



PEDIATRIA

PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Ruolo preventivo e terapeutico dei probiotici in gastroenterologia pediatrica

Varicella: meglio pensarci in tempo

Per non dimenticare: storia dell'Oncologia Pediatrica a Genova tra il 1938 e il 1986

Gestione ambulatoriale del soffio cardiaco in età pediatrica

XXV Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

REGALIAMO FUTURO

12 - 14 Settembre 2013

Bari
Hotel Sheraton Nicolaus



**Mi regali futuro
ma il vero regalo
sono io per te.**

**Tu sei
l'esperienza,
io la speranza;
tu sei la certezza,
io il dubbio;
tu sei il solco,
io il seme.**

**Mi regali futuro
e non sai che
sono io il futuro,
il tuo futuro,
quello di tutti.**

Presidenti Onorari

Lucio Armenio, Luciano Cavallo

Presidente

Giuseppe Di Mauro

Vice Presidenti

Sergio Bernasconi, Gianni Bona

Consiglieri

Salvatore Barberi, Claudio Maffeis,
Vito Leonardo Miniello, Emanuele Miraglia del Giudice

Segretario

Giuseppe Varrasi

Tesoriere

Anna Maria Castellazzi

Revisori dei Conti

Elena Chiappini, Daniele Ghiglioni

Revisione dei Conti Supplente

Elvira Verduci

Direttore Responsabile RIPPS

Guido Brusoni

Responsabile rapporti con Enti e Istituzioni

Luigi Falco

Responsabili di Educazione alla Salute e Comunicazione

Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

Segreteria Organizzativa



iDea congress
Via della Farnesina, 224 00135
Roma

Tel. 06 36381573

Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com

www.ideacpa.com

Il Congresso seguirà le nuove
procedure per l'attribuzione, presso il
Ministero della Salute, dei Crediti
Formativi di "Educazione Continua in
Medicina" (E.C.M.) per la professione
di Medico Chirurgo

QUOTA DI ISCRIZIONE

Soci SIPPS	€ 350,00 + 21% IVA di legge
Non Soci SIPPS	€ 400,00 + 21% IVA di legge
Infermieri	€ 100,00 + 21% IVA di legge
Specializzandi	Gratuita

L'ISCRIZIONE DÀ DIRITTO A:

- Partecipazione ai lavori congressuali - Kit congressuale
- Attestato di partecipazione - Attestato E.C.M.
- 1 colazione di lavoro (13 settembre)
- Angolo ristoro - Evento Sociale - Cena sociale

Pacchetto per nr 2 notti dal 12 al 14 settembre 2013 con
trattamento di pernottamento e prima colazione

HOTEL SHERATON NICOLAUS DI BARI ****

Doppia uso singola	€ 300,00
Doppia	€ 340,00

Spese di prenotazione alberghiera € 22,00 per camera

SI COMUNICA CHE NEL CASO IN CUI VENGA RICHIESTO IL PAGAMENTO
DELLA CITY TAX QUESTO DOVRÀ ESSERE EFFETTUATO DIRETTAMENTE
DAL CLIENTE IN HOTEL AL MOMENTO DEL CHECK-OUT

Prima di procedere al pagamento attendere riconferma della pre-
notazione e del costo dei pernottamenti da parte della Segreteria
Organizzativa.

NOTTE SUPPLEMENTARE SU RICHIESTA



Editoriale

Cari Amici,
l'inizio d'anno per la nostra società è stato davvero proficuo: il 29 gennaio abbiamo infatti incontrato il Dipartimento sanità pubblica e sicurezza alimentare del Ministero della Salute, con il quale abbiamo concordato un tavolo di lavoro volto a promuovere l'educazione alimentare in famiglia e nelle scuole grazie all'intervento di pediatri volontari.

Il 5 febbraio inoltre, in occasione del convegno "Affrontare la famiglia nel nome dei figli", è stato presentato in Senato il primo documento scientifico italiano sulla migliore struttura familiare post separativa, elaborato sulla base di importanti ricerche internazionali che hanno coinvolto più di 200.000 minori in quasi tutto il mondo. La presentazione ha avuto grande eco e ha riscosso un ampio successo.

La solidità dei rapporti familiari e i rapporti genitore-figlio, indispensabili per un corretto sviluppo psicofisico dei bambini, devono essere mantenuti anche nei casi in cui i genitori decidono di non stare più insieme. Il miglior futuro che possiamo dare ai nostri figli è fornire loro gli strumenti necessari per prepararli ad affrontare la vita che li attende, con un lavoro di squadra. Ed è proprio il futuro il tema del nostro XXV Congresso nazionale, in programma a Bari a settembre; per un anniversario importante come il "quarto di secolo" abbiamo deciso di affrontare questo delicato tema: spesso commettiamo infatti l'errore di pensare che, mettendoli al mondo, regaliamo loro un futuro, ma dobbiamo tenere sempre presente che sono loro il nostro futuro, la generazione che verrà, a cui affideremo il mondo. A noi dunque la responsabilità e la gioia di educarli e farli diventare grandi. Vi aspettiamo numerosi per rendere questo evento un'occasione di confronto, oltre che di aggiornamento, e per fare di questo incontro un momento di elevata e prestigiosa cultura.

Vorremmo dedicare infine, prima di lasciarvi alla lettura di questo numero, qualche parola a un evento luttuoso che ci ha profondamente segnato: piangiamo infatti la prematura scomparsa dell'amico e collega Luigi Falco, direttore dell'Unità di Neonatologia dell'azienda ospedaliera sant'Anna e san Sebastiano di Caserta, nonché ex sindaco di questa città e Responsabile per i Rapporti con Enti e Istituzioni per la nostra Società. Il 21 marzo avrebbe compiuto 62 anni. Ci piacerebbe ricordarlo riportando le toccanti parole pronunciate durante l'omelia funebre da monsignor Antonio Pasquariello: "lungimirante, ha saputo sfruttare la sua intelligenza nella nuova conoscenza. Un'intelligenza che ha saputo sfruttare non solo per la sua famiglia, ma anche per il popolo di Caserta. Falco ha vissuto con un amore profondo per la famiglia e per la verità. Lui, che ha aiutato tante mamme ad avere bambini, nel giorno della vita ci ha lasciati." La vita di Luigi si è conclusa infatti nel giorno in cui la Chiesa chiudeva le celebrazioni per la settimana della vita. Il nostro pensiero affettuoso va alla moglie Milena e ai suoi figli, Pietro e Paolo. BUON VIAGGIO GIGI.

Dr. Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS

Dr. Guido Brusoni
Direttore Responsabile

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Sergio Bernasconi
Gianni Bona

CONSIGLIERI

Salvatore Barberi
Claudio Maffeis
Vito Leonardo Miniello
Emanuele Miraglia Del Giudice

SEGRETARIO

Giuseppe Varrasi

TESORIERE

Annamaria Castellazzi

REVISORI DEI CONTI

Elena Chiappini
Daniele Ghiglioni
Elvira Verduci (Supplente)

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Guido Brusoni

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Salvatore Barberi
Sergio Bernasconi
Gianni Bona
Annamaria Castellazzi
Elena Chiappini
Franco Locatelli
Ruggero Francavilla
Daniele Ghiglioni
Paola Giordano
Claudio Maffeis
Lorenzo Mariniello
Gianluigi Marsaglia
Vito Leonardo Miniello
Emanuele Miraglia Del Giudice
Giuseppe Varrasi
Leo Venturelli
Elvira Verduci

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

AGORÀ

4

REVIEW

Ruolo preventivo e terapeutico dei probiotici in
gastroenterologia pediatrica

*Miniello VL, Acquafredda F, Calabretta V, Colasanto A, Diaferio L, Di Mauro F, Ficele L, Gallo E, Lieggi MS,
Santoiemma V, Sarcinella G*

6

ESPERIENZE

Varicella: meglio pensarci in tempo

Nicolosi L, Pansini V, Liberati L, Mancini R, Villani A

16

CASO CLINICO

E ancora malaria...

Marrella EMG, Zanforlin N, Gelli C, Turlà G, De Luca F

24

APPROFONDIMENTI

Per non dimenticare: storia dell'Oncologia Pediatrica a Genova
tra il 1938 e il 1986

Massimo L

27

DOCUMENTI

Aterosclerosi in età pediatrica: diagnosi precoce e fattori di rischio

Camarda N, Santucci S, Corica D, Romeo M, Pitrolo E, De Luca F

30

Gestione ambulatoriale del soffio cardiaco in età pediatrica

Manieri S, Vairo U, Cavalli C, Lamanna S, Milanese O

34

Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

Grafica Esseo Team - Via R. Boscovich 14
20124 Milano - Italia

Norme per gli autori

- 1. Pediatria Preventiva & Sociale - Organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale** è una rivista che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori scientifici originali inerenti il tema della Medicina Pediatrica, in particolare sotto l'aspetto della prevenzione e dell'impatto sociale.
- I lavori debbono essere inviati tramite e-mail alla Redazione della Rivista, corredati di titolo del lavoro (in italiano e in inglese), di riassunto (in italiano e in inglese), parole chiave (nelle due lingue), didascalie delle tabelle e delle figure. Nella prima pagina devono comparire: il titolo, nome e cognome degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza, il nome e il recapito telefonico, postale e mail dell'Autore cui sono destinate le bozze e la corrispondenza, le parole chiave e il riassunto in italiano e in inglese. Nella seconda e successive il testo dell'articolo. La bibliografia e le didascalie di tabelle e figure devono essere in calce all'articolo. Le immagini e le tabelle devono essere fornite a parte su supporto cartaceo e su file. Ciascun lavoro nella sua esposizione deve seguire i seguenti criteri: 1) introduzione; 2) materiale e metodo; 3) risultati; 4) discussione e/o conclusione. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte compresi iconografia, bibliografia e riassunto (una pagina corrisponde circa a 5.000 battute spazi inclusi). Legenda di tabelle e figure a parte. Il riassunto e il summary (in lingua inglese) non devono superare le 250 parole ciascuno.
- Gli articoli devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e dalla seguente dichiarazione firmata dagli autori: "L'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né è stato accettato altrove per la pubblicazione e il contenuto risulta conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca".
Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.
- Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 6 autori; per i lavori con un numero superiore di autori il cognome dei primi 3 sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine: cognome dell'Autore ed iniziale del nome, titolo dell'articolo, titolo della Rivista secondo l'abbreviazione in uso e conforme ad Index Medicus, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (per es. 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare carattere corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per articoli:

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

Per libri:

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

Per capitoli di libri o atti di Congressi:

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

- I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero arabo ad apice; quando gli autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di 2, altrimenti si ricorre dopo il primo nome alla dizione: et al. seguiti dal corrispondente numero.
- I dattiloscritti devono essere corredati (per facilitare la pubblicazione) da supporto elettronico che deve rispettare i seguenti programmi:
 - su sistema operativo Windows: Word salvato in a) formato Word per Windows 8.0 o inferiori; b) formato Word Mac 5.1 o inferiori; c) formato Word Perfect 5.0
 - su sistema operativo Macintosh: a) Word 5.1 o inferiori; b) Xpress 3.31; Xpress Passport 4.0 o inferiori
- Illustrazioni (supporto cartaceo): fotografie, disegni, grafici, diagrammi devono essere inviati in formato cartaceo con dimensioni minime di 10x15 cm (formato cartolina). Ogni fotografia va segnata a matita sul retro con numero progressivo, nome dell'autore principale e verso (alto e basso accompagnato da una freccia).
- Illustrazioni (supporto informatico): file allegato ad e-mail, dischetto o CD formattati PC o MAC. Per fotografie, disegni, grafici, diagrammi:
 - risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, Tiff, eps
 - risoluzione almeno 800 dpi per il formato bmp
 Le immagini vanno salvate come singolo file.
- Gli Autori hanno diritto al file formato "pdf" del loro articolo pubblicato. Per eventuali altri ordini di estratti potranno contattare direttamente l'Editore, che fornirà informazioni e costi.
- I lavori devono essere indirizzati a:

Dr.ssa Elisa Vaccaroni

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

Sintesi InfoMedica

Via G. Ripamonti, 89 - 20141 Milano

Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301

E-mail: redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

LA SIPPS INCONTRA IL DIPARTIMENTO SANITÀ PUBBLICA E SICUREZZA ALIMENTARE DEL MINISTERO DELLA SALUTE

Roma, 29 gennaio 2013. La riunione si è svolta in un clima di grande cordialità e di attento ascolto a favore di una più approfondita reciproca conoscenza. Obiettivo primario del tavolo di lavoro era l'individuazione di aree di intervento comuni a favore di successive proiezioni operative; era inoltre essenziale una conferma della reciproca disponibilità all'avvio di interventi concreti e di facile applicazione, destinati al mondo dell'infanzia e, conseguentemente strategici sui genitori. Le suddette premesse sono state confermate da tutti i responsabili del Ministero che, univocamente, hanno dichiarato la difficoltà riscontrata a rendere efficaci i percorsi educativi di promozione della salute per la tutela e il benessere globale della famiglia, già identificati dallo stesso Ministero e che trovano quotidianamente impegnati i Pediatri in uno scenario caratterizzato da una grande criticità socio-sanitaria. Ha incontrato vasto consenso fra i presenti l'impegno dei Pediatri SIPPS a favore delle famiglie e le azioni sino a oggi promosse per favorire la cultura della prevenzione e della salvaguardia della salute dei bambini e dell'intero nucleo familiare attraverso azioni e strumenti facilmente proponibili ed efficaci, come la "Guida 0-6 anni", il progetto "Mi voglio bene" e "La salute di mano in mano".

La SIPPS ha illustrato una serie di attività pilota testate sotto la guida dei pediatri che, già da alcuni mesi, hanno reso operativo un Network virtuoso Genitori-Pediatra-Scuola, denominato "Network GPS" in analogia con l'omonimo sistema di navigazione; ha

confermato la disponibilità allo studio di attività che rispondano a caratteristiche di semplicità ed efficacia, rendendo noto che attualmente, grazie al progetto pilota triennale "La salute di mano in mano", attivo da un biennio nelle scuole di una serie di regioni, è già stato testato l'alto indice di gradimento da parte degli insegnanti della figura del pediatra all'interno dell'istituzione scolastica. I percorsi pedagogici proposti hanno prodotto un forte impatto formativo sui bambini e sui propri genitori a ulteriore conferma che la figura del pediatra è l'unica accreditata nei riguardi dei genitori per alzare il livello di attenzione sui bisogni di salute e di benessere psico-fisico dei bambini.

Queste in sintesi, le proiezioni operative convenute al tavolo di lavoro a cui SIPPS intende rispondere puntualmente con rapidità ed efficacia:

1) necessità che SIPPS, nel proprio ruolo di catalizzatore verticale dei pediatri italiani, proponga in tempi relativamente brevi, un Progetto/Campagna di educazione nutrizionale nazionale, mirato alla promozione di sani stili di vita, che possa essere una piattaforma di lavoro comune per tutte le figure significative (Genitori, Pediatra, Scuola) in grado di sancire un patto di alleanza che consenta ai Pediatri di scendere in campo nel loro ruolo, mai sconfessato, di educatori alla salute e di riferimento indiscusso per i genitori;

2) avviare un percorso pedagogico nelle scuole ideato dal pediatra, in collaborazione con il MIUR e il Ministero della Salute, per dare vita a un progetto pilota da svilupparsi in un primo triennio operativo;

3) stringere un patto educativo con i genitori e favorire la diffusione di messaggi chiari, semplici e univoci in armonia con i percorsi didattici, a favore di una coerenza scientifica mediata da una comunicazione semplice, essenziale al raggiungimento degli obiettivi previsti;

4) battezzare una giornata Nazionale della Campagna educativa per attivare e valutare l'accettazione dei percorsi intrapresi e favorirne la crescita;

5) redigere un manifesto di intenti che favorisca l'arruolamento di professionisti di buona volontà che in scienza e coscienza, animati da tenacia ed entusiasmo, fortemente vogliano produrre salute attraverso la conoscenza e la consapevolezza;

6) arruolare legioni di pediatri che, uniti sotto lo stesso vessillo, scendano in campo consapevoli del proprio ruolo di testimonial nei riguardi della famiglia e dei decisori politici, per attirare energie produttive e catalizzare le risorse utili al benessere sociale;

7) favorire l'acquisizione di una coscienza attiva da parte delle aziende alimentari, per sensibilizzarle al miglioramento dei prodotti stessi.

Franca Golisano



AFFRONTARE LA FAMIGLIA NEL NOME DEI FIGLI, UN GRAN SUCCESSO

Martedì 5 febbraio 2013, alle ore 9:00 presso il Senato della Repubblica e in occasione del convegno promosso da Colibri e ANFI è stato presentato al pubblico e alla stampa il primo documento scientifico italiano sulla migliore struttura familiare post separativa. Per evitare contestazioni basate su elementi di pregiudizio o di natura sociologica esso si basa sulle più importanti ed estese ricerche internazionali, senza connotazione geopolitica tipica, pubblicate sulle più autorevoli riviste scientifiche mondiali, provviste di validazione statistica dei risultati. Frutto di anni di ricerca, selezione e traduzione,



questo articolo coinvolge globalmente oltre 200.000 minori in 4 continenti. Il vice presidente della Camera e la senatrice Gallone si sono complimentati per la bella riuscita del convegno e l'ufficio stampa dell'on. Buttiglione è stato raggiunto da molte telefonate di congratulazioni per la qualità degli interventi. Un convegno analogo è previsto alla Camera dei Deputati dopo le prossime elezioni.

I 135 ANNI DELL'INSEGNAMENTO PEDIATRICO A GENOVA

L'articolo, pubblicato sul numero scorso, ha suscitato vivo interesse in molti esperti e curiosi. Abbiamo dunque deciso di approfondire alcuni argomenti.

L'approfondimento di questo numero è quindi dedicato alla storia dell'Oncologia pediatrica di Genova dal 1938 al 1986 e dell'Istituto Gaslini, raccontata dalla professoressa Luisa Massimo, Primario Emerito Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Medaglia d'oro della Repubblica Italiana al merito della Sanità Pubblica, Medaglia d'oro Maestro della Pediatria.

CAMICINRETE



SOCIAL NETWORK



FAD

www.camycinrete.it



Ruolo preventivo e terapeutico dei probiotici in gastroenterologia pediatrica

Parole chiave

microbiota intestinale, probiotici, patologie gastrointestinali

Key words

gut microbiota, probiotics, gastrointestinal diseases

Riassunto

Il microbiota intestinale umano rappresenta un complesso ecosistema a cui viene riconosciuto un ruolo determinante per la salute e il benessere dell'individuo. Questa biomassa batterica contribuisce alla maturazione/modulazione del sistema immunitario e consolida la barriera mucosale impedendo la colonizzazione da parte di microrganismi enteropatogeni. L'interazione tra microbiota e sistema immunitario associato alla mucosa intestinale (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissue*) risulta cruciale per la prevenzione delle relative patologie infettive, allergiche e infiammatorie. Tali evidenze hanno polarizzato l'interesse della comunità scientifica sui probiotici, microrganismi in grado di ottimizzare la composizione del microbiota intestinale. Questi comprendono lattobacilli, bifidobatteri, un ceppo non patogeno di *Escherichia coli* (*E. coli* Nissle 1917), il *Clostridium butyricum*, lo *Streptococcus salivarius* e il lievito *Saccharomyces boulardii*. Considerando che l'attività probiotica è ceppo-specifica è necessario connotare tassonomicamente i microrganismi utilizzati come probiotici attraverso il genere, la specie e il ceppo. Nonostante una vasta mole di trial clinici abbia dimostrato per specifici ceppi probiotici effetti benefici in gastroenterologia la loro prescrizione necessita del supporto derivante da solide evidenze scientifiche. Questa review prende in considerazione le evidenze a favore dell'adozione di specifici ceppi probiotici nella prevenzione e nel trattamento di patologie gastrointestinali in età evolutiva quali la diarrea acuta infettiva, la diarrea associata ad antibioticoterapia, la diarrea del viaggiatore, l'infezione da *Helicobacter pylori* e i disturbi gastrointestinali funzionali caratterizzati da dolore addominale.

Abstract

The human intestinal microbiota constitutes a complex ecosystem which is now well recognized for its impact on human health and well-being. It contributes to maturation and modulation of the immune system and provides a direct barrier against colonization by pathogens. The cross-talk between the mucosa-associated immune system (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissue*) and microbiota is critical in protection against infectious, allergic and inflammatory diseases occurring at mucosal sites. This has led to scientific interest in "probiotics", live organisms that improve the microbial balance of the gut microbiota. The list of such microorganisms continues to grow and includes Lactobacilli, Bifidobacteria, a nonpathogenic strain of *Escherichia coli* (*E. coli* Nissle 1917), *Clostridium butyricum*, *Streptococcus salivarius*, and *Saccharomyces boulardii* (a nonpathogenic strain of yeast). It is important to emphasize that the ability of an organism to be an effective probiotic has been found to be strain-specific and microbial organisms are defined by their genus, species and strain. Although many clinical trials and research studies have shown benefits of probiotics for specific gastrointestinal disorders, they are broadly prescribed without clear evidence to support their use. This review summarises the evidence supporting probiotics for various paediatric gastrointestinal disorders with particular reference to their role in the management of infectious acute diarrhoea, antibiotic-associated diarrhoea, traveller's diarrhoea, adjunctive therapy for *Helicobacter pylori*, and abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders.

Miniello VL, Acquafredda F, Calabretta V, Colasanto A, Diaferio L, Di Mauro F*, Ficele L, Gallo E, Lieggi MS, Santoiemma V, Sarcinella G

U.O. "Bruno Trambusti", Azienda Ospedaliero - Universitaria Consorziale Policlinico di Bari Ospedale Giovanni XXIII - Università di Bari

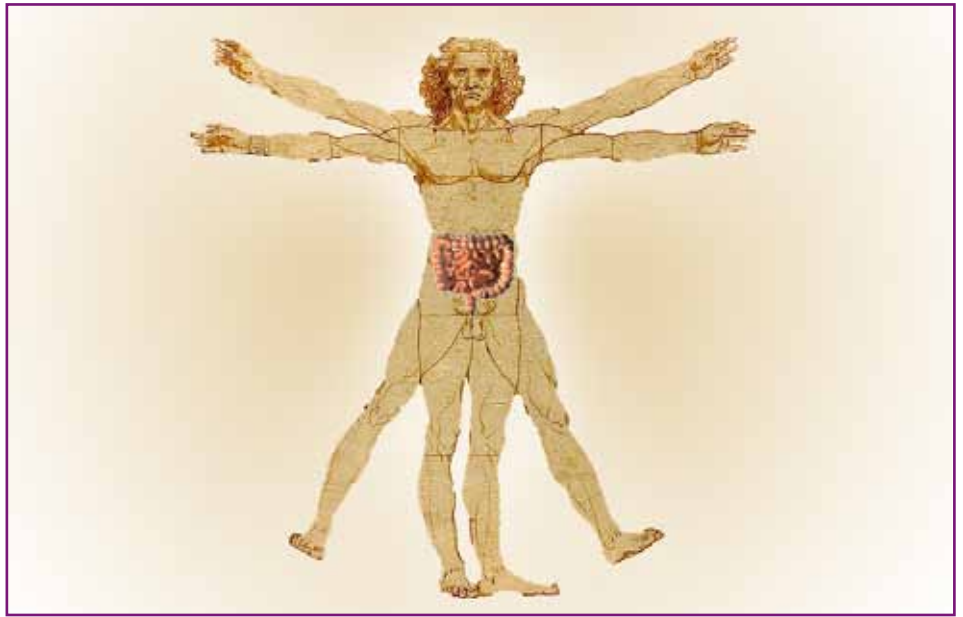
* Facoltà di Medicina e Chirurgia - Seconda Università di Napoli

Probiotici ed Evidence-Based Medicine

Il microbiota intestinale viene legittimamente considerato una "biomassa" batterica metabolicamente e immunologicamente attiva¹⁻³. I progressi realizzati nell'arco di poche decadi in campo genetico e microbiologico hanno permesso di approfondire le conoscenze sulle funzioni metaboliche, trofiche e protettive di questo complesso ecosistema. A tal proposito vanno ricordate la resistenza alla colonizzazione da parte di microrganismi enteropatogeni, la produzione di vitamine (acido folico, vitamine del gruppo B e vitamina K), un vantaggioso, seppur parziale, recupero di energia dalle fibre alimentari (acidi grassi a catena corta), la degradazione di xenobiotici, nonché l'interazione con il sistema immunitario associato alla mucosa intestinale (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissue*), prerogativa essenziale per la tolleranza immunitaria⁴.

La composizione del microbiota intestinale e la sua interazione con l'ospite risultano cruciali per la salute non soltanto del tratto gastrointestinale, ma dell'intero organismo⁵. Benché non vi siano parametri per definire le caratteristiche di un microbiota umano *normal healthy*, recentemente sono state ipotizzate correlazioni tra alterazioni della sua composizione e patologie intestinali⁶⁻⁹, allergiche¹⁰⁻¹³ e metaboliche¹⁴⁻¹⁶. La possibilità di modulare la composizione di tale organo microbico rappresenta l'intrigante rationale preventivo e terapeutico dei biomodulatori intestinali quali probiotici (microrganismi vivi), prebiotici (carboidrati non digeribili in grado di incrementare bifidobatteri e lattobacilli) e simbiotici (associazione di entrambi)¹⁷⁻²⁰.

L'idea di poter manipolare la composizione della microflora intestinale, al fine di ripristinarne l'equilibrio, deve la paternità scientifica a Ilja Metchnikoff che, all'inizio del secolo scorso, polarizzò il suo interesse scientifico su latte e derivati contenenti batteri lattici vivi ("...poiché la fermentazione del latte è un processo utile nell'arrestare i fenomeni putrefattivi, perché non usarla allo stesso scopo nel canale digerente?... coloro che non conoscono questi problemi potrebbero essere sorpresi dalla raccomandazione di ingerire grandi quantità di microbi, visto che è convinzione comune che i batteri siano pericolosi... vi sono, tuttavia, numerosi microrganismi utili e fra questi i lattobacilli rivestono un ruolo determinante". Nel suo "Essais Optimistes", tradotto nella più nota e vilipesa edizione inglese "The prolongation of life: optimistic studies"²¹), il ricercatore ucraino attribuiva la longevità dei pastori caucasici al largo consumo di alimenti fermentati. Convinto che il colon fosse popolato soltanto da batteri putrefattivi con effetti deleteri sull'organismo ospite (autointossicazione), il premio Nobel propose di condizionare favorevolmente il micro-habitat intestinale attraverso l'assunzione di latte



fermentato con un ceppo da lui definito *Bacillus bulgaricus* (*Lactobacillus helveticus* ATCC 521 nella tassonomia attuale). Negli stessi anni Tissier riscontrò nelle feci di lattanti alimentati al seno la prevalenza di bifidobatteri, raccomandandone successivamente l'assunzione in corso di diarrea, per la potenziale azione antiputrefattiva²². Nonostante il passaggio dall'aneddotica popolare all'*Evidence-Based Medicine* (EBM) abbia filtrato e confutato numerose proprietà salutistiche del latte fermentato, la geniale intuizione di Metchnikoff costituisce a tutt'oggi il rationale terapeutico dei probiotici. Le varie definizioni di probiotico (etimologicamente antonimo di antibiotico) proposte negli ultimi decenni testimoniano i progressi raggiunti nella conoscenza delle funzioni del microbiota intestinale. In un articolo pubblicato su *Science*²³ nel 1965 i veterinari Lilly e Stillwell coniarono il termine probiotico in riferimento a fattori batterici in grado di stimolare la crescita di microrganismi intestinali (*growth-promoting factors produced by microorganisms*).

Successivamente Sperti²⁴ connotò tali fattori in estratti cellulari, mentre Parker²⁵ introdusse il concetto di probiotico quale regolatore dell'equilibrio microbico intestinale ("*organisms and substances*

which contribute to intestinal microbial balance"). Considerando la necessità di evidenziare la vitalità dei microrganismi, nel 1989 Fuller²⁶ propose "*live microbial feed supplement which beneficially affects the host animal by improving its intestinal microbial balance*". La definizione più recente (1998), legittimata nel 2001 dal Joint Report della FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) / WHO (*World Health Organization*), riconosce come probiotici solo "*microrganismi vivi che, assunti in quantità adeguata, conferiscono all'organismo ospite effetti benefici sulla salute*"²⁷. Appare evidente la valenza attribuita alla concentrazione batterica e ai vantaggi non relegati al distretto intestinale. L'uso e abuso indiscriminato del claim probiotico ha indotto la comunità scientifica internazionale a formulare criteri inequivocabili per il loro corretto utilizzo²⁸.

L'EFSA (*European Food Safety Authority*) è un organismo preposto a verificare le argomentazioni fornite dalle Aziende produttrici sui claim "indicazioni nutrizionali", "indicazioni sulla salute" e quelle relative alla "riduzione di un rischio di malattia" dei prodotti commercializzati o proposti dal richiedente. Di tali report si avvalgono la Commissione europea e gli Stati membri, cui spetta decidere se autorizzare o meno le indicazioni.

Recentemente, l'EFSA ha espresso precisi requisiti per legittimare un claim probiotico: garanzie sui profili di sicurezza per l'impiego nell'uomo, caratterizzazione fenotipica (determinazione del profilo fermentativo dei carboidrati, dell'attività enzimatica, della natura degli isomeri dell'acido lattico prodotti), caratterizzazione genetica (attraverso sofisticate metodiche che individuano specie e ceppo batterico di appartenenza), adozione della nomenclatura tassonomica riconosciuta dalla *International Union of Microbiological Societies*, status di IDA (deposito dei ceppi batterici in collezioni internazionali). I ceppi probiotici devono, inoltre, essere attivi e vitali a livello intestinale in quantità adeguata a giustificare gli eventuali vantaggi osservati in studi di efficacia validati dalla EBM²⁹. L'EBM prende in considerazione i risultati ottenuti dalla valutazione critica di studi clinici randomizzati (*randomised clinical trials*, RCT), revisioni sistematiche che raccolgono tutti gli studi clinici su un determinato argomento secondo un protocollo predefinito e soprattutto metanalisi (tecnica clinico-statistica che consente di assemblare i risultati di più studi clinici su di un medesimo trattamento in un unico risultato cumulativo). Nella meta-analisi si cerca di ottenere un'informazione complessiva a partire dall'analisi di singoli studi clinici utilizzando un protocollo basato su criteri di inclusione e di esclusione degli studi (e non dei pazienti). La più accreditata fonte di EBM è la *Cochrane Collaboration*, un'organizzazione internazionale no-profit, nata nel 1992 che raccoglie evidenze utili al processo clinico-decisionale depositate nella *Cochrane Library*. Nell'ultimo decennio numerose evidenze scientifiche hanno legittimato l'adozione dei probiotici in vari campi (gastroenterologia, immuno-allergologia, infettivologia, endocrinologia). La somministrazione dei probiotici è risultata essere vantaggiosa nella prevenzione e/o trattamento di alcu-

ne patologie gastrointestinali quali: la diarrea acuta infettiva, la diarrea associata ad antibiotico-terapia (*Antibiotic-Associated Diarrhoea*, AAD), la diarrea del viaggiatore, l'infezione da *Clostridium difficile* e da *Helicobacter pylori*, i dolori addominali funzionali³⁰⁻³⁴.

Probiotici e diarrea acuta infettiva

In accordo con l'ESPID (*European Society for Paediatric Infectious Diseases*) e l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) si definisce diarrea "la diminuzione della consistenza delle feci (liquide o semiliquide) e/o l'aumento nella frequenza delle evacuazioni (più di 3 nelle 24 ore), con o senza febbre o vomito". In realtà si dovrebbe attribuire importanza clinica alla consistenza delle feci (perdita di acqua maggiore di 10 ml/kg/die) più che alla maggior frequenza delle evacuazioni, condizione fisiologica nel lattante. Si indica acuta una diarrea la cui durata è inferiore a 7 giorni e comunque non superiore ai 14. Durante l'età evolutiva la diarrea acuta infettiva rappresenta una delle patologie a maggiore peso epidemiologico in termini di morbilità, in particolare per i primi 3 anni di vita. Considerato il breve decorso (solitamente regredisce entro 3-7 giorni) e la necessità di ottimizzare le risorse economiche, risulta superflua l'effettuazione delle indagini di laboratorio. Nei Paesi industrializzati (Stati Uniti) l'incidenza della diarrea acuta infettiva è di circa 1-2 episodi/anno nei bambini in età prescolare, mentre in contesti economicamente penalizzati l'incidenza sale a 3 episodi/anno sino a 6-8 in particolari aree geografiche. La gastroenterite acuta è frequente motivo di accesso alle strutture di Pronto Soccorso e di ricovero: negli Stati Uniti la diarrea acuta è responsabile di circa 1.500.000 visite/anno e del 13% di ospedalizzazione nei bambini

al di sotto dei 5 anni di età³⁵. In Europa l'incidenza della malattia è stimata pari a 0,5-1,9 episodi per anno per bambini nei primi 3 anni di vita. Gli agenti eziologici più frequentemente coinvolti sono virus (*Rotavirus*, *Norovirus*, *Adenovirus*, *Calicivirus*, *Astrovirus*), meno frequentemente batteri (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Yersinia*) e protozoi (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*), mentre la prevalenza di diarrea da cause indeterminate si attesta su valori di tutto riguardo (15-40%). L'infezione da *Rotavirus*, significativamente più grave di quella indotta da altri patogeni, costituisce la principale causa di gastroenterite acuta in età pediatrica. Il trattamento cardine della diarrea acuta rimane la terapia reidratante orale della durata di 3-4 ore (più efficace e sicura di quella endovenosa³⁶) e l'eventuale correzione dell'acidosi e degli squilibri elettrolitici. Nonostante tali evidenze, uno studio multicentrico europeo ha dimostrato che le raccomandazioni sono spesso disattese³⁷. In un passato relativamente recente la somministrazione dei sedicenti "fermenti lattici" è stata largamente adottata nel trattamento della diarrea acuta senza il supporto di evidenze scientifiche relative a efficacia e sicurezza. Attualmente il mercato propone e commercializza come probiotici numerosi microrganismi (individuali o in associazione), nonostante la Letteratura scientifica ne legittimi solo pochi ceppi³⁸. Questi ultimi, oltre a garantire parametri di sicurezza, presentano una vasta gamma d'azione nel contrastare la diarrea acuta³⁹: attività antimicrobica (ridotta adesione batterica per competizione recettoriale, consolidamento delle *tight junctions*, normalizzazione compositiva del microbiota), immunostimolante (incremento di IgA secretorie, produzione di citochine anti-infiammatorie) neutralizzazione delle tossine (*Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae*,

Escherichia coli), azione trofico-metabolica (maturazione dell'enterocita indotta da poliamine e acidi grassi a catena corta quali butirrato e acetato, produzione di betagalattosidasi vantaggiose in corso di deplezione di lattasi). Evidenze sempre più solide dimostrano l'efficacia di specifici ceppi probiotici nel ridurre la gravità e la durata della sintomatologia nonché l'escrezione di alcuni patogeni quali il *Rotavirus*. Una delle prime metanalisi⁴⁰ sull'efficacia dei lattobacilli nella diarrea acuta infettiva prese in considerazione 9 RCT per un totale di 765 soggetti, di età compresa tra 1 e 37 mesi di vita, provenienti da diverse aree geografiche. I risultati dimostrarono la riduzione della durata media della diarrea di 0,7 giorni e della sua entità clinica. Tra i lattobacilli con attività probiotica testati nel trattamento della diarrea infettiva in età evolutiva il *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) vanta una mole di evidenze scientifiche a suo favore⁴¹⁻⁴³. In una metanalisi di Szajewska e colleghi⁴⁴, realizzata con 8 RCT (988 bambini), la somministrazione di LGG riduceva significativamente la durata della diarrea (particolarmente da *Rotavirus*⁴⁵), il rischio di diarrea protratta per più di 7 giorni e la durata dell'ospedalizzazione. Lo stesso gruppo polacco ha valutato anche l'eventuale efficacia di un probiotico non batterico, il *Saccharomyces boulardii* (lievito), dimostrando un moderato beneficio clinico in lattanti e bambini affetti da gastroenterite, limitato alla riduzione della durata della diarrea⁴⁶. Meno confortanti appaiono i risultati sull'efficacia del *Saccharomyces boulardii* nel soggetto adulto³⁹. Nonostante gli inconfutabili vantaggi di specifici ceppi probiotici nel limitare episodi di diarrea acuta infettiva, il *Committee on Nutrition* dell'ESPGHAN non ha riscontrato evidenze sufficienti per raccomandare la supplementazione di probiotici e/o prebiotici nel latte formula standard ("alimento per lattanti"), destinato ai lattanti sani⁴⁷.

Probiotici e diarrea associata ad antibiotico terapia

La prevalenza della diarrea associata all'uso di antibiotici (AAD) varia dal 5 al 25% a seconda del setting. Gli studi sono stati condotti prevalentemente in ambito ospedaliero e pediatrico territoriale e meno nelle cure primarie, dove è stata osservata una prevalenza del 14%.

I principali fattori di rischio sono il tipo di antibiotico utilizzato, le condizioni cliniche del soggetto, i fattori ambientali e l'eventuale ospedalizzazione. Dopo un trattamento antibiotico l'equilibrio del microbiota intestinale risulta alterato e, di conseguenza, la resistenza contro la colonizzazione da parte di potenziali patogeni risulta sensibilmente ridotta. Nei bambini l'AAD può comparire all'inizio della terapia fino a 2 mesi dopo la cessazione del trattamento. Quasi tutti gli antibiotici possono causare AAD, ma la clindamicina, le aminopenicilline, le cefalosporine di seconda e terza generazione e i fluorochinoloni sono più frequentemente imputati. In particolare l'incidenza è del 6,9% con la sola amoxicillina, del 16,7% con l'associazione amoxicillina/clavulanato e dell'11% con l'eritromicina. Il più importante agente patogeno della diarrea associata agli antibiotici è il *Clostridium difficile*.

In una review pubblicata nel 2007 da Johnston e colleghi sulla *Cochrane Library*⁴⁸ furono analizzati 10 RCT (1.986 bambini) che avevano utilizzato per la prevenzione dell'AAD batteri (lattobacilli, bifidobatteri, *Streptococcus* spp) e un lievito (*Saccharomyces boulardii*), come unico ceppo probiotico (6 studi) o un mix di due ceppi (4 studi). Nelle conclusioni gli Autori esprimono la necessità di ulteriori trial, pur considerando i dati promettenti: "Evidence limited to high quality trials (particularly for *Lactobacillus* GG and *Saccharomyces boulardii*) suggests that probiotics may be effective. Research done to date does

not permit determination of the effect of age (e.g., infant versus older children) or antibiotic duration (e.g., 5 days versus 10 days)... The current data are promising, but inconclusive. The use of *Lactobacillus* GG, or *Saccharomyces boulardii* at a dose of 5 to 40 billion CFU/day appear to hold promise as an option for coadministration with antibiotics, but there is insufficient evidence to recommend their use at this time." I risultati emersi dalle successive metanalisi realizzate nel 2010 da Kale-Pradhan⁴⁹ con LGG su adulti e bambini, da McFarland³⁹ e da Pozzoni⁵⁰ con il *Saccharomyces boulardii* su soggetti adulti hanno consolidato il ruolo preventivo di questi probiotici nella diarrea associata ad antibiotico terapia. Tali evidenze hanno avuto indubbiamente un peso determinante nel giudizio dell'ultima revisione Cochrane⁵¹, realizzata con un numero maggiore di RCT rispetto alla precedente (16 RCT con 3.432 partecipanti),



in cui scompare il termine *insufficient evidence* a favore di un'inconfutabile legittimazione: *"The current data suggest that Lactobacillus rhamnosus and Saccharomyces boulardii at a high dosage of 5 to 40 billion CFU/day may prevent the onset of AAD, with no serious side effects documented in otherwise healthy children ... No conclusions about the effectiveness and safety of other probiotic agents for pediatric AAD can be drawn"*. Non sono mancati ulteriori contributi scientifici a conferma dell'uso preventivo dei probiotici nella AAD nelle recentissime metanalisi di Videlock⁵² (34 studi che includevano 4.138 soggetti) e Hempel⁵³ (ben 63 trial con 11.811 partecipanti), quest'ultima pubblicata sulla prestigiosa rivista JAMA.

Probiotici e diarrea da *Clostridium difficile*

Il *Clostridium difficile* (CD) è un batterio Gram-positivo, anaerobio obbligato, sporigeno, presente nel 3-5% degli adulti e nel 66% dei neonati⁵⁴. Nei Paesi industrializzati viene considerato il principale responsabile della diarrea in ambito ospedaliero⁵⁵⁻⁵⁶. Ogni anno negli Stati Uniti vengono registrati da 300.000 a 3 milioni di casi di diarrea e colite da CD, pari al 70-80% dei casi di diarrea nosocomiale. Poiché la diarrea non costituisce la manifestazione esclusiva di tale patologia, a partire dal 2008 il tradizionale termine *Clostridium Difficile-Associated Diarrhea* (CDAD) è stato sostituito da quello più ampio di malattia o infezione da *Clostridium difficile* (*Clostridium Difficile-Associated Infection*, CDI) e indicato con il doppio acronimo CDAD/CDI⁵⁷.

Il CD può produrre sei tipi di tossine, ma i maggiori fattori di virulenza sono l'enterotossina (tossina A) e la citotossina (tossina B), la cui ricerca nelle feci rappresenta il cardine diagnostico. Nuovi ceppi isolati recentemente hanno ulteriormente aumentato la

trasmissibilità, la morbilità e la letalità della malattia. La CDAD/CDI è caratterizzata dalla comparsa di recidive: si definisce ricorrente un quadro in cui un nuovo episodio si verifica entro 8 settimane dopo la completa risoluzione del precedente. Le recidive si registrano per il 20% dopo il primo episodio, per il 40% dopo il secondo e per il 60% dopo più di due episodi. Le strategie di trattamento dei casi accertati di CDAD/CDI prevedono la sospensione dell'antibioticoterapia e di ogni tipo di farmaco antiperistaltico, reintegrazione di liquidi ed elettroliti e un'alimentazione adeguata. La terapia antibiotica specifica va impostata in funzione del tipo di infezione (primaria, recidivante) e della gravità del caso. Nelle forme non severe il metronidazolo e la vancomicina hanno mostrato eguale efficacia in numerosi studi clinici. L'adozione dei probiotici nella prevenzione della CDAD/CDI è stata ampiamente e vivacemente dibattuta⁵⁸⁻⁶¹, ma i relativi trial e metanalisi, associando dati di prevenzione primaria (pazienti a rischio di sviluppare la malattia) con la secondaria (prevenzione delle recidive), hanno inficiato statisticamente la potenziale valenza di tale intervento su queste due popolazioni. Difatti, l'ultima revisione Cochrane⁶² sul tema (2008) evidenzia, nei 4 trial esaminati (gli unici che soddisfacevano i criteri di inclusione), consistenti bias metodologici che non permettevano di legittimare l'associazione di probiotici con la terapia antibiotica convenzionale (*"There is insufficient evidence to recommend probiotic therapy as an adjunct to antibiotic therapy for C. difficile colitis. There is no evidence to support the use of probiotics alone in the treatment of C. difficile colitis."*). Ma una recentissima metanalisi⁶³ di 3 studi che avevano utilizzato un mix probiotico (*Lactobacillus acidophilus* CL1285 e *Lactobacillus casei* LBC80R) e l'analisi combinata di tali trial con 4 che avevano adottato il

Saccharomyces boulardii, mostrarono una significativa riduzione dell'incidenza di CDAD/CDI nel braccio probiotico, tanto da far concludere agli Autori *"It is our hypothesis that probiotics may be more effective in primary C. difficile infection (CDI) prevention than in secondary prevention of recurrent CDI in patients with an established CDI."*

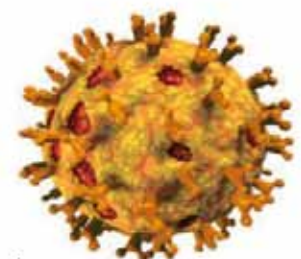
Probiotici e diarrea del viaggiatore

La diarrea del viaggiatore (TD, *Traveller's Diarrhea*), conosciuta anche con il termine suggestivo "la vendetta di Montezuma", è un evento molto comune. L'organismo statunitense di controllo sulla sanità pubblica CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) ha calcolato che annualmente 10 milioni di soggetti (dal 20% al 50% dei viaggiatori internazionali) sono colpiti da tale affezione⁶⁴.

I fattori di rischio comprendono la suscettibilità individuale, il Paese di origine (sono più vulnerabili coloro che provengono da contesti socio-economici industrializzati) e quello di destinazione⁶⁵. A tal proposito sono state definite attraverso un *grade* di rischio tre fasce del pianeta: minimo per Nordamerica, Europa occidentale e Australia; intermedio per Europa meridionale e Isole dell'estremo



Lattobacilli e bifidobatteri



virus

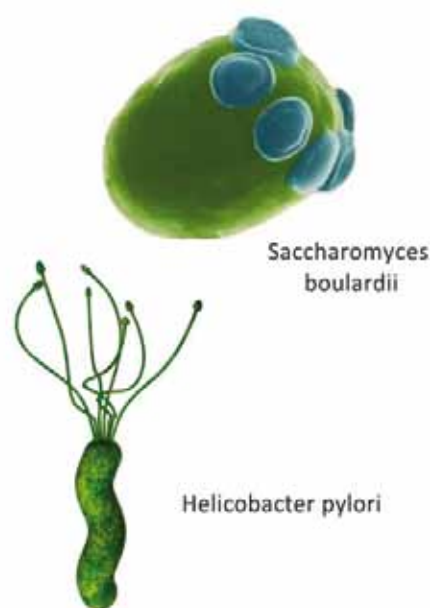
Oriente; massimo per Asia, Africa, Medioriente, Centroamerica e Sudamerica. Gli agenti eziologici risultano essere molteplici: batteri (80%), virus, parassiti, ma talora anche lo stress del viaggio, il cambio del regime dietetico e del clima possono scatenare diarrea. I patogeni batterici riscontrati con maggior frequenza sono, nell'ordine: *Escherichia coli* enterotossigeno (ETEC), *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *E. coli* enteroadesivo (EAEC), *Acrobacter* spp., *Bacteroides fragilis* enterotossigeno, benché recenti segnalazioni hanno evidenziato il ruolo di *Aeromonas* spp. e *Plesiomonas* spp. Tra i virus più comuni sono imputati *Rotavirus*, *Enterovirus* e il virus Norwalk, mentre tra i parassiti sono da ricordare la *Giardia lamblia*, l'*Entamoeba histolytica* e il *Cryptosporidium parvum*. Il contagio avviene per via oro-fecale, in primo luogo con l'assunzione di acqua e alimenti contaminati, ma anche attraverso la balneazione, soprattutto se effettuata in acque dolci. L'evoluzione è favorevole in quanto i casi non trattati guariscono in 2-5 giorni, ma talvolta la malattia può avere un decorso più prolungato, protrandosi fino a 10 giorni. Diversi ceppi probiotici sono stati utilizzati in studi preliminari sia per la prevenzione sia per il trattamento

della TD. In due successive metanalisi, McFarland ha evidenziato una significativa efficacia per il *Saccharomyces boulardii* e una miscela composta da *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum*^{66,39} ma tali conclusioni sono state confutate dalla recentissima metanalisi (2012) pubblicata sulla prestigiosa rivista Plos One dalle canadesi Ritchie e Romanuk³⁰. La valutazione di ben 74 studi, 84 trial e oltre 10.000 soggetti arruolati ha portato alla conclusione che "...in general, probiotics are beneficial in treatment and prevention of gastro-intestinal diseases. The only gastro-intestinal diseases where significant effect sizes were not observed were Traveller's Diarrhea and Necrotizing Enterocolitis (NEC). This effect may be due to the low number of studies on these diseases, or in the Traveller's Diarrhea case, the underlying mechanism of disease, which is often not bacterial."

Probiotici e infezione da *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (Hp) è un batterio Gram-negativo presente in circa la metà della popolazione mondiale⁶⁷. L'infezione da Hp, la cui prevalenza nei Paesi occidentali registra una sensibile riduzione in tutte le fasce d'età, si acquisisce generalmente nel corso della prima decade di vita e permane a meno che non si intervenga con una terapia antibiotica adeguata. La maggior parte dei soggetti infetti rimane asintomatica e non presenta complicanze nel corso della vita. Solo un'esigua percentuale di bambini progredisce verso la gastrite cronica attiva o la malattia ulcero-peptica. Il batterio è sospettato di indurre l'adenocarcinoma gastrico⁶⁸ e il linfoma MALT⁶⁹ (del tessuto linfoide associato alle mucose). Non mancano lavori scientifici su eventuali rapporti tra infezione da Hp e patologie pediatriche come l'anemia sideropenica, il reflusso gastro-

esofageo e l'asma. La localizzazione di Hp nello strato di muco che riveste l'epitelio dell'antro gastrico rende particolarmente difficile l'accesso agli antimicrobici necessari per eradicarlo. Il trattamento richiede una combinazione di farmaci capaci di raggiungere in concentrazioni efficaci il batterio nella sua nicchia ecologica. Le terapie attualmente adottate sono la cosiddetta "triplice" e la terapia sequenziale⁷⁰. Quest'ultima è risultata essere più efficace della prima, conseguendo un tasso di guarigione superiore al 90%. Tuttavia la dispepsia associata a infezione da Hp non sempre regredisce con l'eradicazione dell'infezione. Il miglioramento della sintomatologia dispeptica in soggetti infettati da Hp e sottoposti con successo a terapia eradicante si realizza infatti soltanto in un terzo dei casi⁷¹. L'insoddisfacente tasso di eradicazione (relativamente all'incremento della resistenza antibiotica), l'elevata percentuale di effetti collaterali indotti dagli antibiotici (fino al 30% nei soggetti trattati) e di recidive (30% a due anni dall'eradicazione⁷²) hanno rappresentato il razionale dell'integrazione terapeutica con probiotici. Al fine di colmare tale gap, gli obiettivi della supplementazione con probiotici nell'infezione da Hp sono: incrementare i tassi di eradicazione, ridurre la sintomatologia gastrointestinale causata dall'infezione e quella indotta dalla terapia antibiotica eradicante. Va altresì precisato che i probiotici non sostituiscono le terapie eradicanti. In un trial realizzato dal nostro gruppo di ricerca 40 bambini affetti da Hp furono sottoposti a terapia sequenziale (proposta dallo stesso team nel 2005⁷³) e randomizzati in cieco per ricevere placebo o *Lactobacillus reuteri* 55730 (10⁸ CFU/die)⁷⁴. Il tasso di eradicazione di Hp fu valutato con l'*Urea Breath Test* (¹³C-UBT), metodo specifico, sensibile e non invasivo, mentre la sintomatologia gastrointestinale fu monitorata e quantizzata utilizzando uno score



internazionale (GSRS, *Gastro-intestinal Symptom Rating Scale*)⁷⁵.

I risultati non mostrarono alcuna differenza significativa nel tasso di eradicazione tra il gruppo attivo e quello di controllo (85% vs. 80%; $p=NS$). Nel gruppo probiotico fu invece riscontrata una significativa riduzione della sintomatologia. In un successivo trial, realizzato su soggetti adulti che però non avevano iniziato la terapia eradicante, il *Lactobacillus reuteri* mostrò capacità di ridurre significativamente il tasso di eradicazione (monitorato con l'*Urea Breath Test* e l'antigenemia fecale) e la sintomatologia indotta dall'infezione (valutata con lo score GSRS)⁷⁶.

È stata di recente pubblicata una meta-analisi⁷⁷ che ha analizzato 14 trial randomizzati controllati (1.671 pazienti) in cui si valutava l'efficacia di diversi ceppi probiotici (*L. reuteri* 55730, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccaromyces boulardii*, *L. Johnsonii* La1, *Bifidobacterium breve* Bb99, *L. acidophilus* LB, *Bacillus clausii*, *L. gasseri* LG21). Dal lavoro emerge che il gruppo di pazienti trattati con probiotici in supporto alla terapia antibiotica presenta un maggiore *rate* di eradicazione con un minor numero di effetti collaterali (84% vs. 75%; OR 1,84). Inoltre, la supplementazione con il probiotico incrementa l'efficacia antibiotica nei pazienti *non responder* (88% vs. 76%; OR 2,47).

Probiotici e dolori addominali funzionali

I Disturbi Gastro-Intestinali Funzionali (DGIF) sono caratterizzati da un'eterogeneità di manifestazioni gastrointestinali non organiche, croniche o ricorrenti. A fronte di tale espressività clinica è emersa nel corso degli ultimi anni la necessità di standardizzarli⁷⁸ e limitare l'utilizzo di indagini strumentali razionalizzando di conseguenza le risorse economiche⁷⁹. Benché i cosiddetti criteri Roma III⁸⁰ non siano stati redatti con finalità di Linee Guida, essi

rappresentano attualmente il *gold standard* per la diagnosi clinica dei DGIF⁷⁹.

Il *Consensus* fornisce una classificazione basata sui sintomi riferiti dal bambino o dai genitori, alcuni dei quali dipendenti dall'età. Tra i DGIF del lattante gli estensori hanno annoverato rigurgito, coliche e dischezia, mentre per il bambino in età prescolare diarrea funzionale, stipsi funzionale e sindrome del vomito ciclico.

I DGIF del bambino più grandicello e dell'adolescente sono stati classificati in vomito e aerofagia (sindrome della ruminazione nell'adolescente, sindrome del vomito ciclico, aerofagia), stipsi e incontinenza (stipsi funzionale e incontinenza fecale non ritentiva) disturbi associati a dolore addominale (dispepsia funzionale, sindrome dell'intestino irritabile, emicrania addominale, dolore addominale funzionale, sindrome del dolore addominale funzionale)⁸⁰.

La prevalenza delle differenti manifestazioni dei DGIF varia notevolmente a seconda dell'età della popolazione studiata⁸¹, dei criteri metodologici utilizzati e del setting⁸²: ne è un esempio paradigmatico quella dei dolori addominali ricorrenti, che in Letteratura spazia dallo 0,5% al 19%⁸³.

I DGIF caratterizzati da dolore addominale come sintomo predominante rappresentano indubbiamente il gruppo più complesso e interessante^{84,85}. Secondo i criteri espressi dal Consensus Roma III la diagnosi di dolore addominale funzionale può generalmente essere posta in pazienti di età compresa tra i 4 e 18 anni in assenza di sintomi e/o segni di allarme (*red flags*), sulla base della sola storia clinica e dell'esame obiettivo, completati da una ricerca del sangue occulto nelle feci⁸⁰. In altre parole l'iter diagnostico approda a una diagnosi in positivo e non a quella di esclusione. Clinicamente sono accomunati dalla presenza di dolore almeno una volta alla settimana

negli ultimi due mesi precedenti la valutazione e dall'assenza di un processo infiammatorio, anatomico, metabolico o neoplastico che lo giustifichi (con la sola esclusione della sindrome del dolore addominale funzionale, FAP)⁸⁰. Per la FAP tali criteri comportano una frequenza episodica o continua e criteri insufficienti per sospettare altre forme di DGIF. Per formulare invece una diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile (IBS) devono essere associati malessere o dolore con almeno due dei seguenti quadri: a) miglioramento con la defecazione, b) insorgenza associata a una modifica di aspetto delle feci, c) insorgenza associata a una modifica di consistenza delle feci. In alcuni pazienti affetti da IBS è stato documentato un incremento della permeabilità intestinale, ma non è noto se questo rappresenti semplicemente il risultato della flogosi mucosale o un evento primario nel determinismo della stessa. In entrambi i casi l'intestino viene esposto agli antigeni luminali (alimentari, batterici) con attivazione del sistema immunitario mucosale. Alle alterazioni persistenti del microbiota intestinale si riconosce un ruolo potenziale nel determinismo dei disturbi funzionali del tratto gastrointestinale, potendo questo modulare diversi meccanismi implicati nella genesi dei sintomi^{7,8}. Benché la più recente revisione Cochrane (2009) non riporti prove di efficacia per i lattobacilli (*"no evidence that lactobacillus supplementation is effective in the management of children with recurrent abdominal pain."*)⁸⁶, una successiva review pubblicata su Gut⁸⁷, condotta su 19 RCT con 1.650 pazienti, concedeva spiragli applicativi per l'IBS (*"Probiotics appear to be efficacious in irritable bowel syndrome (IBS), but the magnitude of benefit and the most effective species and strain are uncertain."*). In un nostro recente trial⁸⁸ abbiamo indagato l'efficacia del LGG vs. placebo nell'indurre un miglioramento della sintomatologia dolorosa (ridu-

zione del numero e dell'intensità degli episodi) a breve e a lungo termine (obiettivo primario) e nel normalizzare eventuali alterazioni della permeabilità intestinale (outcome secondario). Furono randomizzati in doppio cieco 141 bambini con sintomatologia ascrivibile a IBS o FAP per ricevere LGG o placebo per otto settimane e seguiti in follow-up per altri due mesi.

L'intensità degli episodi dolorosi fu quantificata attraverso la *Visual Analogue Scale*, mentre la permeabilità intestinale fu valutata utilizzando come marker due zuccheri quali il lattulosio (diffusione passiva paracellulare) e mannitolo (diffusione passiva transcellulare). I risultati hanno dimostrato l'efficacia del LGG, rispetto al placebo, nel ridurre significativamente la frequenza ($p<0,01$) e la severità ($p<0,01$) degli episodi dolorosi a fine terapia e alla conclusione del follow-up

($p<0,02$ e $p<0,001$, rispettivamente). Tali vantaggi risultarono significativamente più evidenti nei soggetti affetti da IBS rispetto a quelli con FAP. Considerando che i pazienti arruolati presentavano un incremento dell'indice di permeabilità intestinale ugualmente rappresentato nei due gruppi (attivo e placebo), ci è sembrato interessante il riscontro, al termine del trattamento, della migliore permeabilità intestinale solo nei bambini che assumevano LGG. I nostri risultati sono stati sostanzialmente confermati in una successiva metanalisi sugli effetti del *Lactobacillus rhamnosus* GG nei DGIF caratterizzati da dolore addominale⁸⁹. Il lavoro difatti ha mostrato la valenza terapeutica di questo ceppo probiotico nel ridurre l'intensità del dolore nelle diverse espressioni cliniche e nel ridurre significativamente la frequenza nel sottogruppo di soggetti con IBS.

Considerazioni finali

A fronte di quanto esposto, si può asserire che l'adozione dei probiotici rappresenta un intrigante e vantaggioso ausilio terapeutico nella prevenzione e nel trattamento di alcune patologie gastrointestinali. Tali applicazioni sono state legittimate da lavori scientifici convogliati in numerose metanalisi. Quella più recente e completa³⁰ non ha evidenziato differenze di efficacia per quel che riguarda l'età dei soggetti trattati, la durata del trattamento o l'eventuale associazione di ceppi batterici. Inoltre, dosaggi più elevati ($1-9 \times 10^{11}$, 10^{12} CFU/die) non hanno comportato ulteriori vantaggi. È altrettanto opportuno precisare che nella scelta di un probiotico il tipo di patologia e la specificità del ceppo rappresentano fattori determinanti per approdare a risultati significativi.

Bibliografia

- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688-93.
- Kamada N, Núñez G. Role of the gut microbiota in the development and function of lymphoid cells. *J Immunol* 2013;190:1389-95.
- Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol* 2013, Jan 14.
- Castro-Sánchez P, Martín-Villa JM. Gut immune system and oral tolerance. *Br J Nutr* 2013;109:S3-S11.
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology* 2009;9:313-23.
- Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J Pediatr* 2009;155:823-8.
- Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1782-91.
- Nell S, Suerbaum S, Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:564-77.
- Di Cagno R, Rizzello CG, Gagliardi F et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:3963-71.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011;474:327-36.
- Gigante G, Tortora A, Ianaro G et al. Role of gut microbiota in food tolerance and allergies. *Dig Dis* 2011;29:540-9.
- Penders J, Thijs C, van den Brandt PA et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;56:661-7.
- Watanabe S, Narisawa Y, Arase S et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:587-91.
- Cani PD. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:50-3.
- Frazier TH, DiBaise JK, McClain CJ. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. *J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:145-205.
- Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012;3:279-88.
- Rauch M, Lynch SV. The potential for probiotic manipulation of the gastrointestinal microbiome. *Curr Opin Biotechnol* 2012;23:192-201.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:468-81.
- Balakrishnan M, Floch MH. Prebiotics, probiotics and digestive health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:580-5.
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104:51-63.
- Metchnikoff E. The prolongation of life. Optimistic studies. London: Butterworth-Heinemann;1907.
- Tissier H. Taxonomy and ecology of bifidobacteria. *Bifidobacteria Microflora* 1984;3:11-28.
- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965;147:747-8.
- Sperti G.S. Probiotics. AVI Publishing Co. Inc., West Point, Connecticut (1971).
- Parker RB. Probiotics the other half of the antibiotic story. *Animal Nutr Health* 1974;29:4-8.
- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989;66:365-78.
- Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998;39:237-8.
- Miniello VL, Colasanto A, Diaferio L et al. Too fast, too soon to call it "probiotic". *Minerva Pediatr* 2010;62:105-7.
- Carter MJ. Evidence-based medicine: an overview of key concepts. *Ostomy Wound Manage* 2010;56:68-85.

30. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One* 2012;7:e34938.
31. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis. Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:288-96.
32. Weichert S, Schroten H, Adam R. The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:56-62.
33. Aureli P, Capurso L, Castellazzi AM et al. Probiotics and health: An evidence-based review. *Pharmacol Res* 2011;63:366-76.
34. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:S149-53.
35. Malek MA, Curns AT, Holman RC et al. Diarrhea and rotavirus-associated hospitalizations among children less than 5 years of age: United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2006;117:1887-92.
36. Hartling L, Bellemare S, Wiebe N et al. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;(3):CD004390.
37. Szajewska H, Hoekstra JH, Sandhu B. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:522-7.
38. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD003048.
39. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010;16:2202-22.
40. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infections diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109:678-84.
41. Pieścik-Lech M, Urbańska M, Szajewska H. Lactobacillus GG (LGG) and smectite versus LGG alone for acute gastroenteritis: a double-blind, randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2013;172:247-53.
42. Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:289-303.
43. Basu S, Paul DK, Ganguly S et al. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:208-13.
44. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 15;25:871-81.
45. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:247-53.
46. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257-64.
47. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238-50.
48. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004827.
49. Kale-Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010;30:119-26.
50. Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG et al. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2012;107:922-31.
51. Johnston BC, Golden berg JZ, Vandvik PO et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD004827.
52. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1355-69.
53. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1959-69.
54. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and non-epidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007;45:992-8.
55. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008 30; 359:1932-40.
56. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med.* 2011;365:1693-703.
57. Jawa RS, Mercer DW. *Clostridium difficile*-associated infection: a disease of varying severity. *Am J Surg* 2012;204:836-42.
58. Friedman G. The role of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:763-79.
59. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics. *Int J Infect Dis* 2012;16:786-92.
60. Na X, Kelly C. Probiotics in *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:S154-8.
61. Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Lancet Infect Dis* 2009;9:237-44.
62. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1): CD004611.
63. Johnson S, Maziade PJ, MacFarland LV et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis* 2012;16:786-92.
64. "Travelers' Diarrhea". Centers for Disease Control and Prevention. November 21, 2006.
65. Marchou B. Traveller's diarrhea: epidemiology, clinical practice guideline for the prevention and treatment. *Presse Med* 2013;42:76-81.
66. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:97-105.
67. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:383-8.
68. Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G et al. *H. pylori* infection and gastric cancer: state of the art. *Int J Oncol* 2013;42:5-18.
69. Bertoni F, Coiffier B, Salles G et al. MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment. *Oncology* 2011;25:1134-42.
70. Gatta L, Vakil N, Leandro G et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3069-79.
71. Wilhelm SM, Johnson JL, Kale-Pradhan PB. Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for *Helicobacter pylori*. *Ann Pharmacother* 2011;45:960-6.
72. Magistà AM, Ierardi E, Castellaneta S et al. *Helicobacter pylori* status and symptom assessment two years after eradication in pediatric patients from a high prevalence area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:312-8.
73. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP et al. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005;129:1414-9.
74. Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1461-8.
75. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS: a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1988;33:129-34.
76. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter* 2008;13:127-34.
77. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-68.
78. Rasquin-Weber A, Hyman PE et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999;45:60-68.
79. Primavera G, Amoroso B, Barresi A et al. Clinical Utility of Rome Criteria Managing Functional Gastrointestinal Disorders in Pediatric Primary Care. *Pediatrics* 2010;125:155-61.

80. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
81. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-26.
82. Chitcara DK, Rawad DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1868-75.
83. Ramchandani PG, Hotopf M, Sandhu B, Stein A; ALSPAC Study Team. The epidemiology of recurrent abdominal pain from 2 to 6 years of age: results from a large population based study. *Pediatrics* 2005;116:46-50.
84. Hyams JS. Irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, and functional abdominal pain syndrome. *Adolesc Med Clin* 2004;15:1-15.
85. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP et al. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:249-61.
86. Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003019.
87. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325-32.
88. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics* 2010;126:1445-52.
89. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1302-10.





Varicella: meglio pensarci in tempo

Nicolosi L, Pansini V, Liberati L^o, Mancini R*, Villani A

UOC Pediatria generale e Malattie infettive Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ^oInfermiera per le vaccinazioni, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, *Università degli Studi "La Sapienza", Facoltà di Medicina e Chirurgia, Roma

Parole chiave

varicella, strategie vaccinali, immunità di gregge

Key words

chickenpox, vaccine strategies, herd immunity

Riassunto

La varicella è una malattia esantematica infettiva ed epidemica causata dal Virus della Varicella Zoster (VZV) appartenente alla famiglia degli herpes virus. La varicella a tutt'oggi rimane la malattia prevenibile da vaccino più diffusa nel nostro Paese. Segnaliamo un caso di varicella insorto precocemente in una bambina sindromica di 4 mesi di vita affetta da cardiopatia congenita complessa, allattata al seno dalla mamma non immune e contagiata dalla sorellina di 3 anni che frequenta l'asilo. Le complicanze più gravi della varicella si riscontrano nei bambini molto piccoli, in età adulta e negli immunodepressi. L'OMS raccomanda ormai da anni l'introduzione di massa del vaccino in età pediatrica, ma in Italia la questione è ancora controversa.

Abstract

Chickenpox is an infectious and epidemic rash illness caused by the Varicella Zoster Virus (VZV) belonging to the family of herpes viruses. Chickenpox is still the most common vaccine-preventable disease in our Country. We report a case of chickenpox precociously occurred in a syndromic child 4 months-old, suffering from complex congenital heart disease, breast fed by the mother not immune, and infected by her 3 year-old sister attending the kindergarten. The most serious complications of chickenpox are found in very young children, in adulthood, and in immunosuppressed. WHO has recommended since many years the introduction of mass vaccination in children, but in Italy the issue is still controversial.

Descrizione del caso

Anita è nata a gennaio 2011 e quando giunge alla nostra osservazione, il 5 maggio 2012, ha 4 mesi e mezzo; ci viene inviata dai colleghi della Cardiologia per iniziare i vaccini in ambiente protetto. Non è stata ancora vaccinata perché affetta da sindrome di VACTERL con tetralogia di Fallot e arco aortico destro, atresia esofagea di III tipo operata, malformazione anoretale sottoposta ad anorettoplastica. È importante iniziare a immunizzarla subito, anche perché a distanza di circa 20 giorni è previsto intervento correttivo di cardiocirurgia.

La bambina risulta idonea alla vaccinazione, ma in anamnesi familiare viene riferito che la sorellina di 3 anni dal giorno prima manifesta febbre ed elementi vescicolosi su tutto il corpo: è varicella. Il padre risulta immune, mentre la mamma, che allatta, non ha mai contratto la malattia né è stata vaccinata; quindi Anita non è protetta dagli anticorpi materni.

La situazione a questo punto si complica: se Anita dovesse contrarre la varicella, rischierebbe le complicanze severe della malattia. Vacciniamo Anita subito contro la varicella? La bambina ha 4 mesi e, anche se in particolari situazioni cliniche si può anticipare la vaccinazione prima dei 12 mesi di vita, questa è sconsigliata prima dei 6 mesi di età. Vacciniamo intanto Anita contro le altre malattie come lo pneumococco, frequente complicanza di varicella? Se dovesse presentare una febbre post-vaccinale, questa confonderebbe la diagnosi differenziale con la varicella, imponendo a quel punto un ricovero. Allontaniamo Anita dalla sorellina? La contumacia di varicella dura fino a 21 giorni e Anita è in lista per un importante intervento di cardiocirurgia tra 20 giorni; anche se al momento è un "Fallot rosa", la situazione potrebbe aggravarsi, imponendo un intervento d'urgenza.

Non ci rimane pertanto che rinviare le vaccinazioni di Anita, allertare i genitori su un ricovero se si presentasse febbre, allontanare la sorellina malata dal contatto con Anita, ma soprattutto fare subito l'unica cosa possibile e utile ad Anita: vaccinare subito la mamma contro la varicella.

Epidemiologia, modalità di trasmissione

L'infezione primaria da VZV causa la varicella, una malattia infettiva dell'infanzia molto diffusa e altamente contagiosa.

La varicella contratta in età pediatrica è generalmente percepita come una patologia benigna. Tuttavia, può essere associata a una serie di complicanze di tipo neurologico (cerebellite acuta, encefalite, meningite, paralisi del nervo faciale), infettivo (cellulite, ascessi, artrite settica, osteomielite, polmonite pneumococcica), ematologico (anemia, porpora trombocitopenica autoimmune), sindrome di Reye e, occasionalmente, può essere fatale. Il 90% dei soggetti all'anno di vita è suscettibile alla malattia e una quota rilevante dei soggetti tra 1 e 9 anni non ha anticorpi¹. In Italia i dati di sieroconversione relativi al 2004 sono sovrapponibili a quelli del 1997, confermando che il nostro Paese, per quanto riguarda la varicella, si trova ancora in "era pre-vaccinale" (Figura 1) specie in confronto ad alcuni Paesi Europei, documentando per l'Italia una modalità di circolazione del VZV significativamente diversa^{2,3} (Figura 2).

La varicella nell'adulto è associata a un incremento della morbosità e mortalità, assume un decorso più prolungato e si manifesta con una sintomatologia più invalidante rispetto all'età pediatrica. L'incidenza di ospedalizzazione e di mortalità, in gruppi selezionati a rischio come gli immunodepressi, soggetti portatori di malattie croniche, donne in gravidanza, è significativa.

Figura 1. Confronto tra la sieroprevalenza al VZV per fasce d'età in Italia. 1996-1997 e 2003-2004.

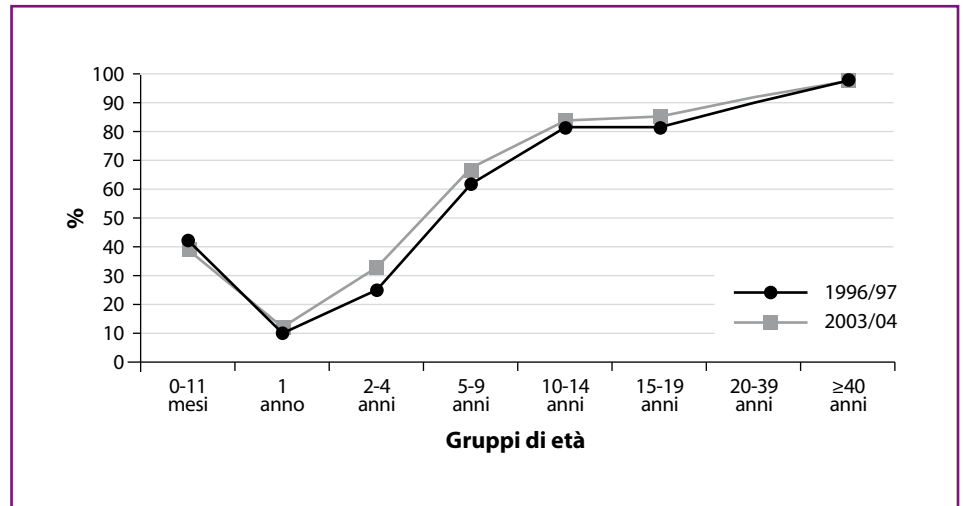
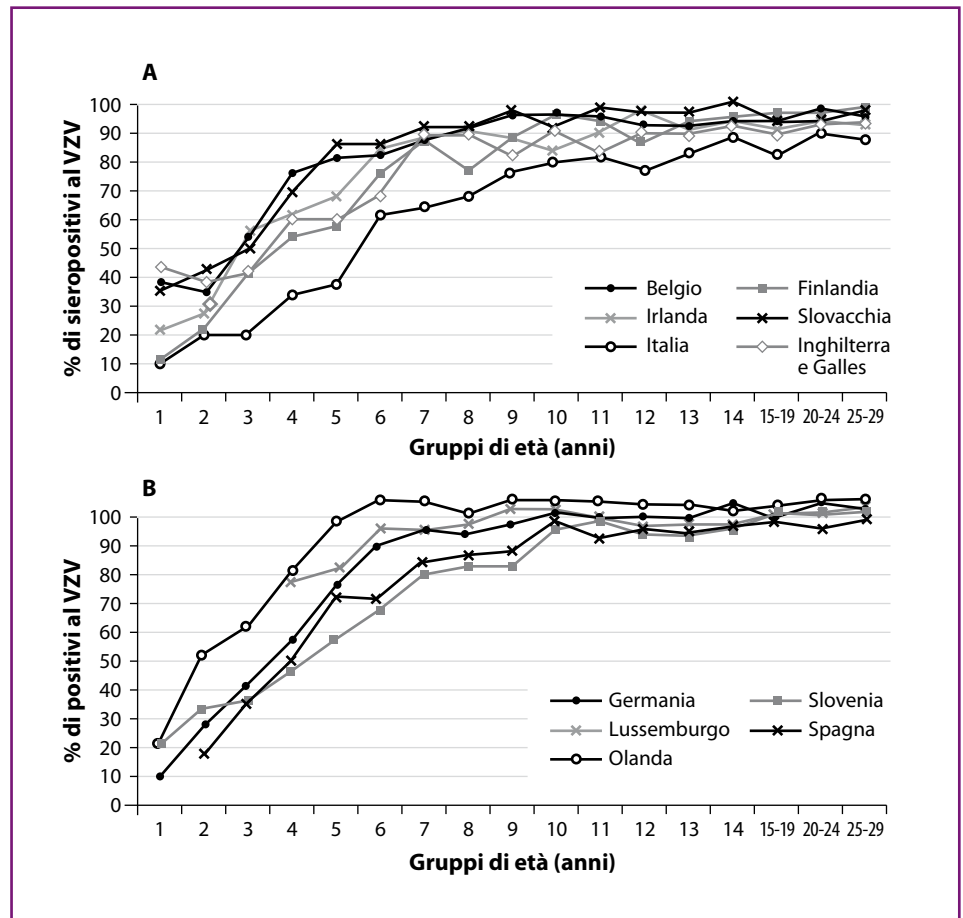


Figura 2. Confronto tra la sieroprevalenza al VZV per fasce d'età in alcuni Paesi Europei.



La varicella a tutt'oggi rimane la malattia prevenibile da vaccino più diffusa nel nostro Paese. L'unico serbatoio di infezione è rappresentato dall'uomo e la malattia ha un tipico andamento endemico-epidemico, con punte sta-

gionali nei mesi invernali e fino alla prima parte della primavera, periodo che coincide con la frequenza scolastica. La trasmissione più frequente è da persona a persona attraverso goccioline di Flugge o per contatto di un soggetto

suscettibile con le lesioni cutanee di un paziente affetto da varicella o herpes zoster. In quest'ultimo caso il virus si diffonde prevalentemente attraverso le lesioni cutanee e, più di rado, mediante le secrezioni delle vie aeree⁴.

Il periodo di incubazione della malattia varia tra i 10 e i 21 giorni e, in Italia, la varicella è soggetta a notifica obbligatoria così come è obbligatorio l'isolamento del paziente affetto. Il paziente è contagioso già 48 ore prima della comparsa della prima vescicola e per tutto il periodo di formazione delle nuove vescicole, circa 4-5 giorni. L'infezione primaria si manifesta con un esantema cutaneo (rash) accompagnato da febbre non molto elevata; prima compaiono piccole papule rosa pruriginose a ondate successive su tutto il corpo, poi le papule evolvono in vescicole, successivamente in pustole e, infine, in croste; l'esantema tipico è costituito dalla presenza di circa 250-300 lesioni.

La diagnosi di varicella in genere è clinica e sierologicamente si basa sul dosaggio degli anticorpi specifici a distanza di 10-15 giorni dall'avvenuto contagio; l'immunità che si contrae con lo stato di malattia è di tipo permanente. Le reinfezioni sintomatiche (seconda varicella) sono rarissime negli immunocompetenti. Studi sull'immunogenicità del vaccino a virus vivo attenuato hanno mostrato che la presenza di anticorpi sierici al momento dell'esposizione al virus non necessariamente garantisce la protezione dalla malattia clinica, specialmente nei pazienti immunocompromessi. Si ritiene pertanto che gli anticorpi sierici non siano completamente protettivi; l'immunità cellulo-mediata e secretoria sarebbero invece molto importanti per la protezione; è stato visto infatti che bambini con difetti congeniti dell'immunità cellulo-mediata sono ad alto rischio per l'insorgenza di infezioni gravi e a volte mortali^{5,6}.

I dati raccolti nel 2005 dalla rete Spes (Sorveglianza pediatri sentinella) dell'Istituto Superiore di Sanità, indicano per la varicella un tasso di incidenza di 40 casi per 1000, leggermente in calo rispetto al 2004 e senza rilevanti differenze per area geografica (Figura 3). I principali picchi di incidenza si sono osservati in primavera (marzo-maggio) e a dicembre. La fascia di età più colpita è quella dei bambini tra 1 e 4 anni di età, con un'incidenza di 73 casi per 1000, con un tasso di complicanze nei bambini sani che può arrivare al 4-5%⁷. Nel 2005 in Italia sono stati registrati 1.079 ricoveri ordinari di varicella (circa 3 ricoveri al giorno) di cui il 64,4% ha interessato la fascia 0-14 anni⁸ (Figura 4).

La maggior parte dei ricoveri (63%) per varicella decorrono senza complicazioni; la complicanza specificata più diffusa è quella dell'encefalite post-varicella (sia le encefaliti propriamente dette, circa un terzo del totale, sia la cerebellite acuta), per un totale di 102 ricoveri, interessando maggiormente sempre i bambini di età compresa tra 1 e 14 anni⁹. Le complicanze ematologiche possono essere molto frequenti. Nonostante siano spesso sottovalutate per il loro carattere benigno (non richiedono il più delle volte trasfusioni né somministrazione parenterale di immunoglobuline) generano, specie nei bambini più piccoli, ricoveri ospedalieri anche prolungati¹⁰.

Figura 3. Dati Spes dell'ISS (incidenza di 40 casi per 1000).

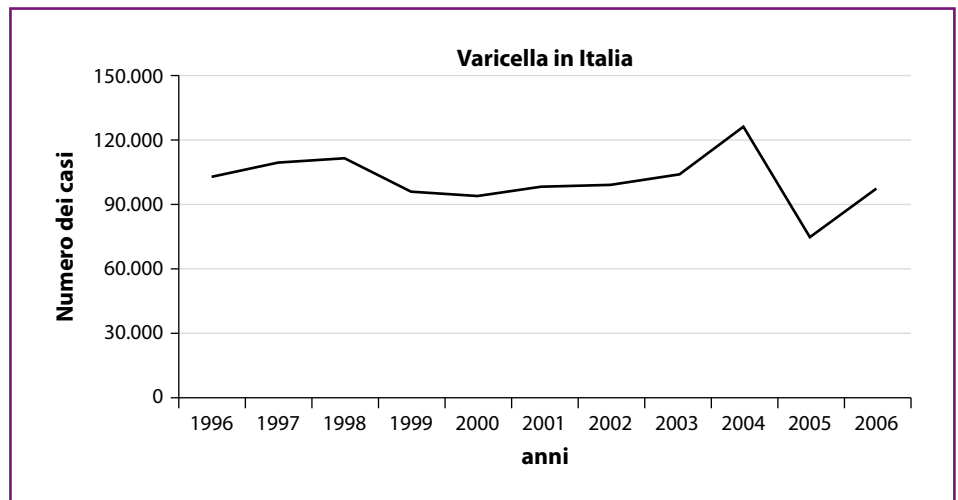
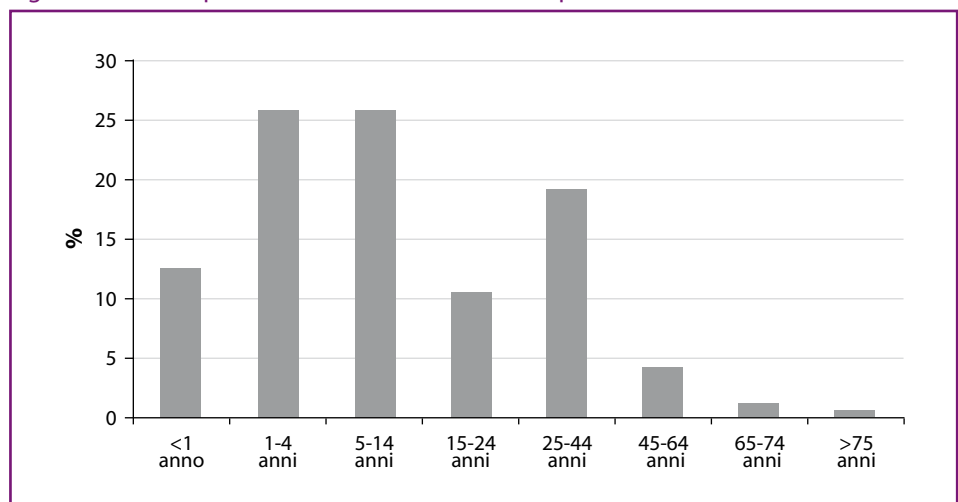


Figura 4. Ricoveri per varicella nel 2005 stratificati per fascia d'età.



Il virus della varicella, una volta entrato nell'organismo, rimane indovato in modo latente anche per molti anni, una sua riattivazione può generare l'infezione da *Herpes Zoster* (HZ) con comparsa di un rash vescicolare molto doloroso localizzato prevalentemente lungo il decorso dei nervi intercostali (sfogo o malattia di S. Antonio). Nonostante la trasmissione da soggetti con HZ a soggetti suscettibili sia notevolmente bassa, circa il 15-30%, la malattia può insorgere da un caso di herpes zoster ed essere causa di epidemia che diffonde rapidamente tra i suscettibili.

Va segnalata inoltre la breakthrough varicella o *Mild Varicella-Like Syndrome* (MVLS): con tale termine si intende un'infezione che insorge dopo esposizione al virus selvaggio in coloro che sono stati precedentemente vaccinati. In tali soggetti, 42 giorni dopo la vaccinazione, si registra la comparsa di lesioni cutanee, generalmente in numero <50, a fronte delle 300 lesioni cutanee che si verificano in più del 90% dei bambini non vaccinati. La maggior parte degli studi ha notato che la MVLS si verifica nell'1-3% dei bambini ogni anno^{11,12}. I pazienti con breakthrough varicella possono avere un rash maculopapulare, piuttosto che un rash vescicolare¹³. La breakthrough varicella è ancora fonte di preoccupazione in quanto i bambini infetti possono trasmettere la varicella ad altri¹⁴. La gestione della varicella si basa sul trattamento dei sintomi e sull'uso di agenti antivirali, come l'acyclovir. Tuttavia, la terapia farmacologica antivirale ha un effetto limitato, deve essere somministrata il più presto possibile dopo la comparsa del rash e comunque non ha alcuna influenza sulla riduzione delle forme neurologiche, mentre è decisiva nel determinare una riduzione delle complicanze infettive¹⁵. La prevenzione dell'infezione mediante la vaccinazione, rispetto al trattamento farmacologico della malattia, rimane la modalità più efficace nella gestione della varicella¹⁶.

Discussione

Il vaccino contro la varicella fu sviluppato da Takahashi in Giappone nel 1970 e autorizzato in Giappone e Corea nel 1988. È un vaccino vivo attenuato, a partire dal ceppo Oka (isolato dalle vescicole di un bambino di 3 anni la cui famiglia si chiamava Oka). L'evoluzione dell'utilizzo del vaccino negli Stati Uniti ha seguito un percorso articolato:

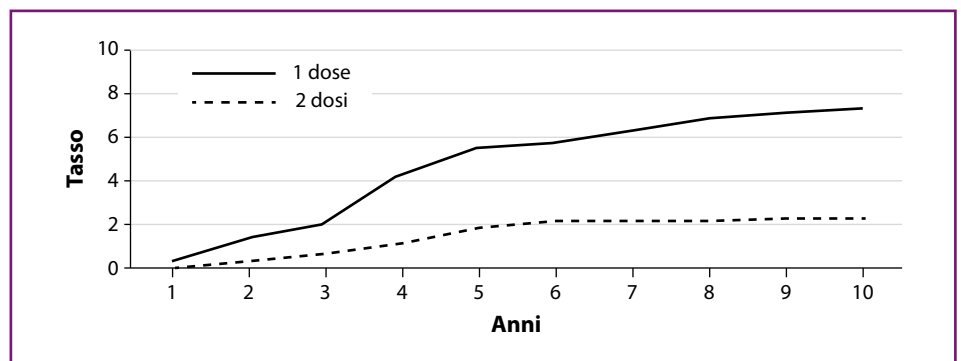
- nel 1995 la *Food and Drug Administration* (FDA) autorizza il vaccino contro la varicella;
- nel 1996 l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) raccomanda la vaccinazione ai bambini di età compresa tra 12 e 18 mesi, il recupero dei bambini suscettibili di età compresa tra 19 mesi e 12 anni, la vaccinazione a categorie a rischio, quali gli operatori sanitari e familiari di pazienti ad alto rischio di gravi complicanze da varicella. L'ACIP raccomanda pertanto 1 dose di vaccino per i bambini di età compresa tra 12 mesi e 12 anni, e 2 dosi a distanza di 4-8 settimane per le persone di età ≥ 13 anni;
- nel 1999 l'ACIP aggiorna le indicazioni per il controllo delle epidemie, includendo l'uso del vaccino nelle persone maggiormente esposte al contagio, come gli operatori scolastici, gli adolescenti e gli adulti altamente esposti;
- nel 2007 l'ACIP adotta nuove raccomandazioni che comprendono 2 dosi di vaccino nei bambini (la prima tra i

12-15 mesi e la seconda dose all'età di 4-6 anni) nel programma di vaccinazione universale contro la varicella, e 2 dosi di vaccino (a distanza di almeno 4-8 settimane) per tutti gli adolescenti e gli adulti suscettibili.

Il razionale di questa scelta mirava a:

- ridurre ulteriormente i casi di varicella e le sue complicanze;
- ridurre ulteriormente e prevenire le epidemie di varicella. Nonostante i successi del programma di vaccinazione precedente (tra il 1997 e il 2005 infatti, il tasso di copertura vaccinale per la varicella nei bambini tra i 19 e 35 mesi di età salì dal 26 all'88%)¹⁷, una dose di vaccino si dimostrò non sufficiente a prevenire epidemie di varicella in situazioni ad alta contagiosità (ad esempio, scuole, ospedali ecc.). I focolai epidemici furono meno numerosi e di dimensioni più piccole rispetto al periodo pre-vaccino, ma continuarono a verificarsi nelle scuole nonostante alte coperture con una dose di vaccino;
- migliorarne l'immunogenicità. Studi sulla risposta immunitaria hanno mostrato che una percentuale maggiore di persone che aveva ricevuto 2 dosi di vaccino, aveva titoli anticorpali protettivi, con un incremento di più di 10 volte 6 settimane dopo la seconda dose, rispetto ai soggetti che avevano ricevuto solo una dose di vaccino¹⁸. Diversi studi hanno mostrato che una seconda dose di vaccino riduce la breakthrough varicella nei bambini¹⁹ (Figura 5).

Figura 5. Tasso cumulativo di breakthrough varicella per 1 e 2 dosi di vaccino singolo per la varicella tra i bambini di età compresa tra 12 mesi e 12 anni, per numero di anni dopo la vaccinazione – USA, 1993-2003.



La disponibilità di un vaccino per la varicella ha permesso la sua inclusione nei programmi di vaccinazione in diversi Paesi, ma la vaccinazione universale è stata introdotta in relativamente pochi Paesi in tutto il mondo²⁰.

L'OMS nel 1998 ha raccomandato l'introduzione della vaccinazione contro la varicella nei Paesi in cui la malattia è un problema socio-economico e di salute pubblica relativamente importante e dove possono essere raggiunte e mantenute coperture elevate (85-90%)²¹.

Nel 2004, il Gruppo di lavoro Europeo sulla Varicella (EuroVar), ha elaborato le raccomandazioni sulla vaccinazione universale contro la varicella in età pediatrica, consigliando la vaccinazione universale contro la varicella a tutti i bambini sani di età compresa tra 12-18 mesi, con la disposizione che siano raggiunte e mantenute elevate coperture vaccinali²². Il vaccino infatti può essere usato sia a livello individuale per proteggere gli adolescenti e gli adulti sensibili, sia a livello di popolazione, per coprire tutti i bambini come parte di un programma di immunizzazione nazionale. La vaccinazione di adolescenti e adulti proteggerà i soggetti a rischio, ma non avrà un impatto significativo sull'epidemiologia della malattia nella popolazione, cosa che invece ha l'uso estensivo come vaccinazione di massa nella fascia pediatrica. Se fossero raggiunte e mantenute alte coperture, la malattia potrebbe praticamente scomparire. Se si ottenesse solo una copertura parziale in età pediatrica, l'epidemiologia potrebbe spostarsi, portando a un aumento del numero di casi in bambini più grandi e negli adulti. Modelli matematici internazionali e nazionali infatti mostrano che la vaccinazione su larga scala per i nuovi nati andrebbe attuata solo se si potessero raggiungere in tempi brevi coperture vaccinali superiori all'80% in ogni coorte di nascita. In caso contrario si verificherebbe uno spostamento in avanti dell'età dei casi, con una maggiore incidenza nelle età in cui la malattia è più grave.

Nel 2005 sono stati autorizzati due vaccini combinati tetravalenti contro morbillo, parotite, rosolia, varicella (MPRV). I vaccini combinati MPRV offrono l'opportunità di facilitare l'inclusione della vaccinazione contro la varicella nei programmi nazionali di immunizzazione nei Paesi in cui la vaccinazione non è attualmente implementata, e inoltre di migliorare la compliance della vaccinazione nei Paesi che attualmente vaccinano con il vaccino monovalente. È ragionevole aspettarsi che sostituire le due dosi di vaccino per morbillo, parotite, rosolia (MPR) con due dosi di MPRV secondo l'attuale calendario vaccinale consentirà di mantenere le stesse elevate coperture vaccinali raggiunte per la vaccinazione MPR con la possibilità di ridurre l'impatto della patologia in termini di ospedalizzazioni, complicanze e costi della malattia²³. I dati ufficiali del Ministero della Salute relativi all'anno 2008 riportano una copertura media per la prima dose di MPR del 90,1%^{24,25}. È stato documentato negli USA un aumentato rischio di comparsa di convulsioni febbrili dopo somministrazione della prima dose di vaccino tetravalente (MPRV) rispetto alla somministrazione separata di vaccini MPR e vaccino antivariella, pertanto il Working Group Pediatrico dell'AIFA, ad agosto 2011, in analogia a quanto suggerito in altri Paesi, raccomanda a tutt'oggi ai pediatri e agli altri operatori sanitari interessati, di non usare il vaccino tetravalente MPRV come prima dose per l'immunizzazione contro morbillo, parotite e rosolia, di effettuare la prima vaccinazione somministrando separatamente i vaccini MPR e varicella nella stessa seduta e che il vaccino MPRV può essere utilizzato per la seconda dose²⁶.

In Italia l'obiettivo primario di sanità pubblica per la vaccinazione antivariella è rappresentato dalla riduzione del numero di casi con complicanze e ospedalizzazioni, oltre al più generale contenimento della morbosità della malattia.

Gli obiettivi relativi alla vaccinazione antivariella sono stati aggiornati a febbraio 2012 nel nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 (PNPV 2012-2014) che prevede:

- offerta attiva della vaccinazione antivariella agli adolescenti suscettibili (11-18 anni), alle donne suscettibili in età fertile e ai soggetti a elevato rischio individuale e professionale;
- raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali per 1 dose di vaccinazione antivariella $\geq 95\%$ entro i 2 anni di età, a partire dalla coorte 2014;
- raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali per 2 dosi di vaccinazione antivariella $\geq 95\%$ nei bambini di 5-6 anni di età e negli adolescenti, a partire dalla coorte 2014.

Tale strategia appare giustificata infatti solo se adottabile su scala nazionale al fine di ottenere una marcata riduzione della morbosità e delle complicazioni della malattia, ma questo obiettivo richiede il raggiungimento di livelli di performance vaccinale che non sono oggi uniformemente garantiti dalle Regioni. Essendo in atto nel nostro Paese alcune esperienze regionali di introduzione della vaccinazione universale ed essendo in corso, in sede europea, studi di valutazione dell'impatto potenziale di queste strategie, viene deciso di posticipare l'introduzione della vaccinazione universale per la varicella in tutte le Regioni al 2015, quando saranno cioè disponibili i risultati delle valutazioni e i dati di monitoraggio provenienti dai programmi vaccinali pilota (Basilicata, Calabria, PA Bolzano, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Veneto).

Alla stato attuale pertanto, il PNPV 2012-2014 raccomanda che la vaccinazione antivariella sia offerta ai seguenti gruppi di popolazione, elencati in ordine di priorità:

- adolescenti suscettibili (11-18 anni);
- persone suscettibili che vivono con immunodepressi quali persone con AIDS o altre manifestazioni cliniche

dell'infezione da HIV, neoplasie che possano alterare i meccanismi immunitari con deficit dell'immunità cellulare, o con ipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia o in trattamento con farmaci immunosoppressori di lunga durata;

- persone senza precedenti di varicella con patologie a elevato rischio quali: leucemia linfatica acuta in remissione, insufficienza renale cronica, patologie per le quali è programmato un trapianto d'organo, infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una proporzione di CD4 \geq 200/L;

- donne in età fertile senza precedenti di varicella (la vaccinazione va praticata procrastinando la possibilità di intraprendere la gravidanza per 3 mesi);
- persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario. Prioritariamente la vaccinazione dovrebbe essere eseguita dal personale sanitario che è a contatto con neonati, bambini, donne gravide o con persone immunodepresse;
- lavoratori suscettibili che operano nei seguenti ambienti (in ordine di priorità): asili nido, scuole materne, scuole primarie, scuole secondarie.

Figura 6. Tasso di incidenza della varicella suddiviso per fasce d'età nella regione Sicilia (anni 2003-2007).

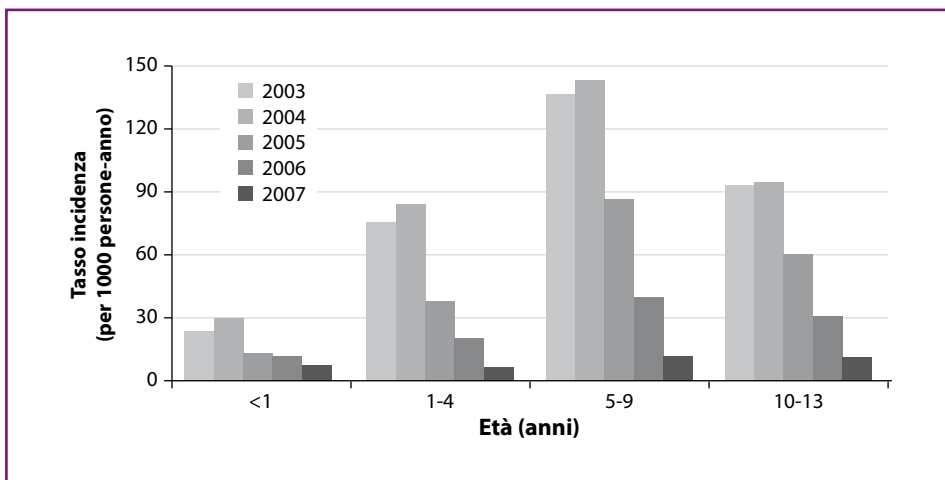
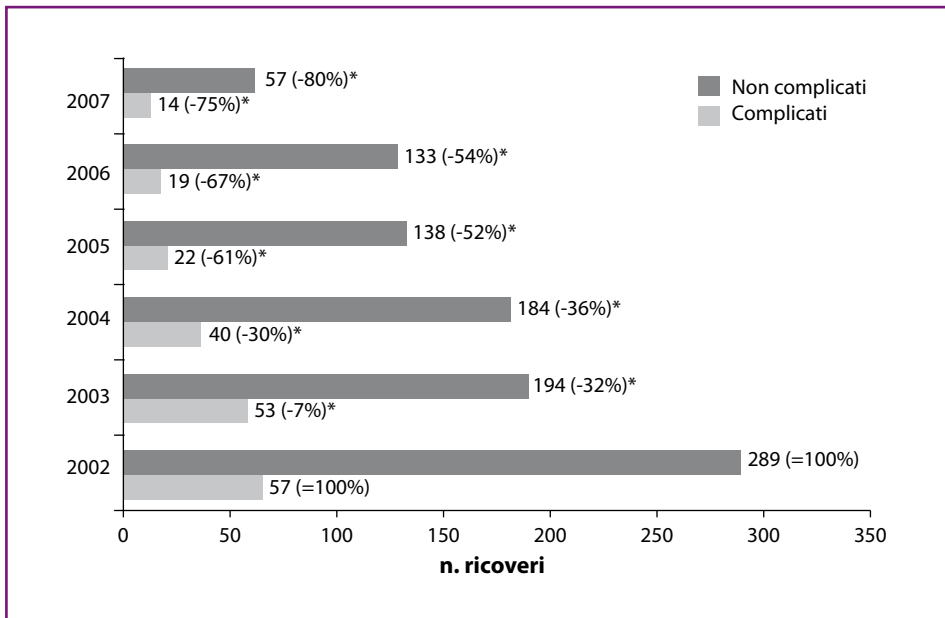


Figura 7. Ricoveri per varicella nella regione Sicilia complicati e non (anni 2002-2007).



Nella Regione Sicilia dal 2003 è stata introdotta la vaccinazione universale contro la varicella. Una dose di vaccino è stata raccomandata per i bambini di età compresa tra 14 mesi e 12 anni, e 2 dosi sono state raccomandate per gli adolescenti e adulti suscettibili²⁷ (Figura 6). Attualmente in Sicilia la vaccinazione antivariella è efficace nella riduzione dei ricoveri per varicella, sia complicati sia non (Figura 7). La vaccinazione inoltre è a oggi associata a una riduzione dei ricoveri anche nelle fasce di età non direttamente interessate dall'offerta vaccinale: 0-15 mesi e 15-40 anni, in cui la vaccinazione non è offerta attivamente²⁸. La sorveglianza epidemiologica nella Regione Sicilia, inoltre, riporta 22 casi di breakthrough varicella su un totale di 225.642 (0,01%) bambini vaccinati nel corso di 5 anni (gennaio 2003-dicembre 2007)²⁹. Anche se le cause dei casi di breakthrough devono essere ancora chiarite e comprese completamente, la somministrazione di una seconda dose di vaccino sembra rappresentare la soluzione dei possibili insuccessi primari e secondari della vaccinazione. Una bassa circolazione di VZV nei bambini più piccoli garantisce inoltre una migliore protezione degli adulti suscettibili e degli adolescenti e può limitare il potenziale rischio di spostamento della malattia verso l'età avanzata. L'eventuale necessità di dose di richiamo negli adolescenti non si può escludere, sebbene le due dosi di vaccinazione attualmente proposte per tutte le età sembrano ridurre considerevolmente il rischio di breakthrough varicella in bambini vaccinati. Alti tassi di copertura negli adolescenti suscettibili sembrano essere un'ulteriore barriera contro il passaggio della malattia a età più avanzate. Un altro aspetto ampiamente dibattuto e in corso di studio riguarda l'ipotesi che un uso estensivo della vaccinazione per la varicella possa indurre nel breve-medio termine un incremento dei casi di zoster nella popolazione non vaccinata²⁷. Secondo quest'ipotesi la vaccinazione

estensiva ridurrebbe significativamente la circolazione dell'agente eziologico e quindi dei booster naturali, con conseguente decadimento dell'immunità cellulo-mediata nei soggetti con immunità acquisita naturale. In questo caso, e se i booster naturali rappresentassero l'unico fattore in grado di stimolare l'immunità cellulo-mediata, si registrerebbe un incremento dei casi di zoster per alcune decine di anni fino a quando i soggetti vaccinati non sostituiranno i soggetti immunizzati naturalmente. In realtà i dati finora disponibili, e relativi in particolare all'esperienza ormai decennale statunitense, non confermano quest'ipotesi ed evidenziano che, a fronte di un significativo impatto della vaccinazione sull'incidenza della varicella, non è stata registrata alcuna modifica del trend dello zoster³⁰ se non in casi di zoster correlabili non tanto alla vaccinazione quanto a un aumentato utilizzo di steroidi orali e a un incremento della quota di soggetti affetti da condizioni immunosoppressive³¹. In relazione al recente PNPV sono stati adeguati i Piani di Prevenzione Regionali: gli obiettivi del Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 della Regione Lazio relativi alla varicella prevedono l'offerta attiva agli adolescenti suscettibili (11-18 anni; nei soggetti anamnesticamente negativi e non precedentemente vaccinati è prevista la somministrazione di due dosi a distanza di un mese l'una dall'altra), alle donne suscettibili in età fertile e ai soggetti a elevato rischio individuale e professionale. Per tutti gli altri soggetti la vaccinazione è resa disponibile a prezzo agevolato. La scheda vaccinale prevede la somministrazione di due dosi, per via sottocutanea, indipendentemente dall'età dei soggetti da vaccinare; l'intervallo minimo tra la somministrazione della prima e della seconda dose è di 4 settimane. La vaccinazione contro la varicella è efficace anche nella profilassi post-esposizione, se eseguita entro 72 ore dal contatto con un caso di varicella. A marzo 2012

è stato presentato il Calendario Vaccinale per la vita, discusso e convalidato dalle Società firmatarie (SItI, FIMMG, FIMP) come iniziativa finalizzata all'elaborazione condivisa di una proposta di calendario che partendo dalla nascita arrivasse alla senescenza con l'inclusione di tutti i vaccini utili alla promozione di un ottimale stato di salute. L'iniziativa è nata dalla necessità condivisa di un rilancio delle vaccinazioni, non solo nell'ambito pediatrico, ma anche in quello della medicina generale, al fine di condividere un calendario vaccinale ottimale, suffragato da un'attenta e precisa analisi scientifica, come punto d'arrivo della miglior offerta possibile da sottoporre all'attenzione delle Istituzioni, da sempre deputate all'emissione dei calendari nazionali e regionali. Per quanto attiene alla varicella, il calendario prevede due dosi: la prima al 13°-15° mese, la seconda al 6° anno. Vengono date in merito alcune specifiche: ai bambini anamnesticamente negativi che effettuano a 5-6 anni la vaccinazione MPRV dopo aver ricevuto una precedente dose di MPR, è indicata la somministrazione di una dose di vaccino antivariella monovalente da effettuare appena possibile e comunque alla prima occasione opportuna a una distanza di almeno 4-8 settimane dalla prima, i bambini anamnesticamente negativi per varicella, che sono stati vaccinati al 13°- 15° mese con solo MPR e non come previsto con MPRV possono essere vaccinati prima dei 6 anni, alla prima occasione opportuna, con varicella monovalente e successivamente a 5-6 anni con MPRV.

Controindicazioni e precauzioni

Il vaccino è controindicato nelle persone con storia di anafilassi a uno dei componenti il vaccino o a una dose precedente del vaccino; il vaccino contiene neomicina e gelatina. Il vaccino non deve essere somministrato a sog-

getti immunodepressi come i soggetti affetti da leucemia, linfoma, tumori, sindromi da immunodeficienza congenita o acquisita o che assumono terapia immunosoppressiva, donne in accertato stato di gravidanza, trapianto di organi solidi. Alcune condizioni configurano una situazione di precauzione: alcune immunodeficienze come la sindrome di DiGeorge, infezioni gravi ricorrenti, una malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre, reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa), tubercolosi, malattia neurologica non stabilizzata, terapia con aspirina o salicilati nelle 6 settimane precedenti.

Conclusioni

Diversi studi hanno stimato i costi (diretti e indiretti) associati alla varicella in Italia, che risultano ingenti. Nella prospettiva societaria la vaccinazione sarebbe cost-saving. In termini puramente monetari, è stato documentato come il costo per la vaccinazione universale antivariella sarebbe pari al 77% dei costi a carico del SSN per i ricoveri per varicella. La varicella a tutt'oggi rimane la malattia prevenibile da vaccino più diffusa nel nostro Paese. La prevenzione dell'infezione mediante la vaccinazione, rispetto al trattamento farmacologico della malattia, rimane la modalità più efficace nella gestione della varicella. L'introduzione universale della vaccinazione contro la varicella nei bambini piccoli sarebbe molto efficace nel ridurre l'impatto della malattia in Italia, per la riduzione sia del numero assoluto dei casi di varicella sia delle complicazioni correlate^{13,32}. La vaccinazione antivariella deve essere garantita alle persone a rischio (per es. persone suscettibili con patologie a elevato rischio o che vivono con soggetti immunodepressi, donne in età fertile senza precedenti di varicella) e ai loro contatti, agli operatori sanitari, ai lavoratori che operano in ambienti quali asili nido, scuole materne e comunità della prima

infanzia. È stato comunque da più parti sottolineato come sia necessario evitare gli errori del passato, cioè una mancanza di strategie condivise e uniformi a livello nazionale. La lotta alle malattie infettive prevenibili con le vaccinazioni va condotta insieme, tenendo conto di rischi e benefici delle diverse scelte. Se, per esempio, solo alcune aree decidessero di offrire la vaccinazione antivariella a tutti i nuovi nati, potrebbe verificarsi un aumento di casi tra gli adulti anche in presenza di alte coperture vaccinali, visto che chi non è stato vaccinato ha comunque molte occasioni di contatto con persone di altre zone, dove la varicella circola liberamente.

I criteri a favore della scelta della strategia vaccinale nei bambini fino all'età scolare comprendono: a) la maggiore efficacia clinica della vaccinazione; b) il ricorso alla vaccinazione in epoca antecedente al picco di incidenza massima della varicella naturale; c) il ruolo di serbatoio naturale e di trasmissione che i bambini svolgono verso i coetanei, gli adulti e le categorie/soggetti a rischio maggiore di varicella e delle sue complicanze; d) le coperture di MPR già raggiunte consentono di prevedere un ragionevole successo nell'introduzione della vaccinazione antivariella; e) i considerevoli costi sanitari correlati alla malattia, sia a carico

del Sistema Sanitario Nazionale (o Regionale) sia della società (costi diretti e indiretti). Il dibattito è comunque ancora aperto, sottolineando la difficoltà di stabilire delle priorità per chi si trova ad assolvere al difficile compito della programmazione sanitaria.

La piccola Anita, 10 giorni dopo il contagio, ha presentato vescicole e febbre per cui è stata ricoverata; fortunatamente ha contratto una forma lieve senza complicanze; è stata dimessa dopo 7 giorni; ha potuto affrontare l'intervento di cardiocirurgia al quale era candidata due mesi dopo i tempi previsti. Ma tutto questo forse si sarebbe potuto evitare.

Bibliografia

- Gabutti G, Rota MC, Guido M et al. The epidemiology of Varicella Zoster Virus infection in Italy. *BMC Public Health* 2008;8:372.
- FIMP, SIP, SITI, Sanità Pubblica. Documento di Consenso sulla vaccinazione universale contro la varicella in Italia, IJPH 2010; 7(3):suppl 1.
- Nardone A, de Ory F, Carton M et al. The comparative seroepidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine* 2007;25(45):7866-72.
- Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006; 368(9544):1365-76. Erratum in: *Lancet*. 2007; 369(9561):558.
- Zerboni L, Nader S, Aoki K, Arvin AM. Analysis of the Persistence of Humoral and Cellular Immunity in Children and Adults Immunized with Varicella Vaccine. *Concise Communications JID* 1998;177.
- Nader S, Bergen R, Sharp M, Arvin AM. Age-related differences in cell-mediated immunity to varicella-zoster virus among children and adults immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:13-7.
- Giaquinto C, Sturkenboom M, Mannino S, Arpinelli F, Nicolosi A, Cantarutti L, per il gruppo di studio sulla varicella in età pediatrica (Pedianet Varicella Study Group). Epidemiologia ed esiti della varicella in Italia: risultati di uno studio prospettico sui bambini (0-14 anni) seguiti dai pediatri di libera scelta (studio Pedianet). *Ann Ig* 2002;14 (Suppl. 6): 21-7.
- Ministero della Salute. Database Ricoveri Ospedalieri (SDO). Disponibile da: www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri/ricoveriOspedalieri.jsp.
- Bozzola E, Tozzi AE, Bozzola M et al. Neurological complications of varicella in childhood: Case series and a systematic review of the literature. *Vaccine* 2012; 30:5785-90.
- Bozzola E, Quondamcarlo A, Krzysztoski A et al. Haematological complications in otherwise healthy children hospitalized for varicella. *Vaccine* 2011;29:1534-7.
- Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993;91(1):17.
- White CJ, Kuter BJ, Ngai A et al. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(1):19.
- Bonanni P, Boccalini S, Bechini A, Banz K. Economic evaluation of varicella vaccination in Italian children and adolescents according to different intervention strategies: the burden of uncomplicated hospitalised cases. *Vaccine* 2008;26(44):5619-26.
- Shapiro ED. Second dose of varicella vaccine for children: are we giving it too late? *J Infect Dis* 2008;197:935.
- Volpi A, Gentile G, Pica F, Suligoi B, Slavip study group. Antiviral treatment of varicella in pediatric practice in the Latium region of Italy: results of an observational study. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(8):739-43.
- Gabutti G, Azzari Ch. Priorix Tetra: un nuovo vaccino combinato contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. *Minerva Pediatrica* 2008;60:429-41.
- Lopez AS, Kolasa MS, Seward JF. Status of school entry requirements for varicella vaccination and vaccination coverage 11 years after implementation of the varicella vaccination program. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:576.
- Seward JF, Marin M, and Vazquez M. Varicella Vaccine Effectiveness in the US Vaccination Program: A Review. *JID* 2008;197 (Suppl 2).
- Kuter B, Matthews H, Shinefield H et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:132-7.
- Pinot DM, Nardone A. Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Euro Surveill* 2005;10.
- WHO. The WHO position paper on varicella vaccines; 1998. Available at: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>.
- Rentier B, Gershon AA. European Working Group on Varicella. Consensus: varicella vaccination of healthy children—a challenge for Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:379-89.
- Knuf M, Faber J, Barth I, Habermehl P. A combination vaccine against measles, mumps, rubella and varicella. *Drugs Today (Barc)* 2008;44(4):279-92.
- Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica. Anno 2008. Disponibile da: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_811_listaFile_itemName_10_file.pdf.
- Bonanni P, Breuer J, Gershon A et al. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. *BMC Med* 2009;7:26.
- Policy Statement - Prevention of Varicella: Update of Recommendations for Use of Quadrivalent and Monovalent Varicella Vaccines in Children. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES; DOI: 10.1542/peds.2011-1968 originally published online August 28, 2011.
- Giammanco G, Ciriminna S, Barberi I et al. Universal varicella vaccination in the Sicilian paediatric population: rapid uptake of the vaccination programme and morbidity trends over five years. *Euro Surveill* 2009;14(35):pii: 19321.
- Prymula R, Bergsaker M, daCosta C et al. Efficacy of two dose MMRV and one-dose varicella vaccination in children aged 12-22 months in 10 European Countries. *Espid* 2010. Abstract 622.
- Cuccia M, Pollina Addario S, Cernigliaro A, Palmigiano V. Ospedalizzazione per varicella in Sicilia dopo l'introduzione della vaccinazione. *BEN Notiziario ISS* 2009;22(3).
- Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ et al. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA* 2004;292(6):704-8.
- Edmunds WJ, Brisson M, Gay NJ, Miller E. Varicella vaccination: a double-edged sword? *Commun Dis Public Health* 2002;5(3):185-6.
- Ciofi degli Atti ML, Rota MC, Bella A, Salmaso S and ICONA Study Group. Do changes in policy affect vaccine coverage levels? Results of a national study to evaluate childhood vaccination coverage and reasons for missed vaccination in Italy; *Vaccine* 2004;22:4351-7.

E ancora malaria...

Marrella EMG*, Zanforlin N°, Gelli C°, Turlà G°, De Luca F*

*Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara

° Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara

Caso clinico

I., ragazza pakistana di 14 anni, da circa 10 giorni presenta dolore addominale in sede inguinale destra che si irradia a cintura a livello lombare e che si risolve spontaneamente dopo emissione di vomito alimentare, residuando epigastralgia. La sintomatologia ricorre 2-3 volte/die e si associa ad alvo liquido (1-2 scariche/die) e urine ipercromiche. Il quadro, accompagnato da iperpiressia (T max 40,8°C), si presenta a giorni alterni e nei giorni in cui non è presente la paziente conduce vita normale, lamentando solo lieve astenia.

Anamnesticamente la paziente, in Italia da diversi anni, ci racconta di essere abitualmente in buona salute senza aver mai presentato, a sua memoria, febbri o malattie significative, né pregressi episodi analoghi. Frequenta la comunità scolastica e in famiglia non sono documentate patologie degne di nota. L'ultimo soggiorno in Pakistan risale a 12 mesi prima con rientro da 10 mesi e durante la permanenza all'estero la ragazza non riferisce alcuna problematica di salute.

All'arrivo in Pronto Soccorso Pediatrico, I. appare in buone condizioni generali con facies sofferente, sub-itterica. La cute è indenne, la temperatura corporea 37,2°C.

Regolare l'obiettività cardiorespiratoria. L'addome è trattabile, non dolente alla palpazione superficiale né profonda, con Blumberg, McBurney e Murphy negativi; negativo anche il Giordano. Non si apprezzano organomegalie e, nelle principali stazioni linfatiche superficiali, non si identificano reperti palpatori.

Esegue stick urine, con riscontro di bilirubinuria e presenza di urobilinogeno, ed esami ematochimici che mostrano franco rialzo degli indici di flogosi (PCR 7,1 mg/dl), iperbilirubinemia (bilirubina totale 1,68 mg/dl di cui frazione diretta 0,64 mg/dl) e piastrinopenia (50.000/microlitro).

A completamento diagnostico, in regime di urgenza, si richiedono ecografia dell'addome e Rx del torace risultati nella norma.

Durante l'osservazione si assiste a comparsa di febbre con brivido e dolore in ipocondrio destro e mesogastrio, risoltosi dopo 3 episodi ravvicinati di vomito biliare.

Ricoverata, nei primi 2 giorni di degenza, I. alterna discreto benessere a sintomatologia eclatante con dolore addominale, vomiti nelle ore mattutine, alvo diarroico, inappetenza e febbre nella prima metà della giornata. Ripetuti gli esami ematochimici, si riscontra aumento della PCR (12,3 mg/dl in seconda giornata), ulteriore riduzione delle piastrine (25.000/microlitro in seconda giornata) e anemizzazione (da Hb 11,9 g/dl all'ingresso a Hb 10,6 g/dl 24 ore dopo, a Hb 9,9 g/dl a 72 ore dall'ingresso).

Durante le puntate febbrili si eseguono diverse emocolture che risulteranno poi negative, così come gli esami colturali per batteri e parassiti fecali, la ricerca di virus nelle feci e gli esami urinari. Si eseguono inoltre dosaggio delle isoamilasi e lipasi pancreatiche, RSO, sierodiagnosi di Vidal-Wright e intradermoreazione di Mantoux. Tutto nella norma, ma la paziente continua a stare male nonostante la terapia antibiotica per via parenterale. Si decide quindi di ricercare con test immunocromatografico la presenza di Plasmodi su sangue periferico, che darà esito positivo confermato dall'identificazione all'esame microscopico di trofozoiti ad anello e trofozoiti maturi appartenenti alla specie di *Plasmodium vivax*, con una parassitemia dell'1%. Intrapresa terapia con cloroquina, la ragazza migliora sensibilmente e rapidamente, con sfebbramento definitivo e ultimo vomito dopo circa 36 ore dall'inizio della terapia.

Parole chiave

malaria, Italia, bambini

Key words

malaria, Italy, children

Discussione

La malaria è una malattia acuta a possibile evoluzione cronica caratterizzata da parossismi di febbre, sudorazioni, astenia, anemia e splenomegalia, in coincidenza con la lisi dei globuli rossi (GR). Tipico è il riscontro di un'iperbilirubinemia di tipo indiretto, associata a deficit della coagulazione e a piastrinopenia, imputabili a fenomeni di Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID)¹. Si tratta di una parassitosi provocata da sporozoi appartenenti al genere Plasmodium, trasmessa all'uomo da zanzare femmine del genere Anopheles. Quattro sono i principali tipi di plasmodi noti per causare la malattia: il *P. falciparum*, il *P. vivax*, il *P. ovale* e il *P. malariae*. In particolare, il *P. vivax* è diffuso in Bangladesh, America Centrale, India, Pakistan e Sri Lanka. Le aree di endemia del *P. vivax* sono in sostanza le stesse del *P. falciparum*; la principale eccezione è rappresentata dall'Africa occidentale, dove il *P. vivax* è per lo più assente. Questo si può attribuire alla selezione, verificatasi nel corso dei millenni, a favore di individui senza l'antigene eritrocitario di superficie Duffy, importante mediatore dell'invasione del parassita nel GR^{2,3}. Le ripercussioni ematologiche dell'infezione da vivax sono più gravose nei bambini piccoli, specialmente in coloro che vivono nelle regioni tropicali, dove a peggiorare la situazione si associano cofattori come le infezioni intestinali elmintiche, le anomalie dell'emoglobina e dei GR e la malnutrizione⁴. Secondo i dati dell'OMS, pubblicati a dicembre 2011 nel World Malaria Report⁵, sono circa 216 milioni i casi di malaria stimati nel mondo nel 2010, di cui circa 655 mila decessi, l'86% dei quali tra bambini di età inferiore ai 5 anni. In questa fascia di età, le modalità di presentazione sono spesso atipiche: episodi convulsivi, diarrea profusa seguita da calo ponderale,

compromissione del sensorio fino al coma. L'exitus è frequente.

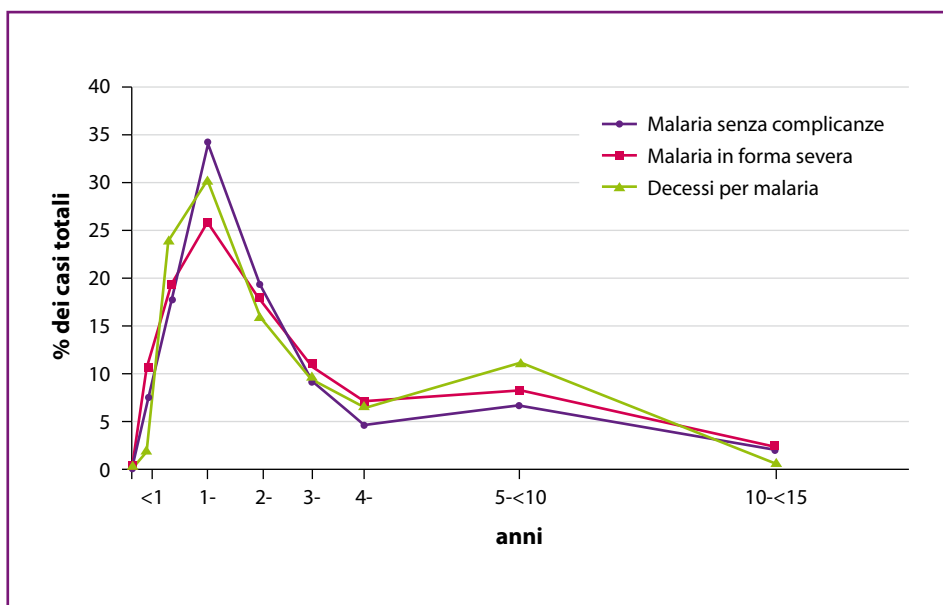
Dai dati emerge che la maggior parte dei casi di malattia (81%) e dei decessi (91%) siano stati registrati nella Regione africana (WHO AFRO), seguita dal Sud-Est Asiatico (WHO SEARO, con il 13% e il 6% rispettivamente) e dalla Regione del Mediterraneo orientale (WHO EMRO, con il 5% e il 3%)⁵. Per quanto riguarda la realtà italiana, all'inizio della seconda guerra mondiale la malaria era ancora presente in buona parte del nostro Paese, in particolare al centro-sud e nelle isole maggiori, lungo le fasce costiere delle regioni nordorientali, con propaggini di ipoendemia nella Pianura Padana. Già dai primi anni '50, a conclusione della Campagna quinquennale di Lotta Antimalarica, l'Italia era di fatto un Paese libero da malaria, sebbene qualche caso sporadico sia stato registrato fino agli anni '70⁶.

Dagli studi di sorveglianza sulla malaria in Italia riguardanti i casi di soggetti autoctoni e stranieri nel periodo 2000-2008, si registra una tendenza alla riduzione, con una percentuale di decessi stabile e inferiore alla media europea. Nel periodo di studio sono

stati rilevati 6.377 casi, di cui 9 di origine autoctona e 6.368 di importazione: in particolare 1.749, che rappresentano il 27,5% del totale, sono stati riscontrati in cittadini italiani e 4.619 (72,5%) in cittadini stranieri. Le rilevazioni annuali hanno messo in luce il calo dei casi registrati: dal 2000 al 2008 questo valore è diminuito del 60% tra gli italiani e del 33% tra gli stranieri, passando dai 977 casi rilevati nel 2000 ai 583 nel 2008. Nel 93% dei casi la malaria è stata contratta in Africa, in particolare nei Paesi della costa occidentale (Nigeria, Ghana, Costa d'Avorio, Burkina Faso, Senegal e Camerun), e il *P. falciparum* è stato l'agente eziologico responsabile nell'83% dei casi totali e nell'82% di quelli contratti in Africa, con una letalità dello 0,5%, che ha causato 27 morti, 20 italiani e 7 stranieri. Tra gli altri agenti eziologici coinvolti il *P. vivax*, responsabile nell'8,4% dei casi, è stato contratto in Asia (76%), nell'America centrale e del Sud (87%) e in Nuova Guinea (85%), mentre il *P. ovale* ha causato il 6,5% dei casi e il *P. malariae* l'1,6%.

Il maggior numero di casi è stato registrato nel mese di gennaio, periodo che segue quello di maggiore flusso

Figura 1. Distribuzione dei bambini ricoverati in un ospedale rurale del Mozambico da giugno 2003 a maggio 2005.



turistico per ferie natalizie trascorse in paesi tropicali o paesi d'origine. Le regioni più colpite sono state quelle del Nord Italia e il Lazio⁷.

Il plasmodio isolato nella nostra paziente, il *vivax*, è l'agente della cosiddetta febbre terzana benigna, il cui periodo di incubazione dura mediamente 15 giorni. I merozoiti della specie *vivax* parassitano soprattutto le emazie giovani e i reticolociti; la parassitemia è pertanto bassa, non superando il 2% degli eritrociti, e il decorso di malattia potenzialmente pauci o asintomatico.

Tuttavia, in assenza di trattamenti adeguati o a seguito di malattia decorsa subdolamente, alcuni parassiti possono latentizzarsi a livello epatico sotto forma di ipnozoiti, e come tali causare recidive anche a distanza di anni dall'infezione (di solito 2-5 anni). La riattivazione degli ipnozoiti epati-

ci del *P. vivax* potrebbe dipendere da esposizioni ripetute oppure dall'interazione tra fattori legati all'ospite, al potenziale parassitario e a elementi esterni. I fattori legati al parassita comprendono la sensibilità ai farmaci antimalarici, il pattern moltiplicativo, l'adesione endoteliale e l'espressione di varianti geniche sviluppatasi per evadere la difesa dell'ospite. Fattori dell'ospite sono età, sesso, stato immunitario, etnia, gravidanza, polimorfismi genetici, coesistenza con altre infezioni o malattie croniche. Altri fattori includono l'accesso alle cure primarie e l'efficacia del trattamento antimalarico⁸. Un recente studio multicentrico ha evidenziato come la maggior parte degli episodi di ricorrenza della malaria da *P. vivax* derivi dalla riattivazione degli ipnozoiti dopo trattamento dell'infezione iniziale. Sono due i possibili mecca-

nismi alla base di questo: nel primo caso può verificarsi una simultanea inoculazione di due o più genotipi diversi, a virulenza e resistenza differenti, da parte di una singola zanzara o da differenti zanzare nel corso di un breve periodo (1 o 2 giorni), con conseguente possibile inefficacia del trattamento. Nell'altro, possono verificarsi inoculazioni multiple nell'arco di un periodo più lungo con la reinfezione acuta che diventa responsabile dell'attivazione degli ipnozoiti dominanti originati al primo contagio⁹.

Nel nostro caso non è stato possibile risalire a un fattore trigger responsabile della riattivazione di malattia e il processo diagnostico-terapeutico si è dimostrato complesso per l'anamnesi negativa per un pregresso evento clinico significativo che lasciasse presagire un precedente contatto con il Plasmodio.

Bibliografia essenziale

1. Kliegman RM, Stanton B, St Geme J, Schor N, Behrman RE. Nelson textbook of Pediatrics 19th edition, Elsevier
2. Carter R, Mendis KN. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. Clin Microbiol Rev 2002;15:564-94.
3. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, McGinnis MH. The resistance factor to Plasmodium vivax in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. N Engl J Med 1976;295:302-4.
4. Douglas NM, Anstey NM, Poespoprodjo JR et al. The anaemia of Plasmodium vivax malaria. Malaria Journal 2012;11:135.
5. World Malaria Report 2011, OMS.
6. Boccolini D, Romi R, D'Amato S et al. Sorveglianza della malaria in Italia e analisi casistica del quinquennio 2002-2006. Giornale Italiano di Medicina Tropicale 2007;12 (1-4):5-12.
7. Romi R, Boccolini D, D'Amato S et al. Malaria surveillance in Italy: the 2000-2008 national pattern of imported cases. Giornale italiano di medicina tropicale 2010;15 (1-4):35-8.
8. Bassat Q, Alonso P. Defying malaria: fathoming severe Plasmodium vivax disease. Nature Medicine 2011;17:48-9.
9. Imwong M, Snounou G, Pukrittayakamee S et al. Relapses of Plasmodium vivax infection usually result from activation of heterologous hypnozoites. JID 2007;195:927-33.

Per non dimenticare: storia dell'Oncologia Pediatrica a Genova tra il 1938 e il 1986

Massimo L

Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica IRCCS Giannina Gaslini, Genova

Primario Emerito

Medaglia d'oro della Repubblica Italiana al merito della Sanità Pubblica

Medaglia d'oro Maestro della Pediatria

Parole chiave

storia, oncologia pediatrica, ematologia, Genova

Key words

history, pediatric oncology, hematology, Genoa

Riassunto

La cura di bambini affetti da leucemia e tumori a Genova inizia con la nascita dell'Istituto Giannina Gaslini. Questa grande opera umanitaria non è nata per caso. Le premesse per la sua creazione sono nella filantropia e mecenatismo di Gerolamo Gaslini, nel dolore per la morte della sua figliola Giannina, a 12 anni, per appendicite acuta, avvenuta nel 1917, e soprattutto nella sua certezza che questa morte sarebbe stata evitabile in un ospedale attrezzato e moderno. Questo prezioso documento racconta i primi anni di vita della struttura e l'inizio della sua ascesa.

Abstract

The treatment and care of children with leukaemia and cancer begins, in Genoa, with the foundation of the Giannina Gaslini Institute. This humanitarian project stems from Gerolamo Gaslini's philanthropy and patronage just after his daughter's death due to appendicitis when she was only 12 in 1917.

He knew that the existence of a well-equipped hospital could have prevented this tragedy. This precious piece of writing describes the first years of life of the Institute and the beginning of its successful path.

inaugurato ufficialmente il 15 maggio 1938 l'Ospedale iniziò la sua intensa attività clinica pochi mesi dopo. In breve tempo giunsero da ogni parte d'Italia i bambini più gravi, quelli senza speranza, quasi sempre inviati da altri Ospedali o dai medici curanti. Tra questi vi erano molti malati di leucemia e tumori maligni di ogni tipo che venivano affidati alla Prof. Mary Crisalli, allora Aiuto e Capo Reparto. A quel tempo il Direttore della Clinica Pediatrica dell'Università di Genova era il Prof. Dante Pacchioni, che era anche stato il pediatra consulente nella costruzione dell'Ospedale. Purtroppo lo scoppio della seconda guerra mondiale indusse una sosta forzata e la trasformazione di una sezione in reparti per militari affetti da malattie infettive. Nella tragica giornata dell'8 settembre 1943 un giovane militare medico in servizio presso un grande Ospedale del ponente cittadino, vestito con abiti di fortuna, attraversava a piedi la città e si presentava al Prof. Giovanni De Toni, da pochi mesi nuovo Direttore della Clinica Pediatrica. Egli chiedeva un rifugio. Il Direttore rispose di cercare di arrangiarsi trovando nell'interno dell'Ospedale una qualsiasi sistemazione, di non tornare da lui per non mettere in pericolo l'Istituto. Il giovane ufficiale medico era il Prof. Gennaro Sansone che trovò rifugio vicino alle cucine e che stette nascosto fino al 23 aprile 1945. Poiché aveva assoluto bisogno di comunicare con l'esterno trovò una forte alleata nella Prof. Mary Crisalli, Aiuto della Clinica Pediatrica e libera di muoversi in città. Fu lei a insegnargli quanto era allora noto nel campo emato-oncologico, fu lei a portargli i libri e le poche riviste scientifiche disponibili, fu lei a spronarlo a studiare e a conoscere il microscopio. In breve tempo, dedicandosi solo a questo campo, Sansone superò l'insegnante e cominciò a scrivere e, per il momento, ad archiviare i suoi primi lavori. La sua fama si sparse in tutta Italia dopo la guerra. Riuscì a stabilirsi legalmente a Genova, a fare carriera e a essere in breve tempo nominato Aiuto della Clinica Pediatrica, con lo specifico compito di occuparsi di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, con un laboratorio e un personale dedicato. La ricerca che gli diede fama internazionale

fu l'introduzione intratecale di un po' di polvere di aminopterina diluita in acqua distillata. Era il 1952 e io, studente interno, ero presente. Il bambino era affetto da una dolorosissima meningo-leucemia, ogni giorno veniva sottoposto all'aspirazione di abbondante liquor mediante puntura lombare per attenuare l'ipertensione endocranica. Il bimbo sopravvisse ancora molti mesi, non ebbe più le cefalee e venne sottoposto alla stessa chemioterapia intratecale una volta alla settimana. Si chiamava Nicola Nestico e credo che vada ricordato con il suo nome nella storia dei primi passi dell'emato-oncologia pediatrica, come lo sono il primo bambino guarito di tumore di Wilms negli Stati Uniti o i primi pazienti sottoposti a interventi chirurgici sperimentali in tutto il mondo. Purtroppo il Prof. Sansone descrisse questo fatto ma non lo pubblicò mai su riviste scientifiche internazionali. Venne citato da Autori che ne erano a conoscenza, e in questo modo il suo nome e questo primo esperimento sono passati alla storia. La casa farmaceutica che stava lavorando sugli antifolici, sulla loro azione terapeutica e sugli effetti collaterali iniziò subito a fornire il farmaco in fiale, iniettabile per via intratecale, e dopo breve tempo ritirò dal commercio l'aminopterina in favore della meno tossica ametopterina (methotrexate). In seguito a questi esperimenti primitivi, la chemioterapia intratecale divenne una pratica fondamentale nella profilassi e nella terapia della meningopatia leucemica e di altre patologie neurologiche.

Nel 1952 il nostro Direttore, Prof. Giovanni De Toni, mi aveva affidata al Prof. Sansone per la preparazione della tesi di Laurea "Effetti teratogeni dell'aminopterina" con la quale mi laureai il 20 luglio 1953 con la Lode (fu pubblicata senza il mio nome). Nell'ambito dello stesso gruppo di lavoro, dopo un lungo periodo trascorso prima a Philadelphia (1 settembre 1953 - 31 agosto 1954) e poi a Baltimora (1 settembre 1954 - 31 ottobre 1954), preparai la Tesi di Specializzazione in Pediatria su "Pneumomediastino anteriore a scopo diagnostico nei tumori del bambino"¹. Proprio durante la mia assenza, nel 1953, la Clinica fu colpita da un fatto tragico, la morte di una mamma con la sua bambina gettatasi da un ponte del centro cittadino subito dopo aver appreso la diagnosi e la prognosi mortale della figlia. In seguito a questo shock nessuno aveva più il coraggio di parlare di prognosi con i genitori di bambini allora condannati a morte. Senza dirmi questa tragica motivazione, in quel tempo il Prof. Sansone mi affidò la responsabilità dell'Oncologia mentre lui desiderava dedicarsi solo allo studio delle patologie ematologiche genetiche. Il nostro gruppo era coeso, ma purtroppo tutti, tranne il Prof. Sansone, eravamo "assistenti volontari" senza alcun compenso economico, cosa che imponeva anche un grande turnover, cercando di insegnare ai nuovi specializzandi in pediatria come curare i bambini oncologici. In seguito io riuscii a fare solo brevi soggiorni all'estero, per non lasciare il mio lavoro in Clinica.

Nel 1956 giunse un lattante, figlio di un noto farmacista della città, con un neuroblastoma che oggi possiamo definire in stadio 4S. In seguito a una terapia banale, il bambino guarì perfetta-

mente: questo caso fu pubblicato². Altre ricerche all'avanguardia furono fatte dall'équipe del Prof. Sansone, della quale io feci parte integrante fino al 1959, anno in cui vinse la Cattedra di Genetica e lasciò il nostro Istituto per occuparsi di genetica medica ed ematologia, materie alle quali è legato il suo nome. Un giorno del 1958 il Prof. De Toni mi disse che ero stata individuata dal Ministero della Sanità come possibile candidata, unica per l'Italia, a frequentare a Parigi il primo Corso sulla Leucemia e i Tumori del bambino presso il Centre International de l'Enfance l'anno successivo. Oltre al mio consenso, era richiesto che il Direttore e io stessa firmassimo un accordo che prevedeva che, dopo la fine del Corso, mi sarei occupata solo di Oncologia Pediatrica, impegno e promessa mantenuta. Questo Corso mi permise di entrare in stretto contatto con la dott. Odile Schweisguth, una dei pionieri dell'Oncologia Pediatrica nel mondo.

Nel 1960 iniziai quest'attività all'avanguardia nella Clinica Pediatrica che terminò nel 1972 con il trasferimento nella parte Ospedaliera dell'Istituto stesso. Inoltre, con il consenso del Direttore Prof. De Toni, mi misi a cercare fondi per coprire in modo autonomo i costi elevati sia del settore clinico sia del laboratorio. Nacque così il Fondo Tumori e Leucemia del Bambino, inquadrato legalmente solo anni dopo. L'aiuto mi venne da alcuni genitori di bimbi malati, molti dei quali già deceduti.

Alla fine degli anni '60 l'Istituto aveva riacquisito due edifici occupati in precedenza dall'Istituto per l'infanzia abbandonata - IPPAI. In questi era stato deciso di sistemare le Divisioni di Ostetricia, di Neonatologia e di Nefrologia. Il 10 settembre 1968 il Prof.



La professoressa Luisa Massimo e l'ex presidente della Repubblica Ciampi.

Carlo Sirtori, Direttore Generale dell'Istituto, mi offrì la Direzione di una Divisione sperimentale di Ematologia e Oncologia Pediatrica da creare in uno dei due edifici. Risposi che la mia accettazione dipendeva da delibere che chiaramente indicassero la possibilità di erogare un'assistenza globale al bambino malato e al suo nucleo familiare, l'assistenza multidisciplinare con obiettivi diagnostici, terapeutici, scientifici, psicologici e sociali, un Laboratorio specialistico dedicato. Anche il Prof. De Toni, allora in pensione, mi consigliò di accettare. Mi fu data la possibilità di seguire i lavori edili con i costruttori e di indicare tutto il personale da assumere "per chiamata". La Delibera N° 26 del 16 maggio 1970 "Istituzione della IV Divisione di Medicina Pediatrica" indica un organico costituito da un Primario, un Aiuto, due Assistenti Clinici e un Assistente di Laboratorio; la successiva Delibera N° 155 del 22 novembre 1971 "Istituzione del Laboratorio della IV Divisione di Medicina Pediatrica e del personale addetto: due biologi, due tecnici di laboratorio, un ausiliario" completava l'indispensabile per iniziare. Il padre di una bambina deceduta per leucemia, Presidente del Fondo Tumori e Leucemia del Bambino, prese accordi con la Contessa Germana Gaslini, allora Presidente dell'Istituto, per garantire con fondi privati sia delle Borse di studio sia quanto era importante avere in più rispetto agli standard delle normali Divisioni ospedaliere. I bambini guariti da leucemia o tumore nella Clinica Pediatrica dal 1960 al 1971 sono stati 70, oggi adulti, su un totale di 281 seguiti.

Il 10 giugno 1972 l'Istituto organizzò una grande Cerimonia di inaugurazione della "IV Divisione di Medicina pediatrica" e della Divisione di Ostetricia. Il 1° ottobre 1972 iniziò l'attività clinica e di laboratorio, e nel 1973 l'attività pionieristica di Volontariato con l'aiuto di mamme e di alcune nostre amiche. Desidero ricordare che solo alcuni anni dopo venne fondata l'AVO e dopo questa, altre forme di volontariato. Fin dal 1960 avevo aperto un ambulatorio frequentatissimo. Dal 1972 l'aumento dei bambini era tale per cui i pochi letti di degenza non potevano coprire il fabbisogno; si rendeva pertanto indispensabile l'assistenza in Day Hospital. Le varie casse mutue che allora finanziavano la sanità pubblica non riconoscevano la giornata di ricovero se non era inclusa la notte. Dopo fatiche estenuanti, riuscii ad ottenere dalla Regione e dall'INAM l'autorizzazione affinché all'Istituto venisse pagata la tariffa di una giornata anche se il bambino non trascorrevano la notte in Ospedale. Posso affermare con orgoglio che questo fu il primo Day Hospital attivo in Italia, seguendo gli standard internazionali.

Il 1974 resta nella storia della Divisione un anno speciale per due eventi: l'arrivo provvidenziale del dott. Bruno De Bernardi e l'organizzazione del Congresso congiunto della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica – SIOP e della



La Prof. Massimo riceve la medaglia di Platino.

Società Europea di Ematologia e Immunologia Pediatrica - ESPHI. In quei lontani tempi grandi aiuti sono sempre stati ottenuti dai vari Assessori alla Sanità della Regione Liguria. Nel 1980 su nostra richiesta e con la nostra attiva collaborazione venivano promulgate tre Leggi che fanno parte della storia Psicosociale della Pediatria Italiana: "Tutela della condizione del bambino ricoverato in Ospedale", Legge Regionale N.12 del 06/02/1980 Liguria, la quale imponeva l'assistenza continua della madre o di altro congiunto durante i ricoveri del bambino in Ospedale. Una seconda normativa istituiva la Scuola in Ospedale: materna, elementare e media. La terza riguardava l'assistenza domiciliare specializzata ai pazienti affetti da emofilia.

Nel 1986 l'Assessore alla Sanità concedeva il riconoscimento della Terapia Intensiva alla piccola Unità di Trapianto di Midollo, della Terapia semi-intensiva al Reparto degenti e di Specialità Pediatrica all'Ospedale di Giorno.

Grandi sforzi anche economici sono stati fatti dalle due Associazioni di Volontariato, soprattutto dall'ABEO Liguria nata nel 1982 per l'assistenza alle famiglie dei malati, per garantire un continuo supporto, spesso anche economico. Gli ingenti finanziamenti ottenuti sia dal FTLB sia dall'ABEO hanno permesso una perfetta integrazione pubblico e privato, tale da realizzare progetti ambiziosi e garantire un continuo supporto economico futuro. La crescita dell'antica Divisione IV, divenuta oggi Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, è stata progressiva e vincente. Il Registro interno dei pazienti guariti da leucemia e cancro ha superato i duemila, oggi adolescenti e giovani adulti sani. Sono orgogliosa di aver potuto contribuire alla nascita e allo sviluppo dell'Oncologia pediatrica Nazionale e Internazionale.

Bibliografia

1. Massimo L, Piga A. J Am Med Womens Assoc 1956 Mar;11(3):87-91.
2. Sansone G, Buffoni L. Neuroblastoma simpatico nell'infanzia. Minerva Pediatrica 1957;9:1181-237.

Aterosclerosi in età pediatrica: diagnosi precoce e fattori di rischio

Camarda N, Santucci S, Corica D, Romeo M, Pitrolo E, De Luca F

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, Università di Messina

Parole chiave

aterosclerosi, ipercolesterolemia, obesità, diabete mellito di tipo 1, sindrome adrenogenitale, rigidità arteriosa, spessore medio-intimale

Key words

atherosclerosis, high cholesterol, obesity, diabetes mellitus type 1, congenital adrenal hyperplasia, arterial stiffness, intima media thickness

Riassunto

Recenti dati della Letteratura evidenziano che l'aterosclerosi, patologia multifforme, lenta e progressiva, inizia precocemente nella prima infanzia e progredisce inesorabilmente per tutta la vita. La diagnosi precoce dell'aterosclerosi è quindi fondamentale per prevenire le drammatiche conseguenze che si verificano se la malattia non è curata tempestivamente e si basa su metodiche non invasive quali le tecniche ultrasonografiche, che misurano alcuni parametri di fondamentale importanza, come ad esempio lo spessore medio-intimale e la rigidità arteriosa. La misurazione della disfunzione endoteliale, altro indicatore chiave di aterosclerosi precoce è, invece, di più difficile valutazione. I fattori di rischio cardiovascolare in età pediatrica sono per lo più uguali a quelli in età adulta, ben conosciuti e classificabili in imm modificabili (familiarità, età, genere) e modificabili (fumo, iperlipidemia, diabete, ipertensione arteriosa, obesità, sedentarietà). Di questi i più studiati e importanti in età pediatrica sono: l'ipercolesterolemia, l'obesità, il diabete mellito di tipo 1 e la sindrome adrenogenitale. La diagnosi precoce, in una fase pre-clinica, l'identificazione di fattori di rischio e l'adozione di misure preventive sono di grande valore nella prevenzione dell'aterosclerosi nell'età adulta, che si traduce in una prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari acuti.

Abstract

Recent data from literature show that atherosclerosis, a multifforme, slow and progressive disease, begins early in childhood and progresses throughout the life. Early diagnosis of atherosclerosis, that is essential to prevent the dramatic consequences that can occur if the disease is not treated promptly, is based on non-invasive methods such as ultrasound techniques, which measure intima media thickness and arterial stiffness. The measurement of endothelial dysfunction, another key indicator of early atherosclerosis, is instead more difficult to be assessed. The cardiovascular risk factors in children are mostly the same as those in adulthood and are classified into imm modifiable (family history, age, gender) and modifiable (smoking, hyperlipidemia, diabetes, hypertension, obesity, physical inactivity). Among these the ones which are most important in children are: high cholesterol, obesity, diabetes mellitus type 1 and adrenogenital syndrome. Early diagnosis, in a pre-clinical stage, the identification of risk factors and the adoption of preventive measures are of great value in the prevention of acute cardiovascular events in adulthood.

Introduzione

L'aterosclerosi è una malattia multifforme caratterizzata da un'inflammatione cronica delle grandi e medie arterie, che porta a una disfunzione della parete arteriosa e alla successiva deposizione di lipidi con formazione della cosiddetta "placca ateromasica".

Si tratta di una patologia lenta e progressiva, che resta asintomatica per molto tempo. Tipicamente, infatti, i sintomi dell'aterosclerosi si manifestano dopo diversi decenni. Nonostante questo decorso silente e il lungo periodo di inattività clinica, le temute complicanze della lesione ateromatosa, come l'infarto miocardico, l'angina stabile e instabile o l'ictus, si presentano di solito in maniera improvvisa. Recenti dati della Letteratura evidenziano che l'aterosclerosi inizia precocemente nella prima infanzia e progredisce inevitabilmente per tutta la vita. Infatti, modificazioni delle pareti arteriose quali primissimi stadi dell'aterosclerosi sono state identificate

già durante la vita uterina e, inoltre, in studi post-mortem in bambini durante il primo decennio di vita, sono state riscontrate comunemente strie lipidiche arteriose. Pertanto, la diagnosi precoce, in una fase pre-clinica, l'identificazione di fattori di rischio e l'adozione di misure preventive sono di grande valore nella prevenzione dell'aterosclerosi in età adulta, che si traduce in una prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari acuti.

Diagnosi precoce

La diagnosi precoce dell'aterosclerosi si basa su diversi metodi che servono a valutare la struttura o la funzionalità del sistema vascolare soprattutto in soggetti asintomatici dal punto di vista clinico. Ad oggi, le tecniche ultrasonografiche sono le metodiche utilizzate, in quanto non invasive, facilmente applicabili e con un buon rapporto costo-efficacia, atte a identificare precocemente alterazioni aterosclerotiche. Un indicatore chiave e affidabile di aterosclerosi sub-clinica è sicuramente l'aumento dello spessore medio-intimale arterioso (Intima Media Thickness o IMT), dovuto ai depositi lipidici e alla proliferazione delle cellule muscolari lisce. Tale parametro viene valutato tramite un'ecografia color-doppler dei tronchi sovra-aortici o anche di altri distretti arteriosi. Studi della Letteratura evidenziano che l'IMT carotideo è associato ad aterosclerosi coronarica, in quanto forte fattore predittivo di lesioni vascolari documentate tramite studio arteriografico, e, soprattutto, al rischio futuro di ictus e di infarto del miocardio; fornisce, inoltre, una misura non invasiva del carico aterosclerotico totale¹. Un altro marker importante nella diagnosi precoce è la rigidità arteriosa (la cosiddetta arterial stiffness). Le alterazioni della distensione arteriosa, infatti, possono indicare un danno funzionale, a sua volta fortemente correlato con cambiamenti strutturali della parete arteriosa. Gli stress con-

tinui pulsatili a cui sono sottoposte le arterie di conduttanza (grandi arterie) frammentano gli elementi elastici della parete vasale e, nel tempo stesso, provocano un dilatarsi e un irrigidirsi della stessa; secondo la legge di Laplace la dilatazione aggrava ulteriormente l'effetto dello stress pulsatile, anche se la pressione è immodificata, provocando un'ipertrofia delle cellule muscolari, un incremento delle fibre collagene e un ulteriore irrigidimento. Vengono così a ridursi le proprietà elastiche delle grandi arterie, che dipendono dal rapporto tra elastina e collagene, dal tono e dall'ipertrofia della tonaca muscolare, dalla funzione autocrina e paracrina dell'endotelio. Per determinare la distensibilità di un'arteria sono necessarie informazioni sullo spessore, sul diametro vasale e sulla pressione differenziale. Tra le varie metodiche proposte e utilizzate nel tempo per valutare la rigidità arteriosa, la tecnica che sfrutta un sistema di ultrasonografia ad alta risoluzione per determinare la velocità dell'onda di polso (pulse wave velocity) è sicuramente la più semplice e precisa. Tramite essa è possibile ricavare elettronicamente le modificazioni del diametro dell'arteria esplorata in rapporto alla pressione differenziale e quindi dedurre, attraverso una serie di formule, la compliance, la distensibilità e la rigidità. Negli adulti tale indice è ormai largamente considerato un fattore predittivo indipendente di mortalità per cause cardiovascolari in pazienti ipertesi, in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e nelle persone anziane. Un recente lavoro condotto dal nostro gruppo di ricerca ha inoltre dimostrato che l'arterial stiffness locale e sistemica risulta aumentata in bambini normotesi ipercolesterolemici, suggerendo quindi un suo ruolo chiave anche nell'età pediatrica². Anche la disfunzione endoteliale vascolare è stata implicata come uno dei fattori determinanti precoci di aterosclerosi. Infatti, l'endotelio vascolare, essendo considerato ormai un vero e proprio organo



autocrino e paracrino, capace di secernere, in risposta a una grande varietà di segnali, numerosi mediatori chimici, è essenziale per il mantenimento della salute arteriosa e per la prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Il termine "disfunzione endoteliale" è comunemente usato per descrivere lo stato funzionale dell'endotelio che si trasforma da monostrato sano ateroprotettivo in un monostrato passivo capace di esercitare un'influenza pro-aterosclerotica. Queste azioni dell'endotelio sulla protezione da e/o promozione di aterosclerosi sono dovute a un equilibrio tra sostanze prodotte e/o rilasciate dalle cellule endoteliali. Tra queste la più importante è sicuramente l'ossido nitrico, che ha diversi effetti ateroprotettivi, tra i quali l'agire come potente vasodilatatore, inibendo l'adesione dei monociti all'endotelio, diminuendo l'aggregazione piastrinica e inibendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Altre sostanze rilasciate dalle cellule endoteliali sono: l'endotelina, un potente vasocostrittore; il fattore di crescita vasculo-endoteliale e la proteina 1 chemiotattica dei monociti, che influenzano l'angiogenesi; le molecole di adesione cellulare (CAMs), coinvolte nelle interazioni monociti-cellule en-

doteliali. La funzione endoteliale viene valutata comunemente a livello del circolo coronarico e/o periferico, misurando la vasodilatazione indotta in risposta all'acetilcolina oppure misurando l'iperemia flusso-indotta dell'arteria brachiale¹.

Fattori di rischio

I fattori di rischio cardiovascolare in età pediatrica sono per lo più uguali a quelli in età adulta, ben conosciuti e classificabili in imm modificabili (familiarità, età, genere) e modificabili (fumo, iperlipidemia, diabete, ipertensione arteriosa, obesità, sedentarietà). Di questi i più studiati e importanti sono di seguito elencati e discussi.

Ipercolesterolemia

Alti livelli plasmatici di colesterolo sono un fattore di rischio certo nei confronti di eventi cardiovascolari e relative complicanze. Gli individui con ipercolesterolemia possono sviluppare danni vascolari precoci senza avere ulteriori fattori di rischio cardiovascolare. In particolare, i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare, che sono esposti ad alte concentrazioni di colesterolo fin dalle prime epoche della vita, possono sviluppare ancor più precocemente un evento cardiovascolare. In un recente lavoro condotto dal nostro gruppo di ricerca è stato evidenziato che in bambini con ipercolesterolemia, normotesi e con normale BMI, è presente un danno meccanico vascolare precoce (incremento di β stiffness, PWV) ancor prima della comparsa di modificazioni strutturali valutabili mediante misura dell'IMT. Tale danno, probabilmente legato alla disfunzione endoteliale indotta dall'ipercolesterolemia, risulta più marcato in relazione alla durata di malattia e ai valori della colesterolemia. Inoltre questi risultati erano sì più significativi nei soggetti con ipercolesterolemia familiare, ma comunque presenti anche nei soggetti con ipercolesterolemia primaria².



Obesità

L'obesità è diventata una vera e propria pandemia. Negli ultimi trent'anni la frequenza di bambini sovrappeso, definiti come un *Body Mass Index* (BMI) > dell'85°percentile per sesso ed età, è triplicata. I dati ottenuti dall'*International Obesity Task Force* indicano che 22 milioni di bambini in tutto il mondo sono in sovrappeso oppure obesi (BMI > 95°percentile). In alcune parti dell'Africa è diventata una patologia quattro volte più comune della malnutrizione, sostituendosi a quest'ultima come maggiore problema nutrizionale. Questo rapido incremento di prevalenza dell'obesità in età pediatrica rappresenta uno dei più impegnativi problemi di salute pubblica, dato che l'obesità infantile è associata a un elevato tasso di mortalità per cause cardiovascolari in età adulta. Nei bambini obesi è presente una disfunzione endoteliale che si correla alla severità dell'obesità così come al grado di insulino-resistenza³. Un recente studio condotto dal nostro gruppo di ricerca ha indagato l'IMT in diversi siti arteriosi in adolescenti obesi (Gruppo A) e in adolescenti sani normopeso di pari età (Gruppo B), verificando un significativo aumento dell'IMT in tutti i siti indagati nei pazienti del Gruppo A. Il più alto livello di significatività è stato registrato a livello

delle carotidi comuni. I risultati di questo studio confermano che i pazienti obesi presentano un maggior rischio di sviluppo di alterazioni vascolari, come dimostrato dal riscontro dell'incremento dell'IMT non solo a livello della carotide comune, ma anche a livello di arterie elastiche (carotidi comuni, bulbi carotidei, aorta addominale) e muscolari (femorali comuni). Tali alterazioni a livello di questi distretti vascolari si rendono evidenti già in età adolescenziale, sebbene solo in forma pre-clinica, senza impatto significativo sulla pressione arteriosa. Un aumentato spessore medio-intimale rappresenta un indice predittivo di eventi vascolari e conferma che gli adolescenti obesi rappresentano una categoria ad alto rischio di sviluppare nel tempo patologie coronariche, cerebrovascolari e vascolari periferiche⁴.

Diabete

Accanto alla citata pandemia di obesità a cui sta andando incontro la popolazione generale, un incremento ponderale è stato inoltre descritto anche in bambini e adolescenti con diabete mellito di tipo 1 (DMT1). Come abbiamo già discusso l'obesità, in particolare l'obesità viscerale, può essere associata a insulino-resistenza e ad altri fattori di rischio cardiovascolari. Nei pazienti diabetici è sicuramente raccomandato un trattamento insulini-

co intensivo atto ad ottenere livelli glicemici il più vicino possibile alla normalità per evitare le complicanze micro- e macrovascolari, ma tale trattamento è stato anche associato a un aumento di peso maggiore e a un eccesso di adiposità viscerale. In uno studio recente sono stati analizzati la prevalenza di adiposità addominale e dei singoli fattori di rischio cardiovascolari in un'ampia popolazione di adolescenti italiani con DMT1. Il fattore di rischio più frequente nelle femmine è risultato l'obesità addominale, mentre nei maschi l'ipertensione arteriosa; inoltre la prevalenza di sindrome metabolica è risultata del 9,5% ed era più comune nelle femmine e nei pazienti in sovrappeso o obesi. L'adolescenza rappresenta quindi un periodo critico nei pazienti con DMT1 nel determinare il rischio di future complicanze vascolari a causa della scarsa adesione al trattamento, a un più scarso controllo glicemico e a un aumentato rischio di sovrappeso⁵.

Sindrome adrenogenitale classica e non classica

È ormai noto che gli adulti affetti da sindrome adrenogenitale classica (SAG) sono più a rischio rispetto alla popolazione generale di presentare un evento cardiovascolare, così come dimostrato da un incremento dell'IMT riscontrato in questi pazienti. Considerando che la SAG è una patologia congenita e permanente, Wasniewska e colleghi hanno recentemente dimostrato per la prima volta che gli adolescenti affetti da SAG classica sono a maggior rischio di sviluppare alterazioni cardiovascolari, in quanto presentano un incremento dell'IMT già da quest'epoca della vita. Inoltre, alla luce dell'alta prevalenza, sono stati indagati per la prima volta anche adolescenti con la forma non classica dimostrando anche in essi un aumento significativo dell'IMT in tutti i distretti analizzati. Tali risultati suggeriscono quindi che tutti i bambini con SAG, oltre a un ottimale trattamento

ormonale, dovrebbero essere valutati per quanto attiene il rischio cardiovascolare, estendendo le indagini anche ai pazienti con la forma non classica⁶.

Conclusioni

L'identificazione precoce delle modificazioni arteriose tramite metodi non invasivi allarga lo spettro di conoscenze sulle malattie cardiovascolari, contribuendo soprattutto a identificare quel gruppo di pazienti ad alto rischio già in età pediatrica.

Quanto appena detto risulta di fondamentale importanza se si pensa che tali modificazioni (disfunzione endoteliale, incremento dell'arterial stiffness e dell'IMT) sono condizioni reversibili dell'endotelio, suggerendo che un intervento precoce possa in un futuro non molto lontano rappresentare uno strumento essenziale per ridurre drasticamente gli eventi cardiovascolari acuti.

Bibliografia

1. Skilton MR, Celermajor DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *International Journal of Obesity* 2006;30:1041-9.
2. Riggio S, Mandraffino G, Sardo M et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest* 2010;40:250-7
3. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4211-8.
4. Wasniewska M, Valenzise M, Manganaro A et al. Increased intima media thickness at many arterial sites in obese adolescents with abdominal adiposity, insulin resistance and high LDL-cholesterol. *Journal of Endocrinological Investigation* 2011;34:647-9.
5. Valerio G, Iafusco D, Zucchini S, Maffei C, The Study-Group on Diabetes of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Abdominal adiposity and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2012;97:99-104.
6. Wasniewska M, Balsamo A, Valenzise M et al. Increased large artery intima media thickness in adolescents with either classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest* 2011 Dec 21.

Gestione ambulatoriale del soffio cardiaco in età pediatrica

Manieri S, Vairo U^o, Cavalli C^{oo}, Lamanna S*, Milanese O**

Unità Operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo - Potenza

^o Unità Operativa di Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII - Bari

^{oo} Unità Operativa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliera Universitaria - Parma

* Pediatra di libera scelta - Rionero in Vulture (PZ)

** Servizio di Cardiologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria - Università di Padova



Messaggi chiave

1. Il soffio cardiaco innocente ha una prevalenza molto alta in età pediatrica.
2. Un soffio cardiaco sistolico di bassa intensità (1-2/6 della scala di Levine) non necessita di valutazione cardiologica immediata.
3. L'anamnesi e l'esame obiettivo cardiovascolare devono essere accurati per diagnosticare correttamente un soffio innocente.
4. Tra tutte le cardiopatie il Difetto Inter-Atriale (DIA) può essere confuso con il soffio innocente.
5. In presenza di un soffio cardiaco di intensità 1-2/6 occorre considerare e trattare cause non cardiache eventualmente presenti e programmare controlli ambulatoriali ravvicinati.
6. Il riscontro di soffio cardiaco può avvalersi di un atteggiamento differente in caso di visita per patologia acuta oppure per un bilancio di salute.

Introduzione

Il riscontro di soffio cardiaco all'auscultazione toracica di bambini visitati per patologia acuta intercorrente o per bilancio di salute è frequente e si può verificare con una prevalenza pari o superiore al 30%¹. In tali circostanze si pone la scelta fra l'invio al cardiologo pediatra e la rivalutazione ambulatoriale per follow-up. Ma non tutti i bambini con soffio cardiaco devono essere inviati presso un Centro specializzato di cardiologia pediatrica². Naturalmente, il riferimento a un Centro specializzato è opzione risolutiva nel dirimere il dubbio fra soffio cardiaco patologico e soffio cardiaco innocente/funzionale, e questo accade spessissimo, visto che circa il 50% delle richieste di consulenza cardiologico-pediatrica riguarda proprio la valutazione di un soffio cardiaco³.

L'impegno nella distinzione tra soffio cardiaco innocente o patologico da parte dei pediatri di libera scelta potrebbe comportare, nel tempo, la riduzione del numero di consulenze cardiologiche inappropriate, con conseguente riduzione dei costi sociali⁴ e una rassicurazione diretta e non mediata della famiglia del proprio assistito⁵. Il presente lavoro intende fornire schemi comportamentali e decisionali da utilizzare come supporto al ragionamento clinico di fronte a bambini con soffio cardiaco.

Rilievo di soffio cardiaco nel bambino

Considerazioni generali

In un ambulatorio pediatrico il tempo disponibile per la visita spesso non consente di valutare compiutamente l'obiettività cardiovascolare in ogni

singolo bambino. Tuttavia, un esame obiettivo cardiologico approfondito è necessario se vi è il riscontro di soffio cardiaco isolato oppure associato a caratteristiche cliniche che pongano un sospetto di cardiopatia. Dunque, un corretto inquadramento diagnostico da parte dei pediatri di libera scelta e dei medici di medicina generale potrebbe ridurre gli accessi ai centri di cardiologia pediatrica, contribuendo così a ottimizzare l'organizzazione sanitaria e a contenere la spesa sanitaria⁶. In tali circostanze le principali caratteristiche clinico-anamnestiche da valorizzare sono le seguenti:

A) Lattante 1. Anamnesi familiare positiva per cardiopatia congenita; 2. Difficoltà ad alimentarsi; 3. Crescita stentata; 4. Poli-dispnea non spiegata; 5. Oliguria; 6. Edemi; 7. Sudorazione eccessiva, soprattutto ai pasti; 8. Cianosi; 9. Infezioni respiratorie ricorrenti.

B) Bambino oltre ai suddetti sintomi 1. Scarsa resistenza allo sforzo; 2. Sincope (specie sotto sforzo); 3. Palpitazioni (specie sotto sforzo); 4. Più raramente, dolore toracico (che può esprimere una cardiopatia organica nei casi eccezionali di anomalia congenita di un'arteria coronarica oppure di ostruzione severa del tratto di efflusso del ventricolo sinistro).

Approccio clinico

Ispezione e palpazione precordiale, ricerca dei polsi arteriosi

Un incremento dell'attività cardiaca è rilevabile in alcune situazioni già dall'osservazione del precordio:

a) nei pazienti con aumento del volume ventricolare, soprattutto del ventricolo destro;

b) nei pazienti con DIA e/o Difetto InterVentricolare (DIV) emodinamicamente significativi;

c) nei pazienti con Pervietà del Dotto Arterioso (PDA) emodinamicamente significativo.

Di seguito, la palpazione del precordio e del giugulo permetterà di rilevare l'eventuale presenza di fremito, che rappresenta il corrispettivo palpatorio di un'importante turbolenza del flusso ematico. I DIV causano fremito nella parte bassa della regione parasternale sinistra, la Stenosi Polmonare (SP) moderata o severa causa un fremito nella parte alta della regione parasternale sinistra, il fremito da Stenosi Aortica (SA) si palpa al giugulo. La palpazione si completa con il rilievo dei polsi arteriosi, soprattutto radiali e femorali: si devono palpare entrambi i polsi radiali e femorali. La palpazione simultanea del polso radiale e femorale permetterà di rilevare l'ampiezza e la simultaneità dei due polsi; se i polsi radiale e femorale sono di uguale ampiezza e simultanei, e non vi è un incremento pressorio al braccio destro, l'eventualità di una Coartazione Aortica (CoAo) è estremamente improbabile⁷.

Auscultazione cardiaca

a) Primo tono. L'auscultazione cardiaca inizia dal margine sternale sinistro, al IV-V spazio intercostale e alla punta, per analizzare il I tono cardiaco. Il I tono normalmente si apprezza come un suono unico, se invece presenta due componenti, risultando cioè sdoppiato (evenienza assai rara), siamo in presenza di una chiusura asincrona delle valvole mitrale e tricuspide oppure di un click di eiezione sistolico, che può simulare uno sdoppiamento del I tono.

b) Secondo tono. Si ascolta poi la parte alta del margine sternale sinistro (II spazio intercostale) per apprezzare il II tono cardiaco, espressione della chiusura delle valvole semilunari. Il II tono è fisiologicamente sdoppiato e "mobile" in tutti i soggetti normali: le due componenti (polmonare e aortica) si distanziano durante l'inspirazione per poi riavvicinarsi in espirazione. Infatti, per ef-

Parole chiave

soffio cardiaco funzionale, difetto del setto interatriale, rischio di cardiopatia significativa

Key words

functional heart murmur, atrial septal defect, risk of significant heart disease

Riassunto

La valutazione del soffio cardiaco rappresenta il motivo più frequente di riferimento dei bambini al cardiologo pediatrico. Occorre però considerare che durante l'auscultazione cardiaca di routine il 25-30% dei bambini presenta un soffio "innocente" o "funzionale". Perciò, un percorso formativo mirato a migliorare la capacità di distinzione tra soffio innocente e soffio patologico potrebbe ridurre le consulenze cardiologiche inappropriate. Fra le cardiopatie congenite che si manifestano prevalentemente con soffio cardiaco di modesta entità il DIA ha una frequenza relativamente alta e il soffio da esso determinato è spesso misconosciuto o confuso con un soffio innocente.

Abstract

Most children with heart murmur are referred to a pediatric cardiologist, but it must be remembered that routinely, during cardiac auscultation, 25-30% of children have a "functional" murmur. An appropriate history and a properly conducted physical examination can identify children at increased risk of significant heart disease and can reduce the number of patients with innocent murmurs who are referred to pediatric cardiologist for further evaluation. Among the congenital heart defects that mainly occur, Atrial Septal Defect (ASD) has a relatively high frequency and is often misunderstood or confused with a functional murmur, but this condition can usually be differentiated based on specific physical findings.

fetto dell'aumento del riempimento del cuore destro in inspirazione, il tempo di espulsione del ventricolo destro è prolungato e di conseguenza anche la chiusura della valvola polmonare è ritardata.

c) Soffi cardiaci.

Se si apprezza un soffio, occorre innanzitutto metterlo in relazione con il ciclo cardiaco e stabilire se sia un soffio sistolico, diastolico, sisto-diastolico o continuo.

Il soffio cardiaco sistolico non è sempre di natura patologica perché può essere anche imputabile a un soffio innocente o funzionale (benigno). I soffi sistolici patologici sono di origine "organica" e sono generati dalle seguenti condizioni:

1. flusso sanguigno attraverso un efflusso ventricolare stenotico (stenosi valvolare o sottovalvolare aortica o polmonare);
2. DIV;
3. insufficienza delle valvole atrio-ventricolari.

Viceversa, il soffio cardiaco diastolico è sempre patologico e necessita perciò di ulteriori approfondimenti; lo stesso vale per il soffio continuo.

Analisi dei soffi innocenti o funzionali

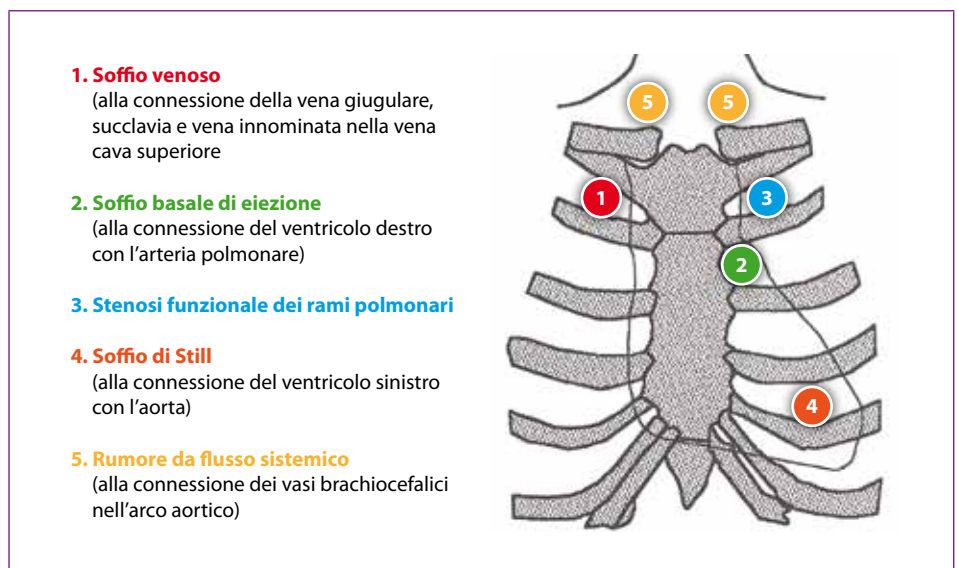
Si tratta di rumori originati dalla turbolenza di flusso che si determina quando il sangue passa attraverso strutture cardiache di sezioni diverse tra loro.

I termini "innocente e funzionale" non sono propriamente sinonimi. Secondo l'American Heart Association è preferibile definire "innocente" un soffio che non ha un significato patologico mentre si parla di soffio "funzionale" per indicare il soffio che compare in alcune condizioni particolari come anemia, febbre, agitazione, tireotossicosi, gravidanza, esercizio fisico. I più comuni soffi innocenti sono riportati in Figura 1.

Ne riassumiamo di seguito le caratteristiche salienti^{8,9}:

- soffio basale di eiezione (soffio eietivo polmonare): è il più frequente, origina alla connessione tra ventricolo destro e Arteria Polmonare (AP), si ascolta in corrispondenza del II spazio intercostale sinistro, è protosistolico o appena più lungo, ma raramente si estende oltre la mesosistole. Si modifica fino a scomparire in posizione seduta o in piedi, mentre è meglio udibile dopo sforzo o in corso di rialzo termico per effetto dell'aumento della portata cardiaca e della velocità di eiezione. Diagnosi differenziale: DIA; SP. Il soffio da stenosi "lievi" della polmonare è infatti simile, ma più lungo e spesso è preceduto da un click;
- soffio di Still: è causato dal flusso turbolento nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, è di timbro basso e caratteristicamente vibratorio o musicale. Si tratta di soffio breve, proto- o mesosistolico, meglio udibile in parasternale sinistra al IV spazio intercostale, o all'apice con paziente supino, diminuisce in ortostatismo e nell'inspirazione. Diagnosi differenziale: piccolo DIV; soffio da corda tendinea aberrante, variante anatomica che può dare un soffio cardiaco funzionale¹⁰;
- soffio o ronzio venoso (venous hum): origina a livello della confluenza di vena giugulare, vena succlavia e vena innominata nella vena cava superiore. È un soffio continuo di bassa tonalità, udibile meglio in regione sottoclaveare destra, con il capo esteso. È un soffio fisiologico ed è accentuato da condizioni di alta gittata (anemia). È cancellato dalla manovra di Valsalva o dalla compressione della vena giugulare (rotazione del capo). Diagnosi differenziale: fistola artero-venosa del collo (che genera però usualmente anche fremito ed è presente anche in clinostatismo);
- rumore da flusso sistemico (carotid bruit): origina a livello della connessione tra vasi brachiocefalici e l'arco aortico, si apprezza bilateralmente a livello delle regioni sopraclavari. È piuttosto frequente e, benché irradiato ai vasi del collo, è un soffio innocente. Diagnosi differenziale: SA (se ne distingue per minore intensità e mancanza di click sistolico precedente il soffio), patologia dell'aorta ascendente;
- stenosi funzionale dei rami polmonari: origina dalla turbolenza dovuta sia al repentino cambio di sezione fra AP e i suoi rami periferici sia all'ampia

Figura 1. Sede di auscultazione dei soffi innocenti.



Modificato da 8.

angolazione della biforcazione polmonare (brusco cambio di direzione). È molto frequente in neonati e lattanti, compare generalmente dopo la fisiologica chiusura del dotto arterioso, ma rimane comunque un soffio funzionale destinato a scomparire nell'arco del primo anno di vita¹¹. Si ascolta al meglio nella parte più alta del margine sternale sinistro (I-II spazio intercostale), ha tonalità alta e si irradia in ambito polmonare bilateralmente. Diagnosi differenziale: PDA; stenosi periferica dei rami polmonari (per es. rosolia congenita).

Differenze auscultatorie tra soffio sistolico patologico e soffio innocente

Alcuni aspetti clinici possono essere di aiuto nel differenziare un soffio sistolico patologico dal soffio innocente, come l'intensità, la durata, la tonalità e la modifica in rapporto alla posizione assunta dal bambino.

L'intensità dei soffi è graduata secondo la classica scala di Levine che attribuisce 6 livelli di intensità: 1. appena percepibile; 2. media intensità; 3. forte, ma senza fremito (il fremito è un reperto palpatorio apprezzabile con la mano senza stetoscopio); 4. forte con fremito; 5. molto forte, ma che ancora necessita dello stetoscopio appoggiato al torace per essere udito; 6. così forte che il soffio può essere udito con lo stetoscopio staccato dal torace.

Quasi mai un soffio d'intensità 1-2/6 è patologico (un raro esempio è rappresentato dal soffio generato da un piccolo DIV muscolare, che può avere tale intensità, ma che avrà sempre una tonalità organica, descritta come soffio olosistolico "a getto di vapore", cioè con componenti acustiche ad alta frequenza). L'intensità di un soffio innocente spesso diminuisce nell'ispirazione, mentre può aumentare con l'esercizio fisico o con l'incremento della frequenza cardiaca o se il bambino è molto ansioso durante la visita.

Anche la durata del soffio può fornire

un orientamento diagnostico: protosistolico o mesosistolico è di solito funzionale, protomesosistolico lungo od olosistolico è di regola organico.

Riguardo la tonalità, il soffio può essere definito come aspro, rude, pigolante, musicale, vibratorio: la gran parte dei soffi innocenti è vibratoria o musicale. Il cambio di posizione è assai utile per differenziare il soffio innocente da quello patologico: il soffio innocente in corrispondenza dell'area polmonare (soffio eiettivo polmonare) si ascolta meglio in clinostatismo e questo vale anche per il soffio di Still, che decresce d'intensità quando il bambino si alza. Al contrario il soffio venoso (venous hum), soffio innocente causato dal flusso del sangue venoso dalla testa e dal collo verso il torace, è apprezzabile a paziente in ortostatismo, mentre si attenua fino a scomparire in posizione supina e con le manovre di compressione della vena giugulare al collo. Viceversa, la maggior parte dei soffi patologici varia poco o nulla d'intensità cambiando la postura.

Soffio sistolico 1-2/6: soffio innocente versus DIA

Un bambino che presenta un soffio cardiaco, anche di lieve intensità (1-2/6), ma associato a sospetto clinico di cardiopatia (dispnea inspiegabile, scarsa resistenza allo sforzo, palpitazioni, aritmia, edemi anche modesti, oliguria anche subdola, lipotimia, sincope, attenuazione dei polsi periferici, alterazione dei valori pressori sistemici, ecc.) oppure con familiarità per cardiopatia, deve essere inviato al cardiologo pediatra per consulenza¹². Allo stesso modo, necessita di approfondimenti cardiologici il bambino con sindrome malformativa associata a soffio cardiaco anche di lieve intensità¹³.

Viceversa, un bambino con soffio di lieve entità, con modificazioni postu-

rali, senza alcuna sintomatologia cardiovascolare a un attento esame clinico, non necessita di approfondimenti cardiologici e può essere seguito dal pediatra curante¹⁴.

Anche bambini portatori di alcune anomalie cardiovascolari già definite, se il reperto cardiaco e la situazione clinica risultano stabili nel tempo, possono essere seguiti regolarmente dal pediatra di famiglia. È il caso dei portatori di valvola aortica bicuspidale, caratterizzata da un click sistolico eventualmente seguito da un soffio in genere poco caratteristico. Questa condizione può complicarsi, o meno, con il passare degli anni. Ugualmente, bambini con DIV muscolare emodinamicamente non significativo, dopo la diagnosi ed eventualmente le prime settimane, possono essere seguiti dal pediatra di famiglia. In entrambe le situazioni descritte è sufficiente mantenere un follow-up cardiologico pediatrico distanziato.

Ad ogni modo, escludendo situazioni lavorative sub-ottimali (tempi di visita ridotti, silenzio ambientale approssimativo, condizioni cliniche del paziente non basali, presenza di patologia acuta intercorrente, ecc.), in cui l'auscultazione cardiaca può essere fallace nel riconoscimento di un soffio cardiaco, prima ancora della sua caratterizzazione, è generalmente raro che, per esempio, un soffio da DIV o da stenosi valvolare, proprio per la loro intensità e/o irradiazione, vengano confusi con soffi innocenti⁷.

Lo stesso non può dirsi, invece, per i DIA, che trovano spesso molteplici fattori di confusione con un soffio innocente. Infatti, se non vi sono sintomi sospetti per patologia cardiovascolare, se il primo tono è normale, se non si rileva un click e il secondo tono è sdoppiato, mobile e di normale intensità, allora la diagnosi differenziale di un soffio cardiaco sistolico di 1-2/6 rimane sostanzialmente limitata al soffio innocente versus DIA.

Nel DIA il soffio sistolico è dovuto al sovraccarico di volume destro, cioè ad aumento di volume della gittata sistolica ventricolare destra, derivante dallo shunt sinistro-destro interatriale. Quando presente, questo soffio si ascolta al meglio in parasternale sinistra alta (II-III spazio intercostale). I pazienti con DIA possono presentare, inoltre, un soffio diastolico dovuto all'aumento del flusso di sangue diastolico attraverso la tricuspide, anch'esso derivante dallo shunt sinistro-destro interatriale. Come detto, il soffio diastolico non è mai di natura innocente e, quando presente in caso di DIA, si tratta di un soffio diastolico a bassa frequenza (rullio) ben udibile in parasternale sinistra bassa. A prescindere dalla loro diversa origine, la reale differenza fra il reperto acustico del soffio innocente e il DIA è che quest'ultimo si associa a uno sdoppiamento del II tono FISSO e non variabile con il ciclo respiratorio, proprio per effetto dello shunt sinistro-destro a livello interatriale, cui consegue la dilatazione e il sovraccarico del ventricolo destro che genera un costante ritardo di chiusura della valvola polmonare. È verosimile, quindi, che la decisione di riferire al cardiologo pediatra un paziente con questo tipo di soffio dipenda, in ultima analisi, dalla capacità auscultatoria di diagnosticare un DIA. Tuttavia, questa competenza, pur non essendo immediata, può essere acquisita anche in breve tempo, se ci si abitua a dedicare attenzione all'auscultazione cardiaca. La Tabella 1 riassume le differenze rilevabili clinicamente fra DIA e soffio innocente/funzionale.

Protocollo comportamentale

Una proposta di protocollo assistenziale nella gestione di un soffio cardiaco in età pediatrica deve prima di tutto considerare alcuni elementi clinico-anamnestici (Tabella 2). Questo ha lo scopo di definire le caratteristiche del soffio riscontrato e, di con-

sequenza, indirizzare le successive scelte diagnostico-assistenziali, che saranno sostanzialmente orientate in due direzioni: indicazione alla consulenza cardiologica pediatrica oppure ulteriori valutazioni del pediatra curante, prima di decidere se seguire il caso ambulatorialmente o riferire il paziente a un centro di cardiologia pediatrica¹⁵.

In pratica, saranno inizialmente due le condizioni da considerare:

1. soffio cardiaco probabilmente patologico: riferimento al cardiologo pediatra (vedi Tabella 3);

2. soffio cardiaco verosimilmente innocente o funzionale: ulteriori valutazioni da parte del pediatra (Tabella 4, Tabella 5).

1. Soffio cardiaco probabilmente patologico

Questi bambini vanno riferiti al cardiologo pediatra perché presentano un soffio cardiaco con una o più delle seguenti caratteristiche indicative di patologia cardiovascolare:

- soffio sistolico di intensità $\geq 3/6$;
- soffio diastolico o sisto-diastolico (soffio continuo);
- soffio cardiaco con irradiazione certa;
- soffio cardiaco che aumenta d'intensità in posizione ortostatica;
- soffio cardiaco, di qualsiasi intensità, associato alle seguenti anomalie cardiovascolari:
 - presenza di click;
 - anomalie del II tono (accentuazione o sdoppiamento fisso);

Tabella 1. Differenze cliniche tra soffio funzionale e difetto interatriale.

Esame clinico	Soffio innocente	Difetto interatriale
Attività precordiale	Normale	Aumentata
I tono	Normale	Normale
II tono	Sdoppiamento mobile con la respirazione	Sdoppiamento ampio e fisso (non si modifica con l'inspirazione)
Soffio sistolico (supino)	Soffio elettivo polmonare: in parasternale sx alta (II spazio intercostale) Soffio di Still: vibratorio, in parasternale sx bassa (IV spazio intercostale)	In parasternale sinistra alta (II-III spazio intercostale), da iperafflusso polmonare
Soffio sistolico (seduto)	Diminuisce d'intensità	Nessuna variazione
Soffio diastolico	Soffio venoso (venous hum)	A volte, rullio tricuspide, da aumentato flusso trans-tricuspide

Modificato da 7.

Tabella 2. Elementi clinico-anamnestici da valorizzare.

Rilievo ambulatoriale di soffio cardiaco nel bambino

1. Dati anamnestici:

- età del bambino
- motivo che ha condotto a visita il bambino
- si tratta di una prima visita o di un follow-up?

2. Aspetti clinici da valorizzare durante la visita:

- caratteristiche e irradiazione del soffio
- variazione del soffio con la posizione e con la respirazione
- variazione del soffio dopo un breve esercizio fisico
- colorito cutaneo (pallore/cianosi)
- presenza e simmetria dei polsi periferici
- pressione arteriosa
- saturazione di O₂ percutanea

- presenza di cianosi, anche transitoria e/o accessuale senza patologia respiratoria correlabile;
- polipnea e/o dispnea senza patologia respiratoria correlabile;
- presenza di segni clinici di scompenso cardiaco (tachicardia, epatomegalia, oliguria, edemi);
- iperdinamicità cardiaca (aumento dell'impulso precordiale alla palpazione);
- toracoalgia non traumatica e/o palpitazioni;
- presenza di aritmie (bradicardia o tachicardia a riposo, oppure battiti prematuri di primo riscontro);
- scarsa tolleranza allo sforzo fisico;
- riduzione/non percezione dei polsi femorali;
- ipertensione arteriosa sistemica, oppure discrepanza dei valori pressori sistemici fra distretti differenti (per es. braccio destro versus braccio sinistro o braccio versus gamba).

Tabella 3. Tipologia di soffio che richiede sempre la valutazione cardiologica.

A) Tipo di soffio

- Soffio sistolico > 3/6
- Soffio diastolico
- Soffio sisto-diastolico
- Soffio irradiato
- Aumento soffio in ortostatismo

B) Ogni soffio associato ad anomalie cardiovascolari

- Click e/o il tono anomalo
- Cianosi fissa o frequente
- Segni di scompenso cardiaco (Polidispnea e/o epatomegalia, Oliguria e/o edemi)
- Aumento attività precordiale
- Toracoalgia e/o palpitazioni
- Tachi-bradi-aritmia
- Scarsa tolleranza allo sforzo
- Diminuzione polsi femorali
- Ipertensione sistemica e/o sincope
- Aumento PA al braccio dx

Tabella 4. Riscontro di soffio 1-2/6 durante la visita per bilancio di salute.

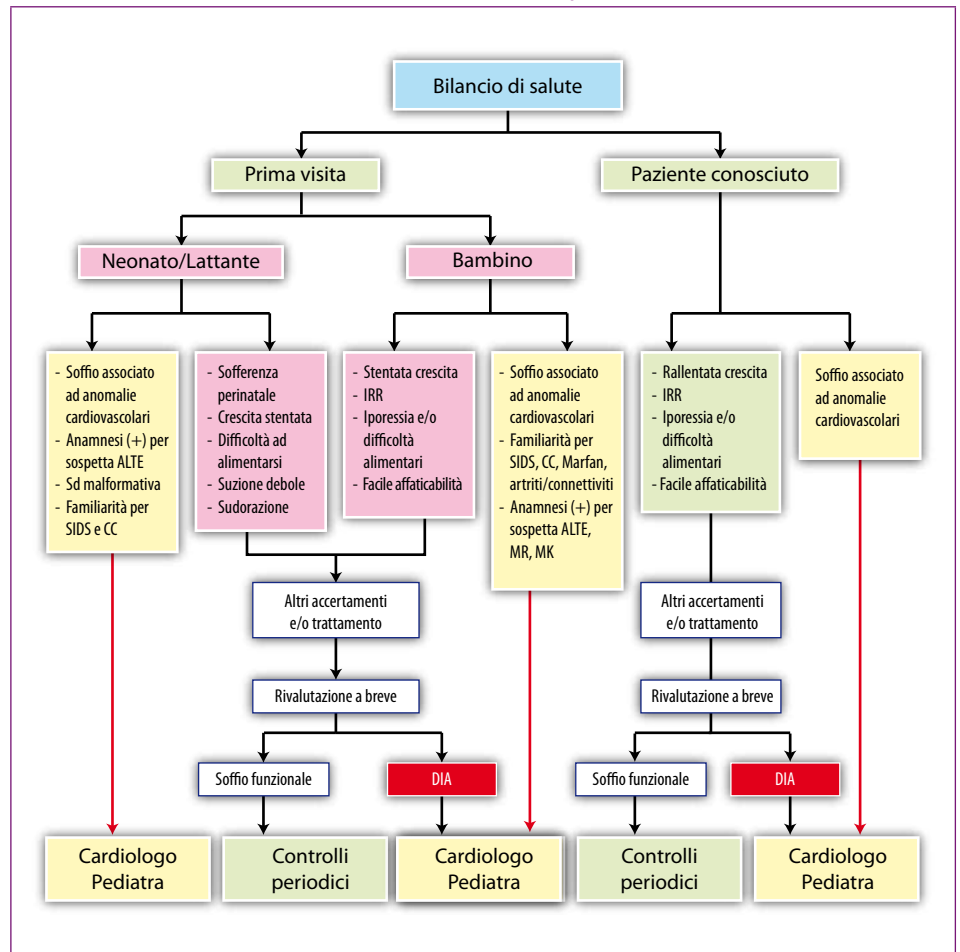
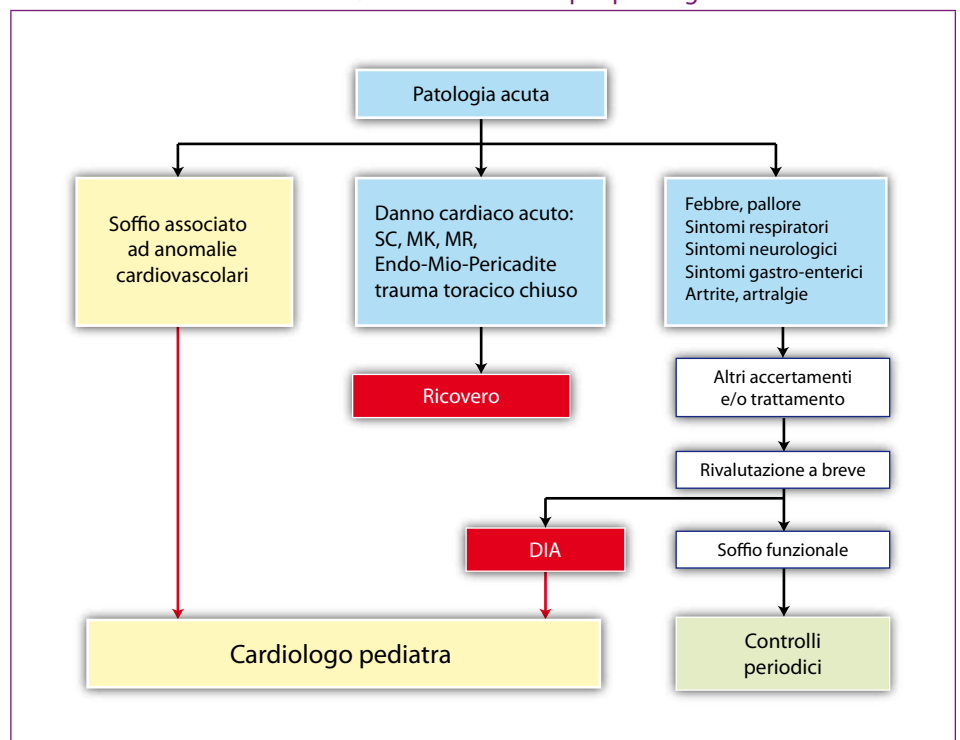


Tabella 5. Riscontro di soffio 1-2/6 durante la visita per patologia acuta.



2. Soffio cardiaco verosimilmente funzionale o innocente

Se il soffio apprezzato è sistolico e d'intensità pari a 1-2/6, di tonalità musicale o vibratoria, con diminuzione o scomparsa in ortostatismo, la gestione dipende sostanzialmente dalla richiesta di visita per patologia acuta o per bilancio di salute.

Patologia acuta (vedi Tabella 5). Se il paziente giunge in ambulatorio per una patologia acuta che possa accentuare l'intensità e la tonalità del soffio cardiaco (stato febbrile, anemia, altro), occorre affrontare prima di tutto la patologia in atto con adeguati provvedimenti diagnostico-terapeutici, non indugiando però a richiedere la consulenza cardiologica se vi sono segni e/o sintomi riferibili a sospetta patologia cardiovascolare. In questi casi, infatti, l'accertamento cardiologico avanzato fa parte del percorso diagnostico-assistenziale. Bisogna, invece, disporre il ricovero ospedaliero nel sospetto di malattie che coinvolgano il cuore, principalmente: scompenso cardiaco (SC), Malattia Reumatica (MR), Malattia di Kawasaki (MK), endocardite, miocardite, pericardite, trauma toracico chiuso, l'aneurisma dissecante dell'aorta in un bambino con malattia genetica del tessuto connettivo come la sindrome di Marfan o la sindrome di Loeys Dietz. Escluse queste situazioni, il bambino potrà essere rivalutato per il soffio cardiaco in apiressia e a guarigione della patologia intercorrente, per rivalutare l'obiettività cardiaca in condizioni basali.

Bilancio di salute (vedi Tabella 4). Se si rileva un soffio cardiaco durante un bilancio di salute occorre differenziare tra:
A) paziente già noto
B) prima visita

A) Paziente già noto. Se il soffio cardiaco ha intensità 1-2/6 e tonalità musicale, occorre ricercare con attenzione l'eventuale associazione

con altra sintomatologia. In presenza di sintomi sospetti per la presenza di patologia cardiovascolare la consulenza cardiologico-pediatria diventa prioritaria. Viceversa, se il soffio non si associa ad altra sintomatologia o se i sintomi sono chiaramente riferibili a problemi pediatrici generali, il pediatra di libera scelta può decidere in sicurezza di rivedere il piccolo in ambulatorio anche a breve, dopo eventuali misure diagnostico-terapeutiche, per rivalutazione o follow-up. Come precedentemente descritto, in questo caso la diagnosi differenziale statisticamente fra le più probabili si porrà tra soffio innocente, che non necessita di approfondimenti, e DIA, per il quale occorre considerare una consulenza cardiologica pediatrica, non urgente in assenza di sintomi.

B) Prima visita. È importante differenziare in base all'età dell'assistito:

- Neonato e/o lattante
- Bambino oltre l'anno di vita

Neonato e/o lattante. Se il soffio del neonato/lattante fosse già stato inquadrato presso l'Ospedale di nascita bisognerebbe basarsi in primis sulla documentazione in possesso della famiglia, eventualmente approfondendo direttamente con i colleghi ospedalieri programmi di follow-up successivi. Se, invece, vi fosse anamnesi positiva per un pregresso episodio di *Apparent life threatening event* (ALTE) o l'assistito avesse familiarità per *Sudden Infant Death Syndrome* (SIDS) e/o Cardiopatia Congenita (CC) o presentasse un quadro malformativo generale, l'invio al cardiologo pediatra dovrebbe avvenire con urgenza commisurata alla restante obiettività cardiovascolare. Allo stesso modo, se il neonato o lattante in corso di visita presentasse sintomi sospetti per patologia cardiovascolare, specie in assenza di precedente segnalazione del soffio cardiaco riscontrato, la scelta dovrebbe essere il ricovero urgente.

In caso si ravvisassero solamente problematiche pediatriche di ordine generale, sono invece indicati provvedimenti diagnostico-terapeutici e successiva rivalutazione, anche a breve, per definire la diagnosi differenziale tra soffio innocente e DIA.

Bambino oltre l'anno di vita. Anche in questo caso l'anamnesi rappresenta la base di partenza: riferimento al cardiologo pediatra se l'anamnesi risulta positiva per pregresse ALTE, MK e/o MR o se vi è familiarità per SIDS, Sindrome di Marfan, CC, artropatie o connettiviti. Al contrario, il bambino oltre il primo anno di vita con soffio cardiaco libero da eventi e/o sintomi associati, può essere inquadrato clinicamente basandosi sulla sintomatologia riferita e rinviando il percorso decisionale a breve. In particolare, con l'aumentare dell'età e conseguentemente della vita di relazione del bambino, diventeranno maggiormente importanti alcuni segni e/o sintomi quali vivacità, resistenza allo sforzo in senso lato (durata dello sforzo ed eventuale sintomatologia innescata dallo sforzo stesso), vertigini, palpitazioni o dolori toracici riferiti dal paziente. Considerando come dato atteso nel bambino oltre l'anno di vita l'assenza di una cardiopatia congenita, quantomeno emodinamicamente fin lì rilevante, la precisa anamnesi mirata a problemi cardiologici, la corretta ascoltazione cardiaca, la clinica emergente dalla visita del bambino, dovrebbero orientare quanto urgentemente richiedere accertamenti cardiologico-pediatrici utili a escludere la presenza di una cardiopatia acquisita oppure di un DIA e, nella minoranza dei casi, una cardiopatia congenita fin lì silente e pertanto misconosciuta. Dopo gli accertamenti il pediatra di libera scelta potrà verificare il mantenimento della stabilità clinica del paziente, valutando i medesimi parametri clinico-anamnestici finora descritti e avendo, così, parte attiva nel follow-up.

Conclusioni

In età pediatrica è frequente il riscontro auscultatorio di soffio cardiaco. Nella maggior parte dei casi si tratta di un soffio innocente o funzionale (pertanto privo di implicazioni emodinamiche), rilevato con maggior frequenza in bambini tra 3 e 10 anni di

vita. In età scolare il soffio cardiaco ha un'incidenza media almeno del 20-25%, seppur molto variabile in Letteratura¹⁶. Pertanto, non tutti i bambini con soffio cardiaco, soprattutto in età scolare, richiedono una consulenza cardiologico-pediatrica.

Il DIA rappresenta la cardiopatia più frequentemente misconosciuta o

confusa con un soffio innocente. Il pediatra di libera scelta e il medico di medicina generale, valutando attentamente sia l'anamnesi, sia il soffio cardiaco, sia la clinica del bambino in esame, potrà prendere parte attiva al percorso diagnostico-assistenziale del paziente da lui seguito, come descritto in questo articolo.

Bibliografia

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Edition: Philadelphia: Saunders, 2003:1484-8.
- Anderson HA et al. Cardiologia Pediatrica. Mc Graw Hill 1990:426-9.
- Gessner IH. What makes a heart murmur innocent? *Pediatr Ann* 1997;26:82-91.
- Danford DA, Nasir A, Gumbiner C. Cost assessment of the evaluation of heart murmur in children. *Pediatrics* 1993;91:365-8.
- Biancanello T. Innocent murmurs: A parent's guide. *Circulation* 2004;e162-e163.
- Pasini M. In un bambino con soffio cardiaco l'ECG o l'Eco aggiungono qualcosa all'esame obiettivo nella diagnosi di cardiopatia? *Quaderni ACP* 2003; vol X n°4:43-4.
- McConnell ME, Adkins SB, Hannon DW. Heart murmurs in Pediatric Patients: When do you refer? *American Family Physician* 1999; vol.60/No 2: August, 1999.
- Sapin SO. Recognizing Normal Heart Murmurs: A Logic-based Mnemonic. *Pediatrics* 1997;99:616-8.
- Biancanello T. Innocent murmurs. *Circulation* 2005;111:20-2.
- Bini RB, Rosti L. I soffi cardiaci. *Area Pediatrica* 2000; 6:5-19.
- Arletta R, Archer N, Wilkinson AR. Natural History of innocent heart murmurs in newborn babies: controlled echocardiographic study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:166-70.
- Kobinger BA. Assessment of heart murmurs in childhood. *Jornal de Pediatria* 2003;79 Suppl 1:S87-S96.
- Poddar B, Basu S. Approach to a child with a heart murmur. *Indian J Pediatr* 2004;71:63-6.
- Smythe JF, Teixeira OH, Vlad P et al. Initial evaluation of heart murmurs: are laboratory tests necessary? *Pediatrics* 1990;86,4:497-500.
- Pelech AN. The cardiac murmur: When to refer? *Pediatr Clin North Am* 1998;45:107-22.
- Bosi G. Un soffio cardiaco scoperto in età scolare. *Medico e Bambino* 1997;3:41-3.



CAMICINRETE



SOCIAL NETWORK

CAMICINRETE è il social network dei medici italiani.

**REGISTRATI, UNISCITI,
CONDIVIDI E DISCUTI**



FAD

CAMICINRETE è anche percorsi online di educazione continua in medicina, per un aggiornamento di qualità, personalizzato e flessibile

Registrati ora
è gratuito e veloce



www.camicinrete.it