare un'occhiata alle cavità nasali! Quindi, di fronte ad un bambino con eczema atopico di media severità, accanto alla terapia del prurito ed all'istituzione di provvedimenti diagnostici vale la pena considerare almeno un ciclo completo di terapia con un antibiotico efficace contro lo stafilococco a scopo diagnostico-terapeutico (Tabella 2). Tale comportamento è rilanciato dalla recente descrizione di un'azione di blocco delle T-cell mediata dal superantigene stafilococcico da parte degli immunomodulatori locali (6), con un meccanismo che sembra essere indipendente dalla presentazione dell'antigene da parte delle T-cell e dalla presenza di IgE specifiche. Dunque esistono forme di dermatite in cui l'attivazione T-cellulare non è IgE-mediata e non è antigene-dipendente e i meccanismi di attiva-

zione aspecifica superantigenica possono avere un ruolo da protagonista. In questi casi, il trattamento antibiotico può essere risolutore (eventualmente in cicli successivi).

La recente review sistematica conclude che ulteriori studi sono necessari per avallare l'ipotesi che esistano forme in cui lo S.A. è la causa principale della genesi e del mantenimento della malattia, causando con la sua sola colonizzazione infiammazione del derma e danno alla funzione di barriera cutanea. In questi casi la terapia antibiotica appare un mezzo suggestivo per modulare i sintomi e la flogosi nei pazienti con eczema atopico. Dunque mentre vi è un generale accordo sull'utilità di un pronto ed efficace trattamento delle riasacerbazioni della dermatite utilizzando antibiotici sistemici con efficacia certa sullo Stafilococco aureo, non vi sono ancora sufficienti prove che il trattamento antibiotico generale nella dermatite con cute semplicemente colonizzata, da solo o in combinazione con il trattamento antinfiammatorio, sia più efficace del trattamento con i soli antinfiammatori.

È ragionevole guardare alla terapia antibiotica per via generale come ad un necessario presidio per tutti i casi in cui l'infezione stafilococcica in un paziente affetto da eczema sia chiaramente presente, mentre il suo utilizzo nelle fasi di quiescenza clinica con colonizzazione stafilococcica rimane uno strumento di fine modulazione dell'espressività clinica della malattia, probabilmente con efficacia diversa da caso a caso.

Il primo approccio deve essere quindi prontamente garantito al paziente affetto da eczema atopico sia dallo specialista che dal pediatra di libera scelta, mentre il secondo, più complesso nell'approccio e da inserire in una strategia globale di trattamento, deve

Tabella 2 - Confronto dell'attività antistafilococcica di diversi antibiotici a somministrazione per via orale (modificato da Demartini G., Esposti R., Scaglione F. Giorn. It. Mal. Tor. 2001; 55, 448-62)

Microorganismo	MIC 90 (media)						
	Am.	Am.Cl.	Cfc	Cfl	Cfu	Cfx	Cfp
S.A. meticillino-sensibile	1,4	2,9	7,7	7,2	2	15,7	2,5
S.A. meticillino-resistente			>96	>102	114	>106	>97
<i>S. epidermidis</i>			2,7	9,2	1,6	28,7	2,9
<i>S. saprophyticus</i>			4,7	6,3	4	64	6,9

Legenda: S. = *Staphylococcus*; S.A. = *Staphylococcus aureus*; Am. = amoxicillina; Am.Cl. = amoxicillina+ac.clavulanico; Cfc = cefaclor; Cfl = cefalexina; Cfu = cefuroxima; Cfx = cefixima; Cfp = cefpodoxima proxetile

essere riservato allo specialista allergologo pediatra. Nella situazione italiana, tuttavia, in cui esistono tempi di attesa tra la decisione di riferire il bambino ad un centro specialistico e l'effettuazione della valutazione allergologica, se vi è un sospetto di colonizzazione stafilococcica un trattamento *ex-ivvantibus* per 10 giorni potrebbe essere ammissibile.

Ho deciso, lo tratto. Che antibiotico scelgo?

La scelta della più appropriata terapia antibiotica è parte della cultura di base di ogni pediatra (Figura 1) e in particolare non può prescindere dalle caratteristiche dello S.A. che fin dal primo utilizzo della penicillina, ha dimostrato una notevole capacità di adattamento. Lo S.A. è stato in grado più volte di sviluppare resistenza a nuovi farmaci anche in breve tempo dalla loro introduzione. Alcuni ceppi resistenti sono ora per la maggior parte antibiotici convenzionali.

Tale dinamicità dello S.A. richiede una scelta per quanto possibile mirata considerando:

- le caratteristiche della patologia da trattare: modalità di presentazione (acuta o cronica), gravità, distretto corporeo interessato (in tal caso la cute),
- le proprietà farmacologiche dall'assorbimento, al trasporto, alla

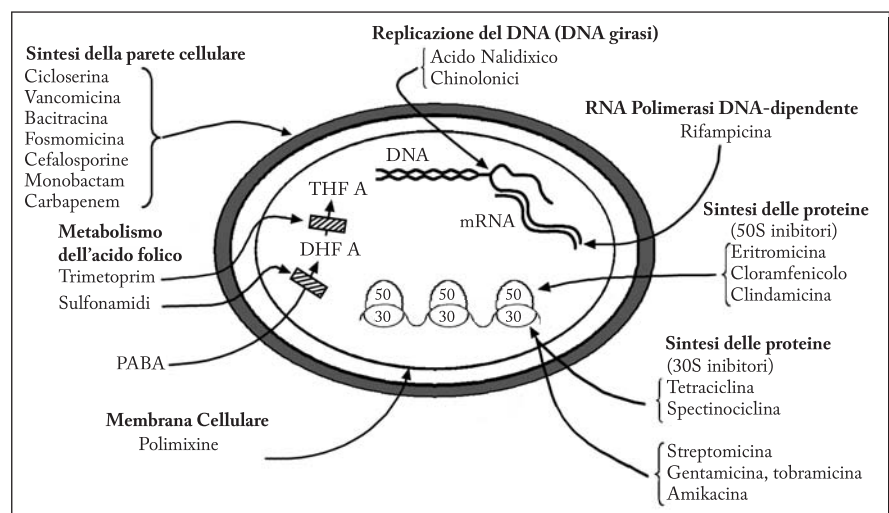


Fig. 4 - Siti d'azione degli antibiotici

diffusione, alla metabolizzazione, fino all'eliminazione dell'antibiotico stesso;

- fattori di rischio ambientali di resistenza alla terapia antibiotica stessa (ospedale o territorio).

Da qui derivano le modalità di conduzione della terapia: via di somministrazione, frequenza delle somministrazioni, durata della terapia.

In particolare nella dermatite atopica vanno valutate le caratteristiche di acuzie della patologia indotta dallo S.A. o la colonizzazione cutanea. Generalmente si possono utilizzare antibiotici per via orale: tra questi l'amoxicillina protetta e le cefalosporine con attività sullo S.A.. Vista la frequenza di ceppi di S.A. penicillino-resistenti, in pediatria gli antibiotici con la maggiore indicazione sono

quelli che vengono confrontati in tabella 2: in particolare, tra questi, le cefalosporine che sono più attive per via orale ed efficaci se somministrate bis in die sono l'acetossicefuroxima e la cefpodoxima proxetile, quest'ultima con il vantaggio di presentare una maggior penetrazione e permanenza a livello cutaneo oltre che un miglior assorbimento quando assunta durante i pasti (49). Nessuna di queste molecole è peraltro attiva su ceppi di S.A. meticillino-resistenti.

L'immane sguardo al futuro

In futuro sono necessari studi randomizzati sulla gestione complessiva e a lungo termine dell'eczema atopico: all'interno di tali studi devono

essere valutati gli interventi mirati più che alla riduzione dello S.A., alla valutazione globale dei miglioramenti delle manifestazioni cliniche della malattia e della qualità della vita. Devono essere chiaramente precisati i termini di "eczema atopico infetto" ed "eczema atopico non infetto"; la popolazione partecipante allo studio deve essere ben definita, in modo particolare quella non responsiva alle terapie convenzionali o soggetta a frequenti recidive, che più facilmente può trarre giovamento da terapie antistafilococciche, indicando inoltre il numero di riesacerbazioni e la durata dei periodi di remissione. È possibile, inoltre, standardizzare le cure accessorie, come emollienti e lavaggi cutanei, in modo da fornire indicazioni pratiche più precise anche sull'utilizzo di questi presidi.

Bibliografia

1. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125-38.
2. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525-30.
3. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16; (3): CD003871.
4. Besnier ME. Première note et observations préliminaires pour servir d'introduction à l'étude des prurigo diathésiques (dermatites multifformes prurigineuses chroniques exacerbantes et paroxystiques, du type prurigo de Hébra). *Ann Dermatol Syph (Paris)*, 1902; 3: 634-48.
5. Wise F, Sulzberger MB. Yearbook of dermatology and syphilology. Chicago, Yearbook medical publishers, 1933, 59.
6. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
7. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
8. Sampson HA. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 34-7.
9. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-8.
10. Friedmann PS, Tan BB. Mite elimination-clinical effect on eczema. *Allergy* 1998; 53 (48 Suppl): 97-100.
11. Leung DYM, Boguniewicz M. Advances in allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S805-812.
12. Lever R, Hadley K, Downey D, MacKie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 1988; 119: 189-198.
13. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 441-6.
14. Skov L, Olsen JV, Giorno R, et al. Application of staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces upregulation of T cells by a super-antigen mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 820-6.
15. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human peripheral blood mononuclear cells by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 782-7.
16. Hauk PJ, Leung DY. Tacrolimus (FK506): new treatment approach in superantigen-associated diseases like atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 391-2.
17. Wüthrich B, Cozzio A, Roll A, Senti G, Kündig T, Schmid-Grendelmeier P. Atopic eczema: genetics or environment? *Ann Agric Environ Med* 2007; 14: 195-201.
18. Bonness S, Bieber T. Molecular basis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 382-6.
19. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S128-39.
20. Rancé F, Boguniewicz M, Lau S. New visions for atopic eczema: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: S17-25.
21. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 196-7.
22. Bunikowski R, Mielke M, Brautigam M, Renz H, Wahn U. Effect of oral cyclosporin A in children with *Staphylococcus aureus*-colonized vs *S aureus*-infected severe atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 55-9.
23. Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, Fehninger AP, Gelfand EW, Leung DY. Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 658-63.
24. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1151-60.
25. Travers JB, Norris DA, Leung DY. The keratinocyte as a target for staphylococcal bacterial toxins. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 225-8.
26. Saloga J, Leung DYM, Reardon C, Giorno RC, Born W, Gelfand EW. Cutaneous exposure to the superantigen staphylococcal enterotoxin B elicits a T cell-dependent inflammatory response. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 982-8.
27. Abernathy-Carver K, Sampson H, Pivker L, Leung DYM. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 1995; 95: 913-8.
28. Leung DYM, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis: Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993; 92: 1374-80.
29. Wedi B, Wiczorek D, Stunkel T, Breuer K, Kapp A. Staphylococcal exotoxins exert proinflammatory effects through inhibition of eosinophil apoptosis, increased surface antigen expression (CD11b, CD45, CD54, and CD69), and enhanced cytokine-activated oxidative burst, thereby triggering allergic inflammatory reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 477-84.
30. Lin YT, Wang CT, Hsu CT, et al. Differential susceptibility to staphylococcal superantigen (SsAg)-induced apoptosis of CD4+ T cells from atopic dermatitis patients and healthy subjects: the inhibitory effect of IL-4 on SsAg-induced apoptosis. *J Immunol* 2003; 171: 1102-8.
31. Laouini D, Kawamoto S, Yalcindag A, et al. Epicutaneous sensitization with superantigen induces allergic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 981-7.
32. Smart JM, Kemp AS. Increased Th1 and Th2 allergen-induced cytokine responses

- in children with atopic disease. Clin Exp Allergy 2002; 32: 796-802.
33. Ong PY, Patel M, Ferdman RM, Dunaway T, Church JA. Association of Staphylococcal Superantigen-Specific Immunoglobulin E with Mild and Moderate Atopic Dermatitis. J Pediatr 2008 Jul 11 (in press).
34. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalance and role of serum IgE antibodies to the *staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 119-24.
35. Breuer K, Wittmann M, Bosche B, Kapp A, Werfel T. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). Allergy 2000; 55: 551-5.
36. Masenga J, Garbe C, Wagner J, Orfanos CE. *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis and in nonatopic dermatitis. Int J Dermatol 1990; 29: 579-82.
37. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 441-6.
38. Bunikowski R, Mielke ME, Skarabis H, et al. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 814-9.
39. Gong JQ, Lin L, Lin T, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. Br J Dermatol 2006; 155: 680-7.
40. David TJ, Cambridge GC. Bacterial infection and atopic eczema. Arch Dis Child 1986; 61: 20-3.
41. Breuer K, Haussler S, Kapp A, Werfel T. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2002; 147: 55-61.
42. Dhar S, Kanwar AJ, Kaur S, Sharma P, Ganguy NK. Role of bacterial flora in the pathogenesis & management of atopic dermatitis. Indian J Med Res 1992; 95: 234-8.
43. Gehring W, Forssman TH, Jost G, Gloor M. Die keimreduzierende wirkung von erythromycin und triclosan bei der atopischen dermatitis. Akt Dermatol 1996; 22: 28-31.
44. Sugimoto K, Ishikawa N, Sugioka T, et al. The importance of disinfection therapy using povidone-iodine solution in atopic dermatitis. Dermatology 2002; 204 Suppl 1: 63-9.
45. Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB, Harbeck R, Leung DY. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108: 651-2.
46. Bunikowski R, Mielke M, Brautigam M, Renz H, Wahn U. Effect of oral cyclosporin A in children with *Staphylococcus aureus*-colonized vs *S aureus*-infected severe atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2003; 14: 55-9.
47. Shah M, Mohanraj M. High levels of fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* in dermatology patients. Br J Dermatol 2003; 148: 1018-20.
48. Taskapan MO, Kumar P. Role of *Staphylococcal* superantigens in atopic dermatitis: from colonization to inflammation. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84 (1); 3-10.
49. Cazzola M, Matera MG and Donner CF. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Newer Oral Cephalosponins Clin Drug Invest 1998, 16 (4): 335-46.



Ruolo dei diversi patogeni respiratori in bambini ricoverati per wheezing al primo episodio e impatto sulle successive ricorrenze

S. Esposito¹, S. Bosis¹, E. Tremolati¹, G.V. Zuccotti², G. Marseglia³, M. Lanari⁴, G. Zuin⁵, M. Bellasio¹, C. Pelucchi⁶, N. Principi¹

¹Istituto di Pediatria, Università di Milano, Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano;

²Dipartimento di Pediatria, Università di Milano, Ospedale L. Sacco, Milano; ³Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴UO di Pediatria, Ospedale di Imola, Imola; ⁵UO di Pediatria, Ospedale Buzzi, Milano;

⁶Laboratorio di Epidemiologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Introduzione

Gli episodi di wheezing sono una ragione comune di ospedalizzazione di lattanti e bambini in età prescolare e possono causare problemi significativi da un punto di vista clinico e socioeconomico (1-5). Da molti anni il virus respiratorio sinciziale (RSV) è considerato il principale patogeno associato a questa condizione clinica ed è stato dimostrato che una malattia delle vie aeree inferiori causata da questo agente infettivo nella prima infanzia è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di successivi episodi di wheezing fino all'età adolescenziale (6-9). Negli ultimi anni, comunque, la disponibilità di tecniche diagnostiche semplici e più sensibili capaci di identificare agenti infettivi nelle secrezioni respiratorie ha permesso di dimostrare che diversi altri patogeni possono essere trovati in bambini con wheezing (10-15). Tra queste nuove possibili cause di wheezing i patogeni più frequentemente trovati sono alcuni virus come i rinovirus, i virus dell'influenza, i metapneumovirus umani (hMPV), i coronavirus umani (hCoV), i bocavirus umani (hBoV) nonché alcuni batteri atipici come *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* (16-30). Tuttavia, l'importanza di ognuno di

questi agenti infettivi sullo sviluppo di wheezing non è definita in modo preciso in quanto i dati raccolti negli studi finora condotti non consideravano tutti i patogeni insieme e portavano spesso a conclusioni contrastanti. In particolare, per ognuno di questi patogeni non è chiara la reale rilevanza nel causare grave wheezing che richiede ospedalizzazione, nonché l'importanza nel predisporre il bambino a uno sviluppo successivo di wheezing e asma. La necessità di una esatta definizione del ruolo di tutti questi patogeni nella determinazione di wheezing grave e/o ricorrente sembra particolarmente importante per bambini di età inferiore ad un anno perché il wheezing acuto richiede spesso ospedalizzazione in questo periodo della vita e il rischio che un'infezione precoce possa essere associata con un maggiore rischio di ulteriori ricorrenze sembra dimostrato in modelli sperimentali ed è supposto anche nell'uomo (31-33). Questo studio è stato effettuato per valutare gli agenti infettivi associati con il primo episodio di wheezing acuto in bambini altrimenti sani che richiedono ospedalizzazione per questa manifestazione clinica durante il primo anno di vita e per definire il ruolo di ognuno di questi patogeni nel causare ulteriori ricorrenze.

Pazienti e metodi

Progettazione dello studio

Questo studio prospettico è stato effettuato presso l'Istituto di Pediatria dell'Università di Milano, Milano, Italia, e in tre ospedali collegati (Legnano, Pavia e Imola) tra il 1° ottobre 2004 e il 31 marzo 2005. Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Milano e dal Comitato Etico di ognuno dei tre ospedali collegati ed è stato richiesto il consenso informato scritto di un genitore o del tutore legale prima che i bambini fossero ammessi allo studio.

Popolazione dello studio

Lo studio coinvolgeva bambini altrimenti sani di età inferiore ai 12 mesi ospedalizzati per il loro primo episodio acuto di wheezing presso l'Istituto di Pediatria dell'Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, e presso i tre ospedali collegati durante il periodo dello studio. Sono stati esclusi bambini che soffrivano di una malattia cronica che aumentava il rischio di complicazioni di un'infezione respiratoria, incluse prematurità, malattie croniche dell'apparato respiratorio o cardiovascolare, malattie metaboliche croni-

che, neoplasie, disfunzioni renali o epatiche, emoglobinopatie, immunosoppressione e malattie genetiche o neurologiche. Non c'è stato nessun rifiuto alla richiesta di partecipazione allo studio.

Al momento del ricovero sono stati registrati sistematicamente i dati riguardanti le caratteristiche demografiche e anamnestiche dei bambini, utilizzando questionari scritti standardizzati. Dopo un esame fisico completo, sono stati ammessi allo studio i bambini con una diagnosi di wheezing infettivo posta sulla base di segni e sintomi usando criteri riconosciuti (34). La gravità del wheezing è stata definita sulla base della valutazione globale dei segni e dei sintomi della malattia. In particolare, il wheezing è stato considerato grave se il bambino aveva tachipnea (≥ 60 atti respiratori al minuto), tachicardia (≥ 180 battiti cardiaci al minuto), agitazione delle pinne nasali, rientramenti, fase espiratoria prolungata, ossimetria pulsata $< 92\%$ e disidratazione (riduzione del peso corporeo $> 7\%$). In tutti i casi è stata eseguita una radiografia del torace; la presenza di polmonite veniva definita in base alla presenza di un infiltrato reticolonodulare, addensamenti segmentari o lobari oppure addensamenti bilaterali (35). All'arruolamento, per raccogliere i campioni per la rilevazione di virus sono stati usati tamponi nasofaringei Virocult (Medical Wire and Equipment, Corsham, Regno Unito) mentre per la rilevazione di batteri atipici sono stati ottenuti aspirati nasofaringei. È stato inoltre ottenuto un campione di siero nella fase acuta per saggiare la presenza di anticorpi rivolti verso *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*.

Durante il ricovero in ospedale, segni e sintomi clinici sono stati monitorati quotidianamente. I bambini

sono stati trattati con ossigeno quando la saturazione era $< 92\%$. Inoltre, ricevevano broncodilatatori, corticosteroidi, antibiotici, e/o liquidi endovenosi e facevano fisioterapia toracica secondo il giudizio dei pediatri che li seguivano. I bambini venivano dimessi dall'ospedale quando era dimostrato che erano capaci di mantenere una saturazione $> 95\%$ senza ossigeno. È stato chiesto a loro di tornare immediatamente al centro dello studio se avessero avuto segni o sintomi ricorrenti o di peggioramento.

La storia medica, la condizione fisica generale e i sintomi clinici di ogni paziente sono stati valutati nuovamente da investigatori ciechi alle risultanze eziologiche dopo 4-6 settimane e dopo 3 e 6 mesi dall'arruolamento. Durante queste visite venivano indagati con cura la storia dell'episodio di wheezing e di infezioni delle vie respiratorie e segni e sintomi clinici respiratori. Al momento della prima di queste visite è stato ottenuto un secondo campione di siero per testare i titoli anticorpali di *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* durante la convalescenza.

Identificazione delle infezioni virali

I tamponi nasofaringei Virocult sono stati testati per mezzo della reazione a catena della polimerasi real-time (PCR) descritta precedentemente per RSV tipo A e B, virus dell'influenza tipo A e B, adenovirus, virus parainfluenzale tipo 1, 2, 3 e 4, rinovirus, hMPV, hCoV tipo 229E, OC43, NL63, e HKU1 genotipo A, bocavirus, enterovirus, e paraechovirus al Dipartimento di Virologia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Paesi Bassi (23, 26, 27, 29). Gli interi acidi nucleici sono stati isolati con la procedura di routine sulla stazione di isolamento

MagnaPureLC (Roche Applied Science, Penzberg, Germania). È stato usato un virus di controllo interno universale per monitorare l'intero processo dall'isolamento degli acidi nucleici fino al rilevamento in tempo reale. È stato pianificato l'utilizzo di una PCR real-time interna per tutti i virus testati e per il virus della malattia della foca (PDV) come controllo interno usando il preciso software dell'innesco (Applied Biosystems, Nieuwerkerk a/d IJssel, Paesi Bassi). L'RNA è stato amplificato con una reazione a due passi in una singola provetta usando il kit di reagenti della trascrittasi inversa Taqman e il kit del reagente centrale della PCR (Applied Biosystems) su un sistema di rilevamento a sequenza ABI 7700 o ABI 7500 (Applied Biosystems). Come controllo positivo per ogni test è stato usato un virus di controllo ottenuto tramite coltura tranne per HKU1 genotipo A. Per quest'ultimo caso è stato sintetizzato e clonato un composto sulla base di sequenze note contenente parte del gene della nucleoproteina. In base ai dati della verifica di rendimento, la sensibilità di ogni test era stimata in meno di 500-1.000 copie per mL.

Identificazione delle infezioni da batteri atipici

Gli aspirati nasofaringei sono stati testati per la presenza del DNA di *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* usando una nested PCR validata per entrambi i patogeni, come descritto precedentemente (10, 17, 21, 35). Ogni test includeva controlli positivi e negativi. Tutti i campioni PCR-negativi sono stati analizzati tramite PCR per la presenza del DNA della β -actina per confermare la presenza di DNA nei campioni. È stato usato il set di innesco MP-1 e MP-2 per

l'amplificazione specifica di *M. pneumoniae* seguito dagli inneschi MUH-1 e MUH-2 per la nested PCR di *M. pneumoniae*. Per il rilevamento del DNA di *C. pneumoniae* è stata eseguita una touchdown nested PCR utilizzando inneschi atti a rilevare la proteina principale della membrana esterna.

Ogni campione di siero è stato testato per gli anticorpi IgM e IgG di *M. pneumoniae* (ELISA, Pantec, Italia) e per gli anticorpi IgM e IgG di *C. pneumoniae* (microimmunofluorescenza, Labsystems, Finlandia), come descritto precedentemente (20-24). L'infezione acuta da *M. pneumoniae* e/o da *C. pneumoniae* veniva diagnosticata se il bambino presentava una risposta anticorpale significativa a uno dei patogeni nei sieri in paired (*M. pneumoniae*: un titolo anticorpale IgM-specifico $\geq 1:100$ o un incremento di 4 volte del titolo anticorpale IgG; *C. pneumoniae*: un titolo anticorpale IgM-specifico $\geq 1:16$ o un incremento di 4 volte del titolo anticorpale IgG), e/o se gli aspirati nasofaringei erano positivi alla PCR, secondo criteri stabiliti in precedenza (10, 17, 21, 35).

Analisi statistica

Tutti i dati sono stati analizzati con SAS Windows v.12 (SAS Institute, Cary, NC); un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Sono stati fatti confronti tra bambini di età inferiore a 3 mesi e quelli di età compresa tra 3 e 12 mesi. I dati parametrici sono stati valutati con analisi della varianza (ANOVA); dati distribuiti in modo anormale o non parametrici sono stati analizzati usando il test Kruskal-Wallis. I dati categorici sono stati analizzati usando le tavole di contingenza e il test del chi-quadrato o quello di Fisher.

Risultati

Sono stati arruolati un totale di 85 bambini di età inferiore ai 12 mesi, ricoverati per il loro primo episodio acuto di wheezing (57 maschi; età media \pm deviazione standard $2,95 \pm 2,21$ mesi). Cinquantatré pazienti (62,3%) avevano un'età inferiore a 3 mesi, mentre 32 (37,7%) avevano un'età compresa tra 3 e 12 mesi. Tutti i soggetti arruolati erano nati a termine, la maggioranza (61,2%) da parto eutocico e tutti presentavano un periodo neonatale fisiologico. Ventidue lattanti (25,9%) avevano una storia positiva per asma, tutti vivevano in un'area urbana e nessuno

aveva frequentato la comunità infantile prima dell'arruolamento. Non erano presenti differenze tra le caratteristiche demografiche del gruppo dei lattanti di età inferiore a 3 mesi e quelle del gruppo dei lattanti di età compresa tra i 3 e i 12 mesi.

La tabella 1 mostra gli agenti infettivi rilevati nella popolazione oggetto dello studio. Almeno un agente infettivo è stato identificato in 76 su 85 bambini (89,4%). Sessantuno pazienti (71,8%) sono stati infettati da un singolo patogeno, mentre coinfezioni con diversi virus sono state dimostrate in 15 casi (17,6%; $p < 0,0001$ vs pazienti infettati da un singolo patogeno) e nessun patogeno è stato ri-

Tabella 1 - Agenti infettivi rilevati in lattanti altrimenti sani ricoverati per il loro primo episodio di wheezing

Infezioni	Età	
	<3 mesi (n=53)	3-12 mesi (n=32)
Pazienti infettati da un singolo patogeno, no. (%)	38 (71,8)*	23 (71,8)
RSV, no. (%)	30 (56,6) ^o ^	22 (68,7) [^]
virus dell'influenza, no. (%)	3 (5,7)	0 (0,0)
hCoV's, no. (%)	3 (5,7)	0 (0,0)
hMPV, no. (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
bocavirus, no. (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
<i>M. pneumoniae</i> , no. (%)	0 (0,0)	1 (3,1)
Pazienti infettati da più di un patogeno, no. (%)	8 (15,1)	7 (21,9)
RSV + hCoV's, no. (%)	2 (3,7)	1 (3,1)
RSV + adenovirus, no. (%)	0 (0,0)	2 (6,3)
RSV + paraechovirus, no. (%)	0 (0,0)	2 (6,3)
RSV + virus dell'influenza, no. (%)	1 (1,9)	1 (3,1)
RSV + rinovirus, no. (%)	1 (1,9)	1 (3,1)
rinovirus + enterovirus, no. (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
rinovirus + virus parainfluenzali, no. (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
virus dell'influenza + adenovirus, no. (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
virus dell'influenza + bocavirus, no. (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
Pazienti non infettati con nessuno dei patogeni studiati, no. (%)	7 (13,2)	2 (6,2)

RSV, virus respiratorio sinciziale; hCoV's, coronavirus umani; hMPV, metapneumovirus umani. * $p < 0,0001$ vs pazienti infettati da più di un patogeno e vs pazienti non infettati con nessuno dei patogeni studiati; ^o $p < 0,05$ vs RSV in lattanti di età compresa tra 3 e 12 mesi; [^] $p < 0,0001$ vs pazienti infettati da un singolo patogeno diverso da RSV

levato in 9 casi (10,6%; $p < 0,0001$ vs pazienti infettati da un singolo patogeno). Non è stata osservata nessuna differenza significativa tra i diversi gruppi di età nella prevalenza di infezioni singole come nella prevalenza di coinfezioni. L'RSV è stato il principale patogeno rilevato e la sua prevalenza è stata significativamente più alta di quella degli altri patogeni sia nei lattanti di età inferiore ai 3 mesi sia in quelli di età compresa tra 3 e 12 mesi. La prevalenza d'infezione di RSV era significativamente più alta nei bambini di età compresa tra 3 e i 12 mesi che in quelli di età inferiore a 3 mesi. Con l'eccezione dei casi di coinfezione con RSV, tutti gli altri virus sono stati identificati solo in bambini di età inferiore ai 3 mesi. Al contrario, *M. pneumoniae* è stato trovato in un bambino di 9 mesi. Tra i pazienti infettati da un singolo patogeno, i casi di infezione da RSV erano dovuti a RSV A in 13 lattanti (25,0%) e a RSV B in 39 (75,0%), i casi di influenza erano dovuti al virus influenza A in due lattanti (66,7%) e al virus influenza B in uno (33,3%),

mentre i casi di infezioni da hCoV erano dovuti a hCoV OC43 in due lattanti (66,7%) e a hCoV HKU1 genotipo A in uno (33,3%). Non è stata osservata nessuna infezione singola da adenovirus, rinovirus, virus parainfluenzali (tipi 1, 2, 3, 4), hCoV 229E e hCoV NL63, enterovirus e paraechovirus; questi virus sono stati rilevati solo in lattanti con coinfezioni. *C. pneumoniae* non è mai stata rilevata nella nostra popolazione.

La tabella 2 e la tabella 3 descrivono rispettivamente la presentazione clinica e l'outcome di lattanti infettati da un singolo patogeno. La maggioranza dei pazienti ha mostrato un esordio graduale del loro primo episodio di wheezing e solo una parte di loro presentava febbre. Tutti i pazienti sono stati ricoverati per sintomi gravi e tutti presentavano espirio prolungato all'esame del torace. Inoltre, per una parte di loro la radiografia del torace risultava compatibile con polmonite. Per quanto riguarda i farmaci somministrati per l'episodio acuto di wheezing, tutti i pazienti sono stati trattati con broncodilatatori,

una minoranza ha ricevuto cortisonici, in molti casi sono stati somministrati antibiotici, la maggioranza dei casi di infezione da RSV e da hCoVs hanno richiesto la somministrazione di liquidi per via endovenosa mentre ossigenoterapia è stata somministrata solo in una parte dei bambini con infezione da RSV e da hCoVs. Solo in un piccolo numero di pazienti con infezione da RSV è stata necessaria una fisioterapia respiratoria a causa dello sviluppo di atelettasia. La durata dell'ospedalizzazione ha variato tra 1 e 8 giorni. Non sono state rilevate differenze significative per quanto riguarda la presentazione clinica, la somministrazione di farmaci e la durata dell'ospedalizzazione tra i diversi patogeni come nei differenti gruppi di età. Tuttavia, dopo l'episodio di wheezing che ha portato all'arruolamento, solo i lattanti con infezione da RSV hanno avuto almeno un altro episodio di wheezing nei 6 mesi successivi.

La tabella 4 riassume la relazione tra RSV e dati clinici. Per quanto riguarda il tipo di RSV, la presenta-

Tabella 2 - Presentazione clinica dei lattanti infettati da un singolo patogeno

Caratteristiche	Età						
	<3 mesi			3-12 mesi			
	RSV (n=30)	influenza (n=3)	hCoVs (n=3)	hMPV (n=1)	bocavirus (n=1)	RSV (n=22)	<i>M. pneumoniae</i> (n=1)
Esordio, no. (%)							
Graduale	25 (83,3)	2 (66,7)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (63,6)	1 (100,0)
Acuto	5 (16,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (100,0)	1 (100,0)	8 (36,4)	0 (0,0)
TR $\geq 38^{\circ}\text{C}$, no. (%)	9 (30,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (100,0)	9 (40,9)	1 (100,0)
Sintomi gravi, no. (%)							
Tachipnea ≥ 60 atti/m	20 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	10 (45,5)	0 (0,0)
Tachicardia ≥ 180 bpm	11 (36,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (27,3)	0 (0,0)
Alitamento pinne nasali	23 (76,7)	1 (33,3)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	15 (68,2)	1 (100,0)
Espirio prolungato	30 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	22 (100,0)	1 (100,0)
Ossimetria $< 92\%$	10 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)
Disidratazione	20 (66,7)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (50,0)	0 (0,0)
Rx positiva per BCP, no. (%)	17 (56,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (100,0)	8 (36,4)	1 (100,0)

RSV, virus respiratorio sinciziale; hCoVs, coronavirus umani; hMPV, metapneumovirus umani. Nessuna differenza significativa tra ogni patogeno e nei diversi gruppi di età

Tabella 3 - Outcome dei lattanti infettati da un singolo patogeno

Caratteristiche	Età						
	<3 mesi					3-12 mesi	
	RSV (n=30)	influenza (n=3)	hCoV _s (n=3)	hMPV (n=1)	bocavirus (n=1)	RSV (n=22)	<i>M. pneumoniae</i> (n=1)
Somministrazione di farmaci, no. (%)							
Broncodilatatori	30 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	22 (100,0)	1 (100,0)
Steroidi	8 (26,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	8 (36,4)	0 (0,0)
Antibiotici	16 (53,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (31,8)	1 (100,0)
Liquidi endovenosi	20 (66,7)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (50,0)	0 (0,0)
Supplemento di ossigeno	10 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)
Fisioterapia respiratoria	3 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)
Durata del ricovero, media in giorni ± DS	5,96 (2,43)	5,0 (1,0)	5,33 (1,15)	4,0	5,0	5,47 (2,15)	6,0
Wheezing ricorrente nei seguenti 6 mesi, no. (%)							
Almeno un episodio	18 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (63,6)	0 (0,0)
Più di un episodio	3 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,6)	0 (0,0)

RSV, virus respiratorio sinciziale; hCoV_s, coronavirus umani; hMPV, metapneumovirus umani. Nessuna differenza significativa tra ogni patogeno e nei diversi gruppi di età

Tabella 4 - Relazione tra virus respiratorio sinciziale (RSV) e dati clinici in bambini con infezione da RSV

Caratteristiche	Carica virale RSV (copie/mL)	RSV A (No.=13)	RSV B (No.=39)
Temperatura rettale			
≥38°C	5,50 x 10 ⁵ ± 2,01 x 10 ⁶	3 (25,0)	11 (28,2)
<38°C	4,20 x 10 ⁵ ± 7,89 x 10 ⁵	10 (75,0)	28 (71,8)
Sintomi gravi			
Tachipnea ≥60 atti/m	3,53 x 10 ⁵ ± 8,17 x 10 ⁵	8 (61,5)	22 (56,4)
Frequenza respiratoria <60 atti/m	6,59 x 10 ⁵ ± 2,39 x 10 ⁶	5 (38,5)	17 (43,6)
Ossimetria pulsata <92%	7,06 x 10 ⁵ ± 1,42 x 10 ⁶	3 (23,1)	9 (23,1)
Ossimetria pulsata ≥92%	4,75 x 10 ⁵ ± 1,74 x 10 ⁶	10 (76,9)	30 (76,9)
Radiografia del torace			
Evidenza di polmonite	6,03 x 10 ⁵ ± 1,79 x 10 ⁶	6 (46,2)	19 (48,7)
Non evidenza di polmonite	5,40 x 10 ⁵ ± 2,10 x 10 ⁶	7 (53,8)	20 (51,3)
Somministrazione di farmaci			
Uso di antibiotici	5,49 x 10 ⁵ ± 3,10 x 10 ⁶	5 (38,5)	18 (46,2)
Non uso di antibiotici	5,10 x 10 ⁵ ± 1,49 x 10 ⁶	8 (61,5)	21 (53,8)
Uso di liquidi endovenosi	4,17 x 10 ⁵ ± 1,76 x 10 ⁶	6 (46,2)	20 (51,3)
Non uso di liquidi endovenosi	5,12 x 10 ⁵ ± 1,82 x 10 ⁵	7 (53,8)	19 (48,7)
Durata dell'ospedalizzazione			
<4 giorni	6,77 x 10 ⁵ ± 2,40 x 10 ⁶	6 (46,2)	19 (48,7)
≥4 giorni	4,27 x 10 ⁵ ± 9,98 x 10 ⁵	7 (53,8)	20 (51,3)
Wheezing ricorrente nei 6 mesi seguenti			
Almeno un episodio di wheezing	8,27 x 10 ⁵ ± 2,10 x 10 ^{6*}	8 (61,5)	24 (61,5)
Non wheezing	9,88 x 10 ⁵ ± 2,41 x 10 ³	5 (38,5)	15 (38,5)

Percentuali in parentesi. RSV, virus respiratorio sinciziale. **p*<0,05 vs non wheezing

zione clinica e l'outcome erano simili. Al contrario, malgrado la carica virale non avesse importanza nel determinare la gravità della malattia, le copie/mL di RSV erano significativamente più alte nei bambini con wheezing ricorrente che in quelli che non presentavano questa tendenza a ricorrere.

Discussione

Questo studio indica che l'RSV rappresenta il principale patogeno associato con il primo episodio di wheezing in bambini di età inferiore ad un anno ricoverati per questa manifestazione clinica e che i patogeni respiratori per i quali era stato recentemente suggerito un ruolo significativo a riguardo (10, 11, 14-30) hanno solo un'importanza marginale in questo periodo di vita. Nel nostro studio più del 60% di tutti i lattanti ospedalizzati per il loro primo episodio di wheezing erano infettati da RSV mentre nessuno degli altri patogeni è stato trovato con una prevalenza più alta del 6%. La rilevanza assoluta di RSV è particolarmente evidente nel gruppo di lattanti di età compresa tra 3 e 12 mesi in cui RSV è stato trovato in 22 su 23 bambini (95,7%) infettati da un singolo patogeno. In ogni modo, anche nei primi tre mesi di vita l'associazione tra wheezing e infezioni respiratorie causate da patogeni diversi da RSV non è comune, in quanto nei 38 bambini in cui è stato rilevato un singolo patogeno solo 8 casi (21,1%) erano associati con patogeni diversi da RSV.

La grande importanza dell'RSV nel primo episodio di wheezing dei lattanti è anche evidente nei casi di coinfezione in quanto tra i 15 casi in cui è stato rilevato più di un patogeno, in 11 (73,3%) c'era evidenza di infezione da RSV.

Questo studio è stato condotto durante il periodo tardo autunnale e invernale, nei mesi in cui l'RSV e i virus influenzali sono spesso associati ad epidemie (22, 23, 37). Questo potrebbe rappresentare un limite in quanto è stato dimostrato che alcuni altri patogeni respiratori, tra cui virus recentemente identificati e batteri atipici (14-30), possono essere isolati dai bambini per tutto l'anno. È possibile che, se lo studio avesse valutato un periodo più lungo, la proporzione degli episodi di wheezing associata con i differenti patogeni infettivi sarebbe potuta variare lievemente. Comunque dato che la maggior parte dei casi di wheezing nel primo anno di vita si verifica durante i periodi tardo autunnale e invernale (1-5), è probabile che queste possibili differenze non siano tali da modificare in modo rilevante il significato finale dei nostri dati.

La nostra conoscenza sulla reale importanza dei diversi patogeni respiratori come causa di wheezing nel primo anno di vita è relativamente scarsa dato che la maggior parte degli studi finora pubblicati sul wheezing infettivo dei bambini riguardano un singolo patogeno e/o non prendono in considerazione i soggetti nel primo anno di vita come un gruppo separato. Inoltre, nella maggior parte degli articoli pubblicati, non è specificato se l'episodio di wheezing incluso nello studio era il primo. Infine, in alcuni casi, la malattia per cui il bambino viene arruolato non è definita in modo preciso in quanto tutti i bambini con un'infezione delle vie aeree inferiori sono considerati assieme. Ad ogni modo, i soli pochi studi che paragonano i differenti agenti infettivi e la loro associazione con il wheezing, malgrado non includano batteri atipici, riportano risultati che sono completamente in linea con quelli della nostra

indagine per quanto riguarda il ruolo principale di RSV nel causare wheezing nella più tenera età (12, 15, 18, 19).

La rilevanza clinica degli episodi di wheezing sembra indipendente dall'agente infettivo associato con questa condizione clinica. Sebbene il numero di bambini con infezione causata da un patogeno diverso da RSV fosse limitato, nel nostro studio tutti i dati riguardanti l'esordio, la gravità della malattia, la somministrazione di farmaci e la durata del ricovero erano equamente rappresentati indipendentemente dall'eziologia della malattia. Queste conclusioni suggeriscono che tutti i patogeni respiratori possono causare wheezing e che gli stessi determinano nei bambini ricoverati malattia con analoga presentazione clinica. Tuttavia questo non significa che l'impatto clinico dei patogeni studiati fosse simile, perché è possibile che i patogeni respiratori diversi dall'RSV siano più frequenti, sebbene meno importanti, nei pazienti ambulatoriali che non hanno richiesto l'ospedalizzazione.

La tendenza a ricorrere è stata dimostrata solo in pazienti infettati da RSV. Il fatto che l'RSV rimanga il più importante patogeno associato con il primo episodio di wheezing durante il primo anno di vita e che solo soggetti infettati da questo virus siano a rischio di sviluppare una iperreattività delle vie respiratorie a lungo termine, sembra confermare i dati che suggeriscono che l'RSV è capace di indurre alterazioni della funzione polmonare età-correlate (6-9, 13, 31-33). In particolare gli studi sui topi hanno dimostrato che quanto più precoce è la prima infezione da RSV tanto più alta è la probabilità di un'alterazione cronica della funzione polmonare e la possibilità che una nuova infezione in età

successive possa essere seguita da wheezing grave (31, 38). Un'infezione precoce sembra indurre una risposta indirizzata in senso Th2 che, in caso di reinfezione, causa una malattia più grave, come dimostrano l'aumento delle resistenze polmonari, l'ipersecrezione mucosa, l'eosinofilia, e gli elevati livelli di citochine Th2 (39-41). I nostri dati suggeriscono che nell'uomo il periodo durante il quale l'infezione da RSV può condizionare un rischio maggiore di ulteriori episodi di wheezing è prolungato almeno fino alla fine del primo anno di vita. Nella nostra popolazione di studio, la proporzione di bambini infettati da RSV che avevano un nuovo episodio di wheezing nei sei mesi seguenti il primo è praticamente la stessa sia nei bambini sotto i 3 mesi di età che in quelli più grandi. Al contrario, nessuno dei casi in cui il primo episodio di wheezing era associato con un agente infettivo diverso da RSV era seguito da ulteriori ricorrenze di wheezing. Questa ricerca dimostra inoltre per la prima volta che, nei bambini ospedalizzati per il loro primo episodio di wheezing, la carica virale di RSV predice la tendenza a ricorrere ma non la gravità della malattia. Al contrario, il tipo di RSV non appare essere correlato né con la presentazione clinica né con l'outcome e la tendenza a ricorrere. Studi recenti hanno valutato il ruolo dell'ospite e di fattori virali nell'influenzare la malattia da RSV ma i loro risultati sono controversi. La relazione tra i genotipi di RSV e i dati clinici non è completamente stabilita (42-44), mentre la carica virale di RSV sembra essere correlata con la gravità della malattia in alcuni studi (45, 46) ma non in altri (42). Per meglio chiarire il ruolo della carica virale di RSV nelle malattie acute, sono necessari ulteriori studi che paragoni-

no la carica virale di RSV tra lattanti con wheezing ambulatoriali e ospedalizzati come tra pazienti pediatrici con differenti tipi di infezioni delle vie respiratorie. In ogni modo, il nostro studio è il primo che correla la carica virale di RSV con il susseguente sviluppo di wheezing ricorrente, il quale rappresenta il problema principale dell'infezione da RSV acquisita nei primi periodi di vita.

In conclusione, questo studio mostra che l'RSV rappresenta la causa principale di ospedalizzazione durante il primo episodio di wheezing nel primo anno di vita e che esso sembra essere il solo patogeno associato con un'alta frequenza di ricorrenze. L'alta carica virale di RSV appare essere strettamente correlata con questa tendenza a ricorrere. Queste conclusioni suggeriscono che per ridurre il rischio di episodi successivi di wheezing, ogni sforzo deve essere fatto per prevenire l'infezione da RSV e contenere la replicazione di RSV nel primo anno di vita.

Bibliografia

1. Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368: 312-21.
2. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-93.
3. Ramsey CD, Gold DR, Litonjua AA, Sredl DL, Ryan L, Celedón JC. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 150-6.
4. Latzin P, Frey U, Roiha HL, et al. Prospectively assessed incidence, severity, and determinants of respiratory symptoms in the first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 41-50.
5. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF Jr, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 108-19.
6. Stein RT, Sherill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5.
7. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-75.
8. Kotaniemi-Syrjanen A, Laatikainen A, Waris M, Reijonen TM, Vainionpää R, Korppi M. Respiratory syncytial virus infection in children hospitalized for wheezing: virus-specific studies from infancy to preschool children. *Acta Paediatr* 2005; 94: 159-65.
9. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151: 34-42.
10. Esposito S, Blasi F, Arosio C, et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infection in children with wheezing. *Eur Resp J* 2000; 16: 1142-6.
11. Esposito S, Principi N. Asthma in children: are Chlamydia or Mycoplasma involved? *Paediatric Drugs* 2001; 3: 159-68.
12. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 239-47.
13. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 668-74.
14. Papadopoulos NG, Kalobatsou A. Respiratory viruses in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 91-95.
15. Khetsuriani N, Kazzerooni NN, Erdman DD, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 314-21.
16. Principi N, Esposito S. Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 334-44.
17. Esposito S, Droghetti R, Bosis S, Claut L, Marchisio P, Principi N. Cytokine secretion in children with acute Mycoplasma pneumoniae infection and wheeze. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 122-7.
18. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1285-9.
19. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory

- syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1095-101.
20. Principi N, Esposito S, Bosis S. Human metapneumovirus in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 1788-90.
 21. Esposito S, Bosis S, Faelli N, et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy in children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 438-44.
 22. Esposito S, Gasparini R, Bosis S, et al. Clinical and socioeconomic impact of influenza and respiratory syncytial virus (RSV) infection on healthy children and their households. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 933-6.
 23. Bosis S, Esposito S, Niesters HGM, Crovari P, Osterhaus ADME, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005; 75: 101-4.
 24. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 571-7.
 25. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 283-8.
 26. Esposito S, Bosis S, Niesters HGM, et al. Impact of human coronavirus infections in otherwise healthy children who attended an Emergency Department. *J Med Virol* 2006; 78: 1609-15.
 27. Bosis S, Esposito S, Niesters HGM, et al. Coronavirus HKU1 in an Italian pre-term infant with bronchiolitis. *J Clin Virol* 2007; 38: 251-3.
 28. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 458-64.
 29. Allander T, Jarhti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 904-10.
 30. Melendi GA, Laham FR, Monsalvo AC, et al. Cytokine profiles in the respiratory tract during primary infection with human metapneumovirus, respiratory syncytial virus, or influenza virus in infants. *Pediatrics* 2007; 120: e410-15.
 31. Dakhama A, Park JW, Taube C, et al. The enhancement or prevention of airway hyperresponsiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is critically dependent on the age at first infection and IL-13 production. *J Immunol* 2005; 175: 1876-83.
 32. You D, Becnel D, Wang K, Ripple M, Daly M, Cormier SA. Exposure of neonates to respiratory syncytial virus is critical in determining subsequent airway response in adults. *Respir Res* 2006; 7:107.
 33. Mohtasham L, Auais A, Piedimonte G. Nerve growth factor mediates steroid-resistant inflammation in respiratory syncytial infection. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 496-504.
 34. Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th Ed. Philadelphia, PY: W.B. Saunders Company, 1998.
 35. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacteria infections in children 2 to 5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1345-52.
 36. Wang SP. Serology for Chlamydia pneumoniae (TWAR). In: Allegra L, Blasi F (ed.): *Chlamydia pneumoniae. The Lung and the Heart*. Milano: Springer; 1999: 16-23.
 37. Gasparini R, Durando P, Ansaldi F, et al. Influenza and respiratory syncytial virus in infants and children: relationship with attendance at a paediatric emergency unit and characteristics of the circulating strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; July 4 Epub.
 38. Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T-cell mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med* 2002; 196: 1381-6.
 39. Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, Gaggero AA, Diaz PV. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics* 2006; 117: e878-86.
 40. Monick MM, Powers LS, Hassan I, et al. Respiratory syncytial virus synergizes with Th2 cytokines to induce optimal levels of TARC/CCL17. *J Immunol* 2007; 179: 1648-58.
 41. Lee FE, Walsh EE, Falsey AR, et al. Human infant respiratory syncytial virus (RSV)-specific type 1 and 2 cytokine responses ex vivo during primary RSV infection. *J Infect Dis* 2007; 195: 1779-88.
 42. DeVincenzo JP. Natural infection of infants with respiratory syncytial virus subgroups A and B: a study of frequency, disease severity, and viral load. *Pediatr Res* 2004; 56: 914-7.
 43. Somech R, Tal G, Gilad E, Mandelberg A, Tal A, Dalal I. Epidemiologic, socioeconomic, and clinical factors associated with severity of respiratory syncytial virus infection in previously healthy infants. *Clin Pediatr* 2006; 45: 621-7.
 44. Lukacs NW, Moore ML, Rudd BD, et al. Differential immune responses and pulmonary pathophysiology are induced by two different strains of respiratory syncytial virus. *Am J Pathol* 2006; 169: 977-86.
 45. Buckingham SC, Bush AJ, DeVincenzo JP. Nasal quantity of respiratory syncytial virus correlates with disease severity in hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 113-7.
 46. DeVincenzo JP, El Saleeby CM, Bush AJ. Respiratory syncytial virus load predicts disease severity in previously healthy infants. *J Infect Dis* 2005; 191:1861-68.

Ipertensione arteriosa nel bambino: un problema emergente che il pediatra non deve trascurare

M. Giussani¹, V. Sala², V. Tono², V. Barbieri², S. Mastriani², S. Genovesi²

¹ FIMP Milano, Dipartimento Formazione Permanente

² Clinica Nefrologica dell'Università degli Studi di Milano Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza

In età adulta l'ipertensione arteriosa è una patologia ad alta prevalenza, associata ad elevata morbilità e mortalità cardiovascolare; si stima che più del 50% degli individui sviluppino tale patologia nel corso della loro vita (1). Molti dei fattori che contribuiscono allo sviluppo ed al mantenimento di ipertensione arteriosa in età adulta sono già presenti ed attivi in età pediatrica; l'eccesso di peso è tra questi fattori uno dei più importanti.

In passato l'ipertensione arteriosa nel bambino era considerata un'eventualità rara e quasi sempre secondaria ad un'altra patologia, specialmente di tipo nefrologico. Questo spiega perché la pressione arteriosa non venisse quasi mai misurata di routine nelle visite pediatriche di controllo. Più recentemente diverse ricerche (2-4) hanno dimostrato che l'ipertensione arteriosa è, invece, abbastanza diffusa nella popolazione pediatrica, è stato inoltre evidenziato che le forme essenziali sono la grande maggioranza rispetto alle ipertensioni secondarie anche nel bambino (5). Elevati valori pressori vengono riscontrati anche in una piccola percentuale di bambini normopeso, mentre l'ipertensione primaria viene diagnosticata più frequentemente nei soggetti in eccesso di peso, questo tipo di ipertensione potrebbe essere definita "iper-

tensione secondaria dovuta all'obesità" (6).

Il nostro gruppo ha condotto uno studio sulla pressione arteriosa in 8300 bambini che frequentavano le scuole elementari nella città di Monza e in altri centri della Brianza, rilevando una prevalenza di ipertensione di circa il 4% nella popolazione generale. Anche nella nostra esperienza le forme di ipertensione secondaria sono risultate estremamente rare. Confermando il dato della letteratura la prevalenza di ipertensione distribuita nelle diverse classi ponderali risultava del 1.9% nei soggetti normopeso, del 6% tra i bambini in sovrappeso e del 24% tra gli obesi (7). Veniva inoltre dimostrato che i bambini in eccesso di peso avevano dei valori pressori superiori a quelli dei loro coetanei di peso normale anche quando non superavano il cut-off che definisce l'ipertensione. Inoltre l'aumento della circonferenza della vita si associava a valori più alti di pressione in tutte le classi ponderali (7). A conferma di tale ipotesi i dati in letteratura mostrano che la misura della circonferenza della vita si associa all'eccesso di tessuto adiposo viscerale che è strettamente connesso, maggiormente del tessuto adiposo sottocutaneo, alla malattia cardiovascolare quindi allo sviluppo di ipertensione arteriosa e dislipidemia (8). I nostri

dati di prevalenza di ipertensione in età pediatrica sono in accordo con quelli estrapolati da un recente studio condotto negli Stati Uniti, che descriveva come, in una popolazione pediatrica, i valori di pressione arteriosa siano aumentati nel corso degli anni, e come questa considerazione sia in parte da attribuire all'aumento esponenziale della prevalenza del sovrappeso in età pediatrica (9).

La rilevazione della pressione arteriosa nel bambino assume una notevole importanza clinica e prognostica, poiché è dimostrato il fenomeno del "tracking" dei valori di pressione arteriosa dall'età infantile a quella adulta (10). Il fenomeno del "tracking" viene definito come la tendenza che ogni individuo mostra di rimanere sul medesimo percentile di valori pressori passando dall'età infantile all'adolescenza, ed infine all'età adulta. Un bambino con elevati valori pressori ha un'elevata probabilità di diventare un adulto iperteso; si deduce quindi l'importanza di identificare precocemente l'ipertensione anche nel bambino (11).

Anche nel bambino l'ipertensione arteriosa di norma non si associa ad alcun sintomo che la possa far sospettare con l'eccezione della eventualità estrema di una crisi ipertensiva, situazione molto rara ed associata solo a gravi ipertensioni secondarie. Pertanto l'unico modo per evi-

denziare una condizione di pressione elevata è quello di misurare la pressione stessa.

Sulla base di queste considerazioni e in relazione all'aumento della gravità e della prevalenza dell'eccesso di peso nelle giovani generazioni, riteniamo utile soffermarci sulle modalità di una corretta rilevazione ed interpretazione dei valori di pressione arteriosa nel bambino.

Tecnica di rilevazione della pressione arteriosa

Per valutare correttamente la pressione arteriosa nel bambino si devono standardizzare le condizioni di misurazione, le dimensioni del bracciale e i valori di riferimento.

Si deve innanzitutto fare sedere il bambino tranquillo, appoggiato a uno schienale, con il braccio appoggiato ad un supporto rigido. Il bambino deve essere il più possibile calmo e rilassato, l'arto in cui si rileva la pressione deve essere posto allo stesso livello del cuore. Si devono utilizzare bracciali adatti alla grandezza del braccio del paziente, in quanto i bracciali troppo piccoli sovrastimano la misura della pressione, mentre l'uso di una cuffia troppo grande tende a fornire valori più bassi di quelli reali. L'altezza della camera d'aria, cioè della parte del bracciale che si gonfia, dovrebbe essere pari al 40% della circonferenza del braccio del bambino, misurata nel punto medio della distanza acromion-olecrano. Un modo pratico per stimare l'adeguatezza di questa misura consiste nell'appoggiare la parte corta della camera d'aria del bracciale al braccio del bambino nel suo punto medio e valutare che ne circondi poco meno della metà. La lunghezza della camera d'aria deve coprire l'80-100% della circonferenza

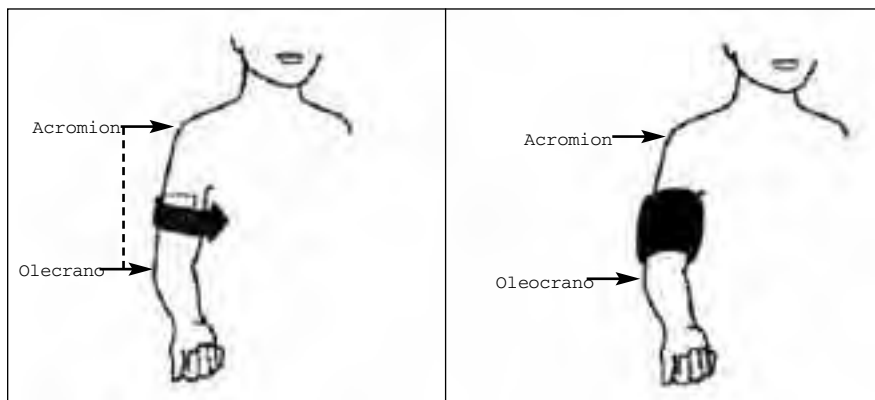


Fig. 4 - L'altezza della camera d'aria deve corrispondere approssimativamente al 40% della circonferenza del braccio rilevata nel suo punto medio tra acromion e olecrano. La lunghezza della camera d'aria deve coprire l'80-100% della circonferenza del braccio

del braccio. Il fonendoscopio deve essere posizionato a livello dell'arteria brachiale, prossimalmente e medialmente alla fossa cubitale, distalmente al margine inferiore della cuffia. La cuffia deve essere gonfiata fino a circa 20 mmHg oltre la scomparsa del polso radiale e sgonfiata alla velocità di 2-3 mmHg al secondo auscultando l'arteria brachiale. La pressione arteriosa sistolica è rappresentata dal I tono di Korotkoff (comparsa del battito), la diastolica è rappresentata dalla scomparsa del battito (V tono di Korotkoff). La misurazione dovrebbe essere effettuata almeno tre volte in ogni visita, e si dovrebbe considerare come valore effettivo la media aritmetica dei valori (12).

Interpretazione dei valori

Nell'adulto l'ipertensione arteriosa è un concetto "epidemiologico", cioè si considerano elevati quei valori di pressione arteriosa che aumentano la possibilità che si verifichi un evento cardiovascolare. Nel bambino, per ovvi motivi, non è possibile utilizzare criteri di questo tipo. Pertanto per questa età l'ipertensione potremmo definirla come un concetto "statistico", cioè quei valori di pressione arteriosa che si collocano nella fascia superiore rispetto all'età, al sesso e alla statura. La tabella 1 riassume la classificazione dei valori di pressione arteriosa nel bambino.

Definire quindi come cut off per l'ipertensione il 95° percentile risulta

Tabella 1

Normotensione	PA sistolica e/o diastolica <90° percentile
Pre-ipertensione	PA sistolica e/o diastolica tra il 90° e il 95° percentile
Ipertensione	PA sistolica e/o diastolica ≥95° percentile
Ipertensione grave	PA sistolica e/o diastolica ≥99° percentile
Ipertensione da camice bianco	Casuale PA sistolica e/o diastolica >95° percentile

Tabella 2 - Per conoscere i valori di pressione arteriosa corrispondenti al 90° e al 95° percentile, per ciascun sesso, occorre incrociare la riga dell'età con la colonna del percentile dell'altezza

Anni		Maschi percentili altezza							Femmine percentili altezza						
		5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°
1	90°	94/50	95/51	97/52	98/53	100/54	102/54	102/55	97/53	98/53	99/53	100/54	102/55	103/56	104/56
	95°	98/55	99/55	101/56	102/57	104/58	106/59	106/59	101/57	102/57	103/57	104/58	105/59	107/60	102/60
2	90°	98/55	99/55	101/56	102/57	104/58	106/59	106/59	99/57	99/57	100/58	102/58	103/59	104/60	105/64
	95°	101/59	102/59	104/60	106/61	108/62	109/63	110/63	102/61	103/61	104/62	105/62	107/63	108/64	109/65
3	90°	100/59	101/59	103/61	105/61	107/62	108/63	109/63	100/61	100/61	102/61	103/62	104/63	195/63	106/64
	95°	104/63	105/63	107/64	109/65	111/66	112/67	113/67	104/65	104/65	105/65	107/66	108/67	109/67	110/64
4	90°	102/62	103/63	105/63	107/64	109/65	110/66	111/66	101/63	102/63	103/64	104/65	106/65	107/66	108/65
	95°	106/66	107/67	109/67	111/68	113/69	114/70	115/71	105/67	106/67	107/68	108/69	109/69	111/70	110/67
5	90°	104/65	105/65	106/66	108/67	110/68	112/69	112/69	103/65	103/66	104/66	106/67	107/68	108/68	109/69
	95°	108/69	109/70	110/70	112/71	114/72	115/73	116/74	107/69	107/70	108/70	110/71	111/72	112/72	113/67
6	90°	105/67	106/68	108/69	110/70	111/70	113/71	114/72	104/67	105/67	106/68	107/69	109/69	110/70	111/71
	95°	109/72	110/72	112/73	114/74	115/75	117/76	117/76	108/71	109/71	110/72	111/73	112/73	114/74	114/75
7	90°	106/69	107/70	109/71	111/72	113/72	114/73	115/74	106/69	107/69	108/69	109/70	110/71	112/72	112/72
	95°	110/74	111/74	113/75	115/76	116/77	118/78	119/78	110/73	110/73	112/73	113/74	114/75	115/76	116/76
8	90°	107/71	108/71	110/72	112/73	114/74	115/75	116/75	108/70	109/70	110/71	111/71	112/72	113/73	114/74
	95°	111/75	112/76	114/76	116/77	118/78	119/79	120/80	112/74	112/74	113/75	115/75	116/76	117/77	118/78
9	90°	109/72	110/73	112/73	113/74	115/75	117/76	117/77	110/71	110/72	112/72	113/73	114/74	115/74	116/75
	95°	113/77	114/77	116/78	117/79	119/80	121/80	121/81	114/75	114/76	115/76	117/77	118/78	119/78	120/79
10	90°	110/73	112/74	113/74	115/75	117/76	118/77	119/78	112/73	112/73	114/73	115/74	116/75	117/76	118/76
	95°	114/77	115/78	117/79	119/80	121/80	122/81	123/82	116/77	116/77	117/77	119/78	120/79	121/80	122/80
11	90°	112/74	113/74	115/75	115/75	119/77	120/78	121/78	114/74	114/74	116/75	117/75	118/76	119/77	120/77
	95°	116/78	117/79	119/79	121/80	123/81	124/82	125/83	118/73	118/78	119/79	121/79	122/80	123/81	124/81
12	90°	115/75	116/75	117/76	119/77	120/78	123/78	123/79	116/75	116/75	118/76	119/76	120/77	121/78	122/78
	95°	119/79	120/79	121/80	123/81	125/82	126/83	127/83	120/79	120/79	121/80	123/80	124/81	125/82	126/82
13	90°	117/75	118/76	120/76	122/77	124/78	125/79	126/80	118/76	118/76	119/77	121/78	122/78	123/79	124/80
	95°	121/79	122/80	124/81	126/82	128/83	129/83	130/84	121/80	122/80	123/81	125/82	126/82	127/83	128/84
14	90°	120/76	121/76	123/77	125/78	126/79	128/80	128/80	119/77	120/77	121/78	122/79	124/79	125/80	126/81
	95°	124/80	125/81	127/81	128/82	130/83	132/84	132/85	123/81	124/81	125/82	126/83	128/83	129/84	130/85
15	90°	123/77	124/77	125/78	127/79	129/80	131/81	133/81	121/78	121/78	122/79	124/79	125/80	126/81	127/82
	95°	127/81	128/82	129/83	131/83	133/84	134/85	135/86	124/82	125/82	126/83	128/83	129/84	130/85	131/86
16	90°	125/79	126/79	128/80	130/81	132/82	133/82	134/83	122/79	122/79	123/79	125/80	126/81	127/82	128/82
	95°	129/83	130/83	132/84	134/85	136/86	137/87	138/87	125/83	126/83	127/83	128/84	130/85	131/86	132/86
17	90°	128/81	129/81	131/82	133/83	134/84	136/85	136/85	122/79	123/79	124/79	125/80	126/81	128/82	128/82
	95°	132/85	133/85	135/86	136/87	138/88	140/89	140/89	126/83	126/83	127/83	129/84	130/85	131/86	132/86

come una scelta, almeno in parte, arbitraria. Recentemente il nostro

gruppo ha dimostrato che anche nei soggetti con valori di pressione arte-

riosa superiori al 90° percentile sono presenti delle anomalie dell'assetto

del sistema nervoso autonomo (13). Ulteriori ricerche potrebbero suggerire di abbassare il valore soglia che definisce l'ipertensione in età pediatrica.

Attualmente le tabelle più affidabili e complete a cui fare riferimento per valutare la pressione arteriosa nel bambino sono quelle elaborate del Task Force Report on High Blood Pressure in Children 2004, che riportano i valori limite di pressione arteriosa in base al sesso, l'età e al percentile dell'altezza (9). Poiché queste tavole fanno riferimento a una popolazione statunitense per omogeneità sarebbe consigliabile utilizzare i percentili di altezza di quella popolazione, quindi le curve di crescita del CDC (Center of Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, USA); tuttavia, almeno per una prima analisi, non si dovrebbero indurre eccessivi errori anche con le curve abitualmente utilizzate dai pediatri italiani.

L'effetto camice bianco

In alcune persone adulte la rilevazione della pressione arteriosa da parte del medico può causare un aumento dei valori pressori dovuto ad una reazione emotiva ("effetto camice bianco"). È esperienza comune che il camice bianco intimorisca non solo gli adulti ma anche i bambini, che lo associano immediatamente a cure, iniezioni, dolore. Per questo la diagnosi di ipertensione richiede numerose misurazioni effettuate nel corso di diverse visite mediche; ripetendo più volte la misurazione, in questo modo l'eventuale reazione emotiva tende ad attenuarsi o a scomparire.

Sulla base di queste considerazioni appare chiaro che il Pediatra di Fa-

miglia è in medico che più facilmente può ottenere delle rilevazioni della pressione attendibili nel bambino che da tempo conosce e con il quale ha un rapporto di reciproca fiducia. Inoltre egli ha occasione di visitare il bambino in stato di buona salute durante i controlli di crescita, che sono l'occasione più opportuna per la rilevazione della pressione arteriosa essendo associati ad altre rilevazioni antropometriche.

Monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore e automonitoraggio domiciliare

Al contrario che nell'adulto, nel bambino non esistono sicuri valori di riferimento per il monitoraggio delle 24 ore della pressione arteriosa. Solo un lavoro (14) ha proposto una tabella di valori ottenuti su un campione troppo ristretto per essere considerato un riferimento di normalità. Inoltre alcune esperienze suggeriscono che spesso i bambini tollerano male questa metodica (15) dimostrando valori di pressioni superiori a quelli rilevati con misurazioni ambulatoriali. Pertanto il monitoraggio delle 24 ore della pressione arteriosa non è considerata una metodica diagnostica nel bambino e, attualmente, la diagnosi di ipertensione può essere posta solo con ripetute misurazioni ambulatoriali. Tuttavia questa metodica può fornire delle utili indicazioni se valutata in modo critico da personale esperto, soprattutto per confermare l'efficacia di un intervento dove ciascun bambino è controllo di sé stesso.

Nell'adulto sta prendendo sempre più importanza l'automonitoraggio domiciliare della pressione arteriosa sia per la diagnosi che per il controllo del trattamento. In età pediatrica sono in corso degli studi che non

hanno avuto ancora una validazione definitiva.

Iter diagnostico per escludere forme secondarie di ipertensione arteriosa e per la valutazione dell'eventuale danno d'organo

Anche se l'iter diagnostico per una diagnosi eziologica precisa di una forma secondaria di ipertensione arteriosa può essere, in alcuni casi, complesso e di pertinenza di centri specialistici, il pediatra può escludere con sufficiente sicurezza la presenza di una ipertensione secondaria tramite l'anamnesi, l'esame obiettivo e pochi esami mirati.

Il riscontro di una ipertensione arteriosa secondaria è raro e ancora più raro in un bambino con una storia precedente priva di importanti patologie, inoltre nel caso di forme secondarie i valori di pressione sono di solito molto elevati, superiori al 99° percentile.

Le cause di ipertensione secondaria sono riassunte nella tabella 3.

Un esame delle urine e un dosaggio delle creatininemia nella norma escludono una nefropatia, che rappresenta fino al 70% delle forme secondarie, mentre una normalità degli elettroliti sta contro tutte quelle condizioni caratterizzate da una ritenzione di sodio, che raccolgono una ampia parte delle rimanenti ipertensioni secondarie. La presenza dei polsi periferici, in particolare di quelli femorali, tende ad escludere una coartazione aortica, nel dubbio può essere richiesta una ecocardiografia che comunque rientra tra gli esami utili per valutare l'eventuale danno d'organo indotto dall'ipertensione stessa. Molto rare in pediatria le ipertensioni nefrovascolari che si dovrebbero sospettare solo nella tarda adolescenza e nei giovani adulti,

Tabella 3

- Nefropatie acute e croniche
- Ipertensione nefrovascolare
- Coartazione aortica
- Neoplasie: feocromocitoma, tumore di Wilms
- Endocrinopatie: iperaldosteronismo primitivo, m. di Cushing, ipertiroidismo

in ogni caso un valore di potassiemia non inferiore alla norma depone per l'assenza di questa patologia. Le condizioni che si associano ad aumentata liberazione di catacolamine sono rare nell'infanzia e si associano ad un corteo sintomatologico preciso. Infine l'ipertiroidismo può essere sospettato se si associa ad altri sintomi e facilmente escluso dal dosaggio degli ormoni tiroidei.

La valutazione del danno di organo è fondamentale nell'adulto dove un misconosciuto regime pressorio elevato può essere presente da parecchio tempo. Nel bambino questa eventualità per fortuna si verifica solo in casi rari, pertanto la necessità di valutare la presenza di un danno d'organo potrà essere valutata da caso a caso.

Una microalbuminuria potrà evidenziare un iniziale danno renale, mentre un ECG e in particolare una valutazione ecocardiografica ci potranno fornire informazioni su eventuali aumenti di spessori delle pareti dei ventricoli, del setto o della massa miocardica in toto. Difficilmente si riscontrano dei valori francamente superiori ai limiti di normalità di questi parametri ma, in alcuni bambini ipertesi, ci saranno delle misurazioni ai limiti superiori del range di normalità.

Riassumendo gli esami che il pediatra potrà richiedere per una valutazione di primo livello in un bambino nel quale abbia riscontrato e confermato in successive misurazioni la presenza di ipertensione arteriosa

sono i seguenti: creatinina, esame urine completo, sodio, potassio, fT4, TSH, microalbuminuria, ECG ed ecocardiogramma. Naturalmente in presenza di obesità sarà opportuno valutare anche altri parametri che possano condizionare un futuro rischio cardiovascolare quali il dosaggio del colesterolo totale e HDL, trigliceridi, glicemia, insulina basale, transaminasi, uricemia.

Trattamento

Solo in casi del tutto eccezionali nel trattamento dell'ipertensione primitiva del bambino può essere ipotizzata una terapia farmacologica, nella quasi totalità dei casi il trattamento è basato su cambiamenti dello stile di vita e di alimentazione.

A tal fine è necessario un coinvolgimento attivo dei genitori e di tutta la famiglia.

È importante che i bambini vengano trattati, anche quando l'aumento della pressione supera solo di poco i valori limite, perché è noto che lo stato di ipertensione tende a mantenersi fino all'età adulta, pertanto vi è un lunghissimo periodo di tempo durante il quale si può instaurare un danno cardiovascolare.

Il trattamento dell'ipertensione si fonda sulla prescrizione di diete normocaloriche con riduzione dell'apporto di sodio e aumento della attività fisica. Queste prescrizioni coincidono con quelle per un corretto stile di vita e di alimentazione e an-

drebbero adottate da tutti indipendentemente dal livello pressorio e dalla fascia di età, pertanto, non solo sono prive di effetti indesiderati, ma possono essere consigliate in assoluta tranquillità a tutta la famiglia. Il paradosso consiste nel fatto che il bambino iperteso in trattamento percepisce come anormale quanto gli viene proposto, se confrontato con gli stili di vita e di alimentazione scorretti adottati dalla maggior parte degli altri bambini e dalle loro famiglie.

Trattamento dietetico

Nel bambino in eccesso ponderale il primo obiettivo è quello di ridurre o quanto meno di non aumentare il peso corporeo. Questo obiettivo solitamente viene raggiunto tramite diete normocaloriche, solo a ragazzi più grandi e obesi possono essere proposte delle diete leggermente ipocaloriche. Tutti gli interventi dietetici debbono tener conto delle necessità di organismi in fase di crescita. Le diete dovrebbero essere preparate basandosi sulle indicazioni dell'anamnesi alimentare in modo da venire incontro, nei limiti del possibile, alle specifiche esigenze del bambino e favorirne la compliance. In età infantile un intervento mirato al miglioramento degli stili di alimentazione può essere più facilmente coronato da un successo rispetto all'adulto, in quanto le abitudini dei bambini non sono ancora definitivamente consolidate e sono più facilmente soggette a modifiche. Tuttavia a questo scopo è essenziale l'appoggio della famiglia. Il mancato appoggio della famiglia determina in genere un cattivo esito del trattamento.

Le modificazioni della dieta per una sana alimentazione sono le seguenti:

- normalizzazione/riduzione calorica se è presente eccesso di peso;
- dieta bilanciata, sia dal punto di vista dei nutrienti che della distribuzione nell'arco della giornata;
- consumo regolare di frutta e verdura;
- riduzione dell'assunzione di alimenti ad alto indice glicemico;
- riduzione del contenuto di sodio (1.2 g/die tra 4-8 aa, 1.5 g/die > 8 aa).

La suddivisione calorica raccomandata è:

- 25-30% dell'energia totale da origine lipidica, facendo attenzione al contenuto di grassi saturi (max 10% dell'energia totale giornaliera);
- 55-60% dai carboidrati, limitando il più possibile gli zuccheri semplici a favore dei carboidrati complessi;
- 15-20% dalle proteine.

Si considera ottimale, in genere, un introito giornaliero di colesterolo inferiore a 250 mg, obiettivo facilmente compatibile con le abitudini alimentari delle famiglie italiane.

La quantità di fibra giornaliera raccomandata dovrebbe essere calcolata in grammi aggiungendo all'età del bambino un valore compreso tra 5 e 10. Al contrario del precedente questo obiettivo non risulta agevolmente raggiungibile, stante la difficoltà di molti bambini ad assumere frutta e verdura.

La distribuzione dei pasti deve essere così ripartita: tre pasti principali (colazione, pranzo e cena, sottolineando l'importanza della prima colazione che viene spesso trascurata) e due spuntini (uno a metà mattina e uno a metà pomeriggio).

E' bene inoltre fare attenzione ai cibi scelti e preferire degli spuntini a base di frutta o yogurt, non fare digiuni troppo prolungati nel tempo ed eliminare le bevande zuccherate sostituendole con l'acqua.

La dieta iposodica

La riduzione del sodio nella dieta è uno dei fattori principali nel trattamento non farmacologico dell'ipertensione e la sua efficacia è confermata da dati scientifici: studi clinici hanno concluso che una restrizione moderata dell'intake di sodio riduce la pressione arteriosa in soggetti sodiosensibili, che secondo alcune stime sarebbero circa il 50-60% dei soggetti ipertesi (16). La prima meta-analisi sulla riduzione dell'introito di sale nei bambini è stata pubblicata nel 2006 da Feng J. He et al (17) e ha dimostrato che una modesta riduzione dei livelli di sale introdotto con la dieta determina un'immediata riduzione dei valori di pressione arteriosa e che, se la quantità di sale introdotto viene mantenuta ridotta nel tempo, si può avere una diminuzione dei livelli di pressione arteriosa che tendono ad aumentare fisiologicamente con l'età. Secondo i dati dell'Istituto Nazionale della Nutrizione, il consumo medio giornaliero di sodio di un italiano adulto è di 3,5 g che corrisponde a circa 10 g di sale da cucina. Questo dato si riscontra anche in altre nazioni dell'Europa Meridionale, mentre nel Nord Europa i livelli di assunzione sono maggiori. Il sodio discrezionale è quello contenuto nel sale da cucina e rappresenta in media il 36% dell'assunzione totale di sodio; il sodio non discrezionale è invece quello contenuto negli alimenti, presente naturalmente (10% dell'assunzione totale di sodio) o aggiunto artigianalmente o industrialmente (54% dell'assunzione totale di sodio).

Da questi dati si può comprendere quanto sia importante privilegiare il consumo di alimenti freschi riducendo il più possibile il consumo di alimenti conservati ed eccessiva-

mente ricchi di sale (formaggi, insaccati) al fine di avere un'introito giornaliero di sodio non discrezionale inferiore a 500-700 mg considerando solo quello contenuto naturalmente negli alimenti. Purtroppo negli ultimi decenni si è molto incrementato il consumo di alimenti pronti, cibi precotti, cibo dei fast-food e snack che risultano non solo ricchi di sale, ma anche di zuccheri e grassi. Questo spiega perché l'introito di sale nella dieta sia molto aumentato già durante l'infanzia e l'adolescenza, pertanto ai fini di una dieta con un corretto contenuto di sodio è necessario limitare il ricorso a questi cibi.

Per tenere sotto controllo l'uso del sodio discrezionale un consiglio pratico può essere quello di cucinare senza sale aggiunto e concedere una quantità di sale pari a un cucchiaino raso di sale da consumare nel corso della giornata.

Esercizio fisico

Diversi studi dimostrano la maggior efficacia del trattamento dietetico nel caso in cui sia accompagnato da un incremento dell'attività fisica; inoltre l'esercizio fisico regolare apporta notevoli benefici all'individuo in sovrappeso, come una maggior sensibilità all'insulina (18).

In linea generale i bambini passano molte ore del giorno in attività sedentarie: scuola, studio, videogiochi, televisione. Nel caso della televisione, non solo la sua visione eccessiva comporta una marcata inattività fisica, ma si accompagna anche alla esposizione ad un elevato numero di spot pubblicitari che spesso propagandano cibi ad alto contenuto calorico e di sale. Al contrario il tempo dedicato alla attività fisica sia libera che strutturata in forma di sport risulta sempre più limitato.

La riduzione della sedentarietà e l'incremento dell'attività motoria sono obiettivi da proporre a tutti i bambini e risultano irrinunciabili nel trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Terapia farmacologica

Mentre il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa secondaria, qualora non sia risolvibile la malattia di base, è parte integrante della terapia come avviene nell'insufficienza renale cronica; nel caso dell'ipertensione essenziale esso costituisce l'eccezione che deve essere riservata a pochi casi selezionati seguiti in ambienti specialistici.

Un trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa in età pediatrica si rende necessario nelle forme severe, in caso di mancato raggiungimento dei valori pressori adeguati con la terapia non farmacologica e nelle forme secondarie, accanto alla terapia eziologica, ed ha, come scopo principale, quello di ridurre i danni a carico dell'apparato cardiovascolare.

La terapia antipertensiva nell'età dello sviluppo pone però ancora molti problemi in quanto sono scarsamente disponibili prodotti farmaceutici con formulazioni adatte all'assunzione da parte di bambini e sono necessari frequenti modificazioni della posologia in base alla crescita e in base alla risposta per approssimazione, dato che i dosaggi sono estrapolati da quelli per adulti e non calcolati in base ai risultati di studi dose-effetto. Inoltre non esistono studi a lungo termine sugli effetti sulla crescita e lo sviluppo del bambino, mentre esistono studi sull'efficacia e sicurezza a breve termine (19).

I farmaci da considerare di prima scelta nel trattamento dei pazienti

pediatrici sono i bloccanti del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartanici), i calcioantagonisti, i beta-bloccanti ed i diuretici, da soli od in associazione (20, 21). Gli altri anti-ipertensivi usati nell'adulto, come inibitori adrenergici centrali, alfa-bloccanti e vasodilatatori sono controindicati nella maggior parte dei casi per il basso indice terapeutico e gli importanti effetti collaterali. I farmaci attualmente più usati sono gli ACE inibitori per l'efficacia antipertensiva e la bassa incidenza di effetti collaterali, oltre all'importante effetto sul danno d'organo e sulla proteinuria (22). I preparati più studiati nel bambino sono captopril ed enalapril, ma il secondo è maggiormente usato nella pratica clinica per la sua maggior maneggevolezza, data la lunga durata d'azione che permette la monosomministrazione giornaliera. I calcio-antagonisti, soprattutto i diidropiridini, sono da tempo usati nei bambini e numerosi studi supportano la loro efficacia. I beta bloccanti ed i diuretici, infine, sono meno usati per gli effetti collaterali e per la riduzione della resistenza allo sforzo e le capacità sportive in un'età in cui l'attività fisica va in ogni caso facilitata e consigliata. Infatti anche in caso di terapia farmacologica, a questa è sempre fondamentale associare un corretto stile di vita e di alimentazione.

Conclusioni

L'ipertensione arteriosa è una condizione non rara nel bambino più grande e nell'adolescente, anzi il suo riscontro è frequente nei soggetti obesi. La misurazione della pressione arteriosa deve quindi essere effettuata di routine dal pediatra in occasione delle visite di controllo. La forma essenziale, soprattutto associata

ad eccesso ponderale, è quella più frequente, mentre è un evento molto raro trovarsi di fronte a una condizione di ipertensione secondaria, in particolare in soggetti con una storia negativa per importanti patologie e in assenza di altri sintomi. Il Pediatra di Famiglia è il medico che più agevolmente può porre diagnosi di ipertensione e con pochi e relativamente semplici approfondimenti è in grado di escludere le forme secondarie. Allo stesso modo il Pediatra di Famiglia potrà gestire con successo, nella grande maggioranza dei casi, il trattamento dietetico-comportamentale delle forme primitive di ipertensione arteriosa, essendo rare le situazioni che necessitano di una terapia farmacologica.

Data la prevalenza e il previsto aumento di eccesso ponderale nelle giovani generazioni, il Pediatra di Famiglia si troverà sempre più spesso ad avere a che fare con bambini con valori elevati di pressione arteriosa. È quindi opportuno che si attrezzi sia dal punto di vista culturale che organizzativo per la diagnosi e il trattamento di questa condizione morbosa.

Bibliografia

1. Ferrario M, Sega R, Chatenoud L, et al. Time trends of major coronary risk factors in a northern Italian population (1986-1994). How remarkable are socioeconomic differences in an industrialized low CHD incidence country? *Int J Epidemiol* 2001; 30: 285-97.
2. Sinaiko AR. Hypertension in children. *N Engl J Med* 1996; 335: 1968-73.
3. Rosner B, Prineas RJ, Daniels SR, Loggie JMH. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1007-19.
4. Genovesi S, Giussani M, Pieruzzi F, Vigorita F, Arcovio C, Cavuto S, Stella A. Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: role of overweight. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 493-7.

5. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease: The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 2002; 90: 3L-7L.
6. Genovesi S, Pieruzzi F. Obesity-associated hypertension in childhood: a new epidemic problem. *Current Hypertension reviews*, 2006; 2: 000-000.
7. Genovesi S, Antolini L, Giussani M, et al. Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. *J Hypertens* 2008; 26 (8): 1563-70.
8. Klötting N, Graham TE, Berndt J, et al. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell Metab* 2007; 6 (1): 79-87.
9. Sorof JM, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem with epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40: 441-7.
10. Denton KM, Barnet AG. Postnatal growth and the tracking of blood pressure. *J Hypertens* 2008; 26 (3): 392-3.
11. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649-58.
12. "Obesità del bambino e dell'adolescente: consensus su prevenzione, diagnosi e terapia"- Istituto Scotti Bassani.
13. Genovesi S, Giussani M, Pieruzzi F, et al. Analysis of heart period and arterial pressure variability in childhood hypertension: key role of baroreflex impairment. *Hypertension* 2008; 51 (5): 1289-94.
14. Soergel, Kirschstein, Busch et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescent: A multi center trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130: 178-84.
15. Lurbe, Invitti, Torro, et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. *Journal of Hypertension* 2006; 24: 1557-64.
16. Nelson JK, Moxness KE, Jensen MD, Gestineau CF. *Dietologia. Il manuale della Mayo Clinic. Alimentazione normale e terapia dietetica per gli adulti. VII edizione.*
17. Feng JHe, Graham A. Mac Gregor. Importance of salt in determining blood pressure in children: Meta-analysis of controlled trials. *Hypertension* 2006; 48: 861-9.
18. Daniels SD, Arnett DK, Eckel RH, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention and treatment. *Circulation* 2005; 111: 1999-2012.
19. Ardissino G, et al. Criteri diagnostici e terapeutici dell'ipertensione arteriosa in età pediatrica. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2006; 23 (2): 149-62.
20. Flynn JT, Pediatric use of antihypertensive medication: much more to learn. *Current Therapeutic Research* 2001; 62 (4): 314-28.
21. Flynn JT. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J Pediatr* 2006; 149 (6): 46-54.
22. Simonetti GD, Rizzi M, et al. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in childhood. *J Hypertens* 2007; 25 (12): 2370-6.



Prevenire l'obesità nei bambini: terza parte

Il ruolo del Pediatra di Comunità

O. D'Amico¹, C. Buongiovanni², M. Sticco², A. Franzese²

¹ *Pediatra di Comunità ASL SA 1 – Distretto 3 – Nocera Inferiore;*

² *Dipartimento di Pediatria Università Federico II, Napoli*

Chi è il pediatra di Comunità? Quali sono i suoi compiti?

Gli Atti Ufficiali sono:

- il Progetto Obiettivo Materno-Infantile nazionale; e per la Regione Campania;
- gli Atti di indirizzo sulle Vaccinazioni (1996);
- le Attività socio-sanitarie rivolte al minore scolarizzato (1997);
- la Promozione e tutela della salute degli adolescenti (1999);
- le linee guida relative alla Pediatria di Comunità (2000).

La Pediatria di Comunità (delibera della Regione Campania del 29.05.2000) ha tre obiettivi generali:

1. *Promuovere e monitorare lo stato di salute della popolazione infantile*, garantendo alla popolazione pediatrica interventi individuali di *sorveglianza, educazione e promozione alla salute* attraverso i bilanci di salute; riducendo l'incidenza e migliorando la prognosi di patologie per le quali disponiamo di interventi efficaci di prevenzione tramite screening di massa; monitorando, attraverso l'analisi periodica dei bilanci di salute, lo stato di salute della popolazione pediatrica di quell'ambito; stabilendo le necessità assistenziali prioritarie in accordo con la pediatria di base.
2. *Promuovere e difendere la salute delle fasce deboli e dei bambini con "bisogni speciali"* attraverso l'istituzio-

ne, presso l'Unità Operativa Materno-Infantile, di un registro di bambini con bisogni speciali, per conoscerne l'entità e approntare eventuali percorsi facilitanti.

3. *Promuovere e tutelare la salute del minore scolarizzato e dell'adolescente* attraverso lo sviluppo di programmi di educazione e promozione alla salute rivolto agli insegnanti, alle famiglie e ai minori scolarizzati.

Le funzioni della Pediatria di Comunità si esplicano attraverso la realizzazione di percorsi assistenziali e sociosanitari dedicati ai minori con particolari problemi che per gravità, complessità, durata, ecc. non possono essere lasciati del tutto alla responsabilità del Pediatra di libera scelta, in particolare per i bisogni a carattere socio-assistenziale.

Per poter rispondere in modo efficace ai bisogni di salute dei soggetti in età evolutiva è necessario un notevole lavoro di interdisciplinarietà e di collegamento tra i servizi sanitari e sociali all'interno del Distretto Sanitario.

Il problema obesità e la pediatria di comunità

Sappiamo dalla letteratura che l'obesità si manifesta quando individui suscettibili (predisposti geneticamente) sono posti in ambienti sfavorevoli. Il Pediatra di Comunità, in accordo con tutti gli altri organi o istituzioni (Comune, Scuole, Associazioni di volon-

tariato, ecc) può intervenire a vari livelli per contrastare il fenomeno.

Dietz ha suggerito che ci sono tre periodi critici per lo sviluppo di obesità.

1) Gestazione e prima infanzia

Bambini nutriti al seno hanno un rischio minore di obesità rispetto ai bambini nutriti con formula e quelli nutriti al seno per un periodo più lungo un rischio ulteriormente minore. Jackson e coll. forniscono forti evidenze sulle modifiche indotte dall'alimentazione sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene tra madri e feti. La disponibilità di sostanze nutritive durante la gravidanza, specie in rapporto all'assunzione di proteine, ha forti implicazioni per la futura salute metabolica (un indicatore è rappresentato da un incremento ponderale in gravidanza superiore ai 12 Kg).

2) Seconda infanzia

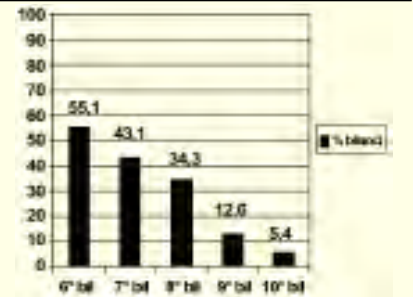
I 5-7 anni di età sono stati identificati come un periodo potenziale di adiposità di rimbalzo (adiposity rebound) nei bambini (7,8). Inoltre un eccessivo apporto di proteine a 2 anni promuove un aumento di sovrappeso all'età di 8 anni.

3) Adolescenza

In tale periodo della vita vi è un aumentato apporto di calorie e grassi, per es. cibi a maggiore densità energetica e bibite, schemi di pasti irregolari, spuntini e cene fuori casa, comportamenti sedentari, come guardare la televisione, e l'assenza di attività fisica regolare.

Tabella 1 - Numero e percentuale di bilanci effettuati alle varie età

Bilanci	Popolazione residente	Bilanci effettuati	%
6°	3654	2014	55,1
7°	3497	1507	43,1
8°	3527	1209	34,3
9°	6819	863	12,6
10°	7397	402	5,4



Possibili interventi del Pediatra di Comunità

- *Gestazione e prima infanzia:* può promuovere la corretta alimentazione della gestante nel terzo trimestre e l'allattamento al seno nei Corsi di preparazione al parto istituiti presso le Unità Operative Materno-Infantili.
- *Prima e seconda infanzia:* può sfruttare i momenti vaccinatori per controlli dei parametri di crescita, educazione ad un sano stile di vita e prevenzione dell'obesità specie per quella minoranza di popolazione che non si rivolge ai Pls.
- *Tutte le età:* può analizzare i bilanci di salute prodotti dai Pls per disegnare la prevalenza locale del fenomeno sovrappeso/obesità. Di tali dati si dovrebbe dare restituzione appropriata agli utenti e alla Regione.
- *Tutte le età:* Può inoltre cooperare con le Istituzioni e gli Enti locali per promuovere un incremento di attività fisica attraverso il miglio-

ramento degli ambienti ove vive il ragazzo; uso di rallentatori - dossi artificiali- per le strade frequentate da bambini; recarsi a scuola a piedi - pedibus- invogliare all'attività fisica con convenzioni con palestre pubbliche e/o private rivolte in special modo a soggetti meno abbienti; scuole "aperte" di pomeriggio per la pratica di attività sportive nelle loro palestre, etc.

Analisi dei bilanci di salute e loro importanza nella lotta all'obesità

Analisi dei dati relativi all'anno 2006 effettuata nella ASL Salerno 1

Scopo

Attraverso l'analisi dei dati in nostro possesso (bilanci di salute, attività di educazione alla salute effettuata nelle scuole) abbiamo voluto conoscere la prevalenza del fenomeno sovrappeso/obesità nel territorio ove operiamo. Inoltre abbiamo voluto confrontare i dati di prevalenza derivati dall'analisi dei bilanci di salute con i dati ricavati

dall'attività effettuata nelle scuole per altri motivi (educazione alla salute, Progetto PRISMA) per verificare la possibilità di utilizzo dei bilanci di salute come metodo per monitorare lo stato di salute della popolazione pediatrica.

Metodo

Sono stati esaminati ed analizzati (con il programma AGB) i bilanci di salute effettuati dai Pls nel corso dell'anno 2006 relativi al 6° bilancio (24-36 mesi), 7° bilancio (4-5 anni), 8° bilancio (5-6 anni), 9° bilancio (8-10 anni) e 10° bilancio (12-13 anni) dei bambini/ragazzi residenti nel territorio dell'ASL SA1. Inoltre sono stati valutati bambini/ragazzi che erano stati reclutati nelle scuole per altri motivi (progetto di Educazione alla Corretta Alimentazione in età evolutiva che prevedeva, tra l'altro, la valutazione auxologica dei bambini di I e V elementare, nonché nell'ambito del progetto PRISMA rivolto ad un campione di ragazzi della II scuola media inferiore.

Tutti i bambini/ragazzi sono stati pesati solo con gli indumenti intimi in ambiente confortevole, con bilancia di precisione della SECA e misurati con altimetro a muro portatile. I risultati sono stati valutati utilizzando i centili di BMI di Cole e altri.

Risultati

Sono stati valutati n. 5995 bilanci di salute con una percentuale per fascia d'età che varia dal 55,1% del 6° bilancio al 5,4% del 10° bilancio (Media

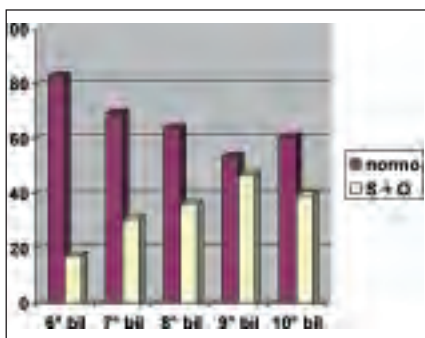


Fig. 1a - Valori assoluti e percentuali di normopeso e di sovrappeso/obeso alle varie epoche

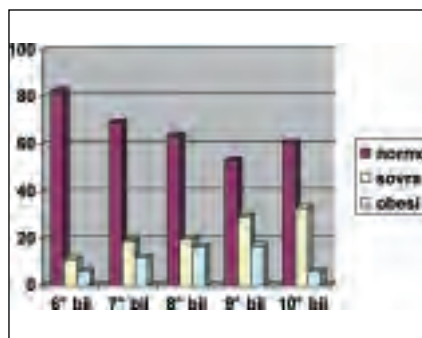


Fig. 1b - Percentuale e valori assoluti dello stato nutrizionale dei bambini/ragazzi alle varie epoche.

Tabella 2 - Indicatori sociali di rischio

Segni minori	Segni maggiori
Istruzione della madre $\leq 5^a$ elementare Età della madre ≤ 20 anni Abitazione precaria: persone/vani > 1 Controlli ecografici in gravidanza ≤ 2 Controlli medici in gravidanza ≤ 3	Famiglia già seguita dai servizi Sociali Genitore tossicodipendente o alcolista o detenuto Genitore con malattia cronica invalidante Entrambi i genitori disoccupati Genitore con lavoro saltuario* Famiglia monoparentale Genitore extra-comunitario

* lavoro garantito per sei mesi/anno o meno

La presenza di un segno maggiore o di due segni minori individua la condizione di rischio sociale. (Tratto dal ProgettoMimosa - ASL SA 1)

30,1%) (Tabella 1). Sono stati poi valutati i soggetti soprappeso (BMI $> 85^\circ$ perc) e obesi (BMI $> 95^\circ$ perc) (Figura 1).

Il pediatra di comunità e i soggetti a rischio sociale

Inoltre il compito del PdC può essere quello di aiutare il Pls soprattutto per le fasce di bambini e adolescenti socialmente a rischio (Tabella 2), che sono notoriamente più vulnerabili e, quindi, più meritevoli di attenzione da parte del personale sanitario e socioassistenziale (assistente sociale ASL, Comune).

- Il Pediatra di Comunità, che è presso le Unità Operative Materno-Infantili, è la figura istituzionalmente individuata per tale scopo. Egli, oltre ad avere la possibilità di coordinare i vari interventi socio-sanitari, ha l'opportunità di intercettare eventuali situazioni di rischio nei programmi di educazione alla salute che svolge nelle Scuole. Tali programmi sono tesi alla prevenzione dell'insorgenza dell'obesità proponendo corretti stili di vita (valide abitudini alimentari, riduzione della sedentarietà e aumento dell'attività fisica). Inoltre può, in sinergia con gli Enti Locali, proporre soluzioni per incrementare e migliorare i luoghi adatti a sviluppare l'attività fisica.

Conclusioni

Il ruolo del PdC nella lotta all'obesità rappresenta sicuramente un anello importante di quella catena ideale che deve essere presente sul territorio per contrastare il dilagante fenomeno dell'obesità infantile. Infatti egli può affiancare e integrare i vari attori presenti sul territorio, in primo luogo i Pls, gli insegnanti, le varie Istituzioni per costituire quella task-force da tutti auspicata ma, nel concreto, mai attuata.

Bibliografia

1. Barth N, Ziegler A, Himmelmann GW, et al. Significant weight gains in a clinical sample of obese children and adolescents between 1985 and 1995. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:122-6
2. Cole TJ, Bellizzi MC, Dietz WH: Establishing a standard definition for child overweight and obesity: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3
3. Dietz WH, Gortmaker SL. Preventing obesity in children and adolescents. *Ann Rev Public Health* 2001; 22: 337-53
4. Dietz WH. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *JAMA*.2001; 285: 2506-7.
5. Esposito-Del Puente A, Contaldo F, De Filippo E, Scalfi L, Di Maio S, Franzese A, Valerio G, Rubino A. High prevalence of overweight in a children population living in Naples (Italy). *Int J Obes*. 1996; 20: 283-5.
6. Fimiani G, Guerritore G, D'Amico O, Pecoraro P, et al. Obesità in età scolare nella provincia di Salerno: indici a confronto. *Atti del XXXIV Congresso Nazionale S.I.N.U. - La nutrizione Umana Oggi tra tecnologia e prevenzione*. Riccione 2006, 113.

7. Franzese A, Iannucci MP, Valerio G, Buongiovanni C, Criscuoli G, Impagliazzo N, Pisacane A. Does breast feeding protect against obesity in adult hood? *BMJ LETTER* - 22 July 1999)
8. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA*.2001; 285: 2461-7.
9. Lobstein T, Baur L., et al: Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5 (suppl 1): 4-85
10. Maffei C. Il bambino obeso e le complicanze. Dalla conoscenza scientifica alla pratica clinica. SEE Ed. Firenze, 2005
11. Maffei C, Shutz Y, Piccoli R, Gonfiantini E, Pinelli L. Prevalence of obesity in children in North-east Italy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 287-9
12. Obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1344-9
13. Poulton R, Williams S. Breastfeeding and risk of overweight. *JAMA*. 2001; 286: 1449-50
14. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A- Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study- *BMJ*. 2005 Jun11; 330 (7504): 1357
15. Salbe AD, Weyer C, et al. Assessing risk factors for obesity between childhood and adolescence: energy metabolism and physical activity. *Pediatrics* 2002; 110: 307-14
16. Yoshinaga M, Koriyama C, et al. Who is becoming overweight during the elementary school years? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1317-22
17. Valerio G, D'Amico O, Adinolfi M, Franzese A, et al. Determinants of weight gain in children from 7 to 10 years. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular disease* 2006; 16: 272-8
18. Valerio G, D'Amico O, Buongiovanni C, Sticco M, Franzese A, et al. Sovrappeso nei bambini e giudizio dei genitori. *Atti del congresso nazionale S.I.P.* (2004)
19. Weiss R, Dziura J, Caprio S. Obesità and the metabolic syndrome in children and adolescent. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74