



# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

## **Obesità infantile e carenza marziale: un paradosso alimentare**

**Manifestazioni psicopatologiche in un  
campione di pazienti con febbre di lunga  
durata senza esito diagnostico  
(FUO, febbre di origine sconosciuta)**

**L'esame ecografico quale metodica di  
prima scelta nella diagnosi e nello screening  
della displasia evolutiva dell'anca:  
studio osservazionale**

**Programma preliminare del  
XXV Congresso Nazionale SIPPS  
Bari 12-14 settembre 2013**



# Editoriale

**C**ari Amici,  
la SIPPS si congratula con il nuovo Ministro della Salute, Beatrice Lorenzin: ci auguriamo che, durante il suo mandato, intensifichi il sostegno del suo Ministero agli Enti e alle Istituzioni presenti sul territorio per implementare e apportare significativi miglioramenti alla Sanità Pubblica italiana. La nostra società ha già stilato alcune proposte per diversi progetti che vorrebbe sottoporre alla sua attenzione e a quella dei suoi collaboratori. Innanzitutto intendiamo coinvolgere attivamente i nuclei familiari per insegnare a tutti, adulti e bambini, un adeguato stile di vita: la qualità e la sicurezza dell'alimentazione e l'abitudine al movimento sono fondamentali per la prevenzione dell'obesità e una guida necessaria per una crescita corretta. Vorremmo inoltre incoraggiare il potenziamento degli screening in età infantile, esami poco costosi e spesso trascurati che consentono invece di identificare precocemente anomalie importanti (per esempio la displasia delle anche, di cui potrete leggere un interessante articolo su questo numero): elaborando Linee Guida in linea con la realtà attuale, che riguardino sia la sfera organica sia quella psico-comportamentale, si potrebbe fare molto a riguardo. Anche la questione vaccinale ci sta molto a cuore e ci piacerebbe intraprendere, attraverso una revisione sistematica della Letteratura, un percorso scientifico-culturale in linea con le esigenze conoscitive dei genitori attuali.

La SIPPS inoltre, per sua natura da sempre molto attenta anche alla sfera psicologica dei bambini e dei ragazzi, vorrebbe elaborare dei piani di prevenzione precoce di abitudini pericolose in età adolescenziale (alcol, droga, uso delle tecnologie) e di sensibilizzazione per le patologie neuropsichiatriche (autismo, depressione, ADHD, disturbo da tic), ancora sottodiagnosticate e sottovalutate, nonché promuovere campagne contro il bullismo e il cyberbullismo, fenomeni dilaganti che coinvolgono sempre più da vicino le scuole italiane, sin dalle medie e anche prima. Sempre per quanto riguarda il percorso formativo dei ragazzi all'interno delle scuole vorremmo ribadire l'importanza del diritto all'integrazione degli alunni portatori di handicap: oltre al grande valore educativo che assumono anche per i bambini normodotati, l'inserimento e l'integrazione delle persone disabili nella società non possono prescindere dal loro diritto all'istruzione e alla formazione. L'integrazione nella scuola dei bambini diversamente abili non è soltanto un atto spontaneo di bontà, ma anche un dovere al quale nessuno deve sottrarsi. Infine altri obiettivi concreti della SIPPS sono la promozione di una genitorialità consapevole (quale investimento a lungo termine), il supporto ai bambini in situazioni familiari critiche e il sostegno alle mamme che lavorano, attraverso una proposta di incentivi alle imprese per creare asili nido aziendali. Insomma ci aspetta molto lavoro da fare!

Di questi argomenti, e di molto altro, parleremo durante il nostro congresso annuale a Bari, dal 12 al 14 settembre p.v. di cui troverete, in questa edizione della rivista, un primo programma preliminare. Raccomando a tutti voi di partecipare numerosi per rendere l'edizione di quest'anno, la XXV, ancora più di successo.

Con stima

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 Marsiglia  
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

Obesità infantile e carenza marziale: un paradosso alimentare

*Coppola R, Messa F, Festa A, Umato GR, Gaeta R, Marotta R, Rinaldi M, Granato C, Perrone L*

6

## ESPERIENZE

Manifestazioni psicopatologiche in un campione di pazienti con febbre di lunga durata senza esito diagnostico (FUO, febbre di origine sconosciuta)

*Lanzara V, Marino M, Polizzi M, Ferrentino RI, Borriello G, Sperandeo S, Riccio MP, Spagnuolo MI, Chiatto F, Liguoro I, Bravaccio C*

12

Come curare il bambino con Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo

*Di Mauro F, Lanzara V, Mariniello A, Tolone C*

17

## CASO CLINICO

Tubercolosi: due casi negli asili ferraresi

*Marrella EMG, Ciccone S, Fiumana E*

21

## APPROFONDIMENTI

La pertosse sta riemergendo: quali sono le possibili strategie vaccinali?

*Chiappini E, Stival A, Sollai S, Bonsignori F, Galli L, de Martino M*

24

## DOCUMENTI

L'esame ecografico quale metodica di prima scelta nella diagnosi e nello screening della displasia evolutiva dell'anca: studio osservazionale

*Rinaldi FO, Ferrara A, Merola G, Ranucci G, Liguori R*

30

### 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.

2. 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.

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

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.

4. 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

5. 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.

6. 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

7. 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).

8. 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.

9. 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.

10. 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

## ADOLESCENTI E ALCOL, LA DRUNKORESSIA IN AUMENTO ANCHE IN ITALIA

Se storicamente l'abuso di alcol ha sempre maggiormente interessato i giovani adulti traducendosi, per lo più, in una perdita del controllo dei propri comportamenti e in un'ebbrezza temporanea, oggi, invece, i ragazzi mostrano tendenze diverse che contribuiranno probabilmente a modificare la figura dell'etilista del futuro. "Un esempio concreto ed eloquente delle nuove tendenze tra gli adolescenti – sostiene il dottor Giuseppe Di Mauro – è rappresentato dalla drunkoressia o "anoressia da happy hour" che consiste nell'abitudine di digiunare per poi consumare bevande a significativo tenore alcolico con una duplice finalità: ridurre l'apporto energetico in modo da compensare le calorie dell'alcol con il "guadagno" ottenuto dal digiuno, e potenziarne gli effetti inebrianti". Un caso di anoressia su 15 si declina nella drunkoressia denotando, così, un rilevante cambiamento di costumi, proiettato verso l'assunzione di alcol al di fuori dei pasti e spesso favorito dalla disponibilità di cocktail già pronti o elaborati al momento.

Nata negli Stati Uniti, la drunkoressia sta diffondendo largamente anche in Italia dove si stimano 300 mila casi di

ragazzi tra i 14 e i 17 anni, casi che 8 volte su 10 riguardano il sesso femminile e, in generale, presentano una tendenza a un preoccupante aumento. Gli effetti organici della drunkoressia possono essere davvero dannosi, soprattutto sugli adolescenti: ai tradizionali danni provocati dall'alcol al fegato e alle cellule nervose si sommano, quasi con effetto moltiplicativo più che semplicemente additivo, pericolosi sbalzi di peso, con scomparsa del ciclo mestruale nelle ragazze, osteoporosi, aritmie cardiache e steatosi epatica.

Attualmente oltre all'abuso di alcol, a destare un grande allarme sono anche le bevande energizzanti, i cosiddetti *energy drink*, che contengono sostanze stimolanti quali caffeina, taurina, guaranà, ginseng e niacina. Tali bevande sono finalizzate a dare carica, sensazione di forza, instancabilità, resistenza e potenza e quando vengono mescolate a quelle alcoliche contribuiscono a promuovere gli effetti di disinibizione comportamentale. Gli *energy drink* si sono affacciati in epoche recenti, ma hanno fatto presa con sorprendente rapidità grazie a politiche commerciali e pubblicitarie aggressive e di notevole impatto visivo. A livello europeo, dal recente rapporto Efsa (Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare), emergono dati preoccupanti sull'uso di bevande energizzanti sia negli adul-

ti sia nei bambini: in generale, il consumo combinato con l'alcol arriva al 56% negli adulti e al 53% negli adolescenti. In particolare, se tra i primi circa il 30% dichiara di consumare abitualmente *energy drink*, tra gli adolescenti dai 10 ai 18 anni le percentuali salgono al 68% con un 12% di bevitori "cronici", con un consumo medio di 7 litri al mese e un altro 12% di consumatori "acuti". Tra gli adolescenti spesso questa moda trae spunto dal mondo dello sport con l'obiettivo perseguito sin dai ragazzi alle prime armi che mirano a raggiungere migliori risultati se non a diventare veri atleti professionisti. Il dato più allarmante è, poi, quello che riguarda i bambini dai 3 ai 10 anni: il 18% circa consuma *energy drink* e tra di essi il 16% ne consuma in media 0,95 litri a settimana (almeno 4 litri al mese), complici in questo caso certamente contesti familiari in cui i genitori o i fratelli maggiori sono i primi consumatori di tali bevande. Se l'atteggiamento proibizionista serve a poco o può essere addirittura controproducente, per limitare i danni provocati dall'abuso di bevande energizzanti, i pediatri della SIPPS raccomandano una sempre maggiore informazione non soltanto rivolta ai ragazzi ma anche alle loro famiglie. Vale, forse, la pena di ricordare che il "mito del ricostituente" non è poi culturalmente molto distante dal *doping sportivo* come pure dall'*energy drink*. Il concetto di demandare il compito di risolvere un problema o migliorare una condizione a un prodotto, qualunque esso sia, può essere trasmesso al bambino molto precocemente, facendogli credere che sia sufficiente un integratore per guarire più in fretta o per non riammalarsi. In fondo anche l'*energy drink* può essere considerato erroneamente una soluzione simile per vincere la stanchezza e affrontare gli impegni quotidiani in una maniera semplice, rapida, efficace e perfino piacevole e accattivante.

Manuela Indraccolo, GAS Communication





## 24 APRILE, GIORNATA MONDIALE CONTRO LA MENINGITE: OGNI ANNO MIGLIAIA DI CASI, SERVE PREVENZIONE

Il Comitato Nazionale contro la Meningite ha lanciato la campagna di informazione "P.U.O.I. fare la differenza!", con un numero verde informativo (800 58 73 79) al quale pediatri e igienisti risponderanno a ogni dubbio sulla patologia, la diagnosi e soprattutto la prevenzione tramite vaccinazione. In Italia, ogni anno si ammala di meningite più di 1.000 persone, e i più colpiti sono i bambini sotto i due anni: le armi per sconfiggerla sono l'informazione, la vaccinazione e la diagnosi tempestiva.

Gianni Bona, Vice Presidente della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (Sipps), spiega che "La diagnosi di meningite non è facile, soprattutto nella fascia d'età tra zero e dodici mesi, perché in questa fascia d'età i sintomi di una malattia così aggressiva non sono così immediatamente riconoscibili, ossia non hanno le caratteristiche che si possono riscontrare in bambini più grandi, quindi oltre alla velocità e all'invasività c'è anche la aspecificità dei sintomi a complicare la diagnosi".

Giovanni Corsello, Presidente della Società Italiana di Pediatria (Sip), ha sottolineato che "i bimbi nella fascia d'età sotto i due anni dovrebbero beneficiare di tutte le vaccinazioni oggi disponibili, incluso il nuovo vaccino contro il meningococco B, che ci auguriamo sia al più presto disponibile, sin dal terzo mese di vita del bambino".

Amelia Vitiello, Presidente del Comitato e mamma della piccola Alessia, che qualche anno fa è morta per colpa di questa malattia, ha dichiarato che "Stiamo aspettando che l'Aifa (l'Agenzia italiana del farmaco) autorizzi anche in Italia il commercio dell'ultimo vaccino mancante, quello contro il ceppo B della meningite, e potremo finalmente proteggere in modo completo tutti i nostri bimbi". Il Comitato continuerà la campagna di informazione per tutto il 2013 con la diffusione di materiale informativo per favorire una diagnosi quanto più rapida possibile.

fonte: [www.vitadidonna.it](http://www.vitadidonna.it).

## PEDIATRIA, SIPPS: NO A PUBBLICITÀ OCCULTA LATTE ARTIFICIALE

Nei giorni scorsi sono state pubblicate su un noto settimanale di gossip le foto della neomamma Belen Rodriguez mentre acquista in farmacia un latte formulato e un biberon. I Pediatri della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) intendono denunciare che le foto in questione rappresentano un'intollerabile pubblicità occulta, vietata per legge, con chiari intenti commerciali verso modalità non naturali di nutrizione. "Noi pediatri della SIPPS – afferma il dottor Giuseppe Di Mauro – intendiamo denunciare ogni pubblicità occulta di latte artificiale, biberon e tettarelle soprattutto quando sfrutta immagini di personaggi di grande visibilità mediatica per dare messaggi gravemente fuorvianti come l'utilizzo di latte arti-

ficiale a discapito del latte materno". Infatti, in accordo con il Decreto Ministeriale del 9 aprile 2009 che recepisce le direttive europee relative al Codice Internazionale sulla commercializzazione dei sostituti del latte materno, è vietata la pubblicità di lattini artificiali, proprio per non generare nell'opinione pubblica l'idea che il latte materno e il latte artificiale siano comparabili e possano essere dati indifferentemente a un lattante nei primi sei mesi di vita. "Quello che più colpisce – prosegue Giuseppe Di Mauro – è che, sebbene sulla pagina di copertina del settimanale in questione sembri proprio che il piccolo succhi dal seno materno, in altre foto si lascia intendere che Belen Rodriguez sia intenta nell'acquisto del comune "kit di sopravvivenza" di cui ogni mamma si fornisce per eventuali evenienze. Al contrario, sarebbe opportuno piuttosto che, da parte dei media, venisse sottolineata la scelta naturale di una madre che, anche se famosa, garantisce al suo bambino il proprio latte, in assoluto il migliore". "La SIPPS – conclude Di Mauro – continuerà a denunciare questo tipo di pubblicità occulta e intende segnalare immediatamente al Garante della Pubblicità la violazione evidenziata".

Fonte: AIS Sanità.





# Obesità infantile e carenza marziale: un paradosso alimentare

## Parole chiave

obesità infantile, carenza marziale, hepcidina

## Key words

childhood obesity, iron deficiency, hepcidin

## Riassunto

Il mantenimento di un adeguato stato marziale durante l'età evolutiva è essenziale per una crescita e uno sviluppo ottimali. Ancora oggi la carenza di ferro rimane il più comune deficit nutrizionale e la principale causa di anemia nel mondo, e si associa in bambini e adolescenti a innumerevoli problemi di sviluppo psico-fisico e di apprendimento. I bambini rientrano tra le categorie a rischio maggiore di sviluppare un deficit marziale per cause diverse, che possono essere schematicamente suddivise in: scarso introito alimentare, scarso assorbimento di ferro, perdite ematiche croniche e/o acute e aumentate richieste per la crescita e lo sviluppo. In aggiunta, c'è una crescente quantità di dati in Letteratura che dimostrano come l'obesità infantile, che ha raggiunto ormai proporzioni epidemiche, sia in grado di modificare l'omeostasi del ferro. La recente scoperta del peptide hepcidina ha dato inizio a una nuova era nella comprensione del metabolismo del ferro. L'hepcidina è, infatti, il principale regolatore sistemico dell'omeostasi marziale, che agisce mediante il controllo della ferroportina-1, l'unico carrier di membrana ferro-specifico conosciuto, coinvolto nel trasporto di ferro nel plasma. L'hepcidina sembra quindi svolgere un ruolo fondamentale nello sviluppo di diversi disordini correlati al ferro come l'anemia da disordine cronico e la carenza marziale associata a obesità. Scopo di questa review è, pertanto, fornire un aggiornamento sulle recenti scoperte nell'ambito del metabolismo del ferro, della funzione svolta dall'hepcidina nel mantenimento dell'omeostasi marziale e del suo ruolo nei disordini ferro-correlati, con particolare riguardo all'associazione tra obesità infantile e carenza marziale.

## Abstract

Adequate iron status is essential for proper growth and development. Iron Deficiency (ID) remains the most common nutritional deficiency and cause of anemia worldwide. It's also associated, in children and adolescents, to several problems in psychomotor development and learning skills. Children are largely affected by ID due to low dietary intake, low iron absorption, blood losses and increased iron demand required for growth and development. In addition, there is an expanding body of literature demonstrating that pediatric obesity, that has reached epidemic proportions, has an important role in modifying iron homeostasis. The recent discovery of the peptide hepcidin marked a new era in comprehension of iron regulation. Hpcidin acts as the main regulator of systemic iron homeostasis by controlling the flux of iron into plasma through regulation of the sole known iron exporter, ferroportin-1. Importantly, hepcidin appears to play a significant role in the development of several iron-related disorders, including anemia of chronic disease and iron deficiency observed in obesity. Thus, the purpose of this review is to discuss hepcidin-mediated iron systemic regulation, and the role of hepcidin within iron-related disorders, with particular regard for the relationship between childhood obesity and iron depletion.

Coppola R, Messa F, Festa A, Umano GR, Gaeta R, Marotta R, Rinaldi M, Granato C, Perrone L

*Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli*

## Metabolismo del ferro: il ruolo dell'hepcidina

Il ferro è un oligoelemento essenziale per il nostro organismo, necessario per la sintesi dell'emoglobina e per l'attività di enzimi cellulari fondamentali.<sup>1</sup> Tuttavia, se presente in eccesso, può essere tossico, per la sua capacità di generare specie reattive dell'ossigeno. Questa duplice natura impone una stretta regolazione della concentrazione di quest'elemento all'interno dell'organismo.

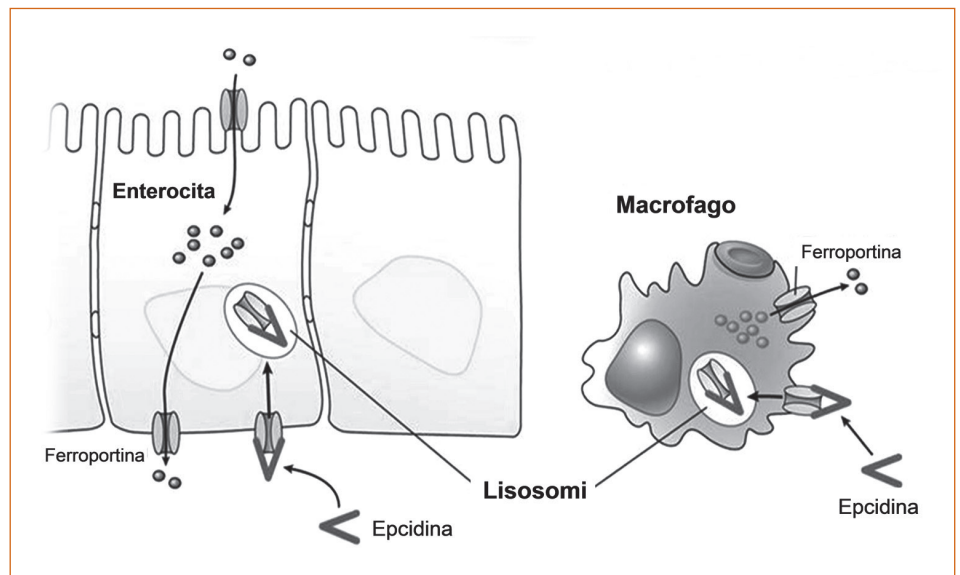
Nell'uomo non esiste un meccanismo di escrezione, epatica o renale, che permetta l'eliminazione del ferro dall'organismo.<sup>2-3</sup> Pertanto, l'omeostasi sistemica marziale viene realizzata mediante il controllo delle vie di accesso del ferro nel plasma,<sup>1,4</sup> l'assorbimento attraverso gli enterociti duodenali e il rilascio dai depositi dei macrofagi del sistema reticolo-endoteliale. Entrambi i tipi cellulari si servono di un carrier transmembrana, la ferroportina-1 (Fpn), la cui espressione è regolata dall'hepcidina.

L'epcidina, interagendo con la Fpn espressa sulla superficie cellulare, ne determina l'internalizzazione e la degradazione all'interno dei lisosomi. Viene così bloccato il rilascio del ferro, determinandone il confinamento intracellulare, ove viene depositato in forma di ferritina come riserva per le future necessità. In questo modo il ferro circolante viene mantenuto a un livello adeguato alle richieste midollari per l'eritropoiesi, senza rischio di danno ossidativo per le cellule<sup>1,3,5</sup> (Figura 1).

L'epcidina è sintetizzata soprattutto a livello epatico<sup>1</sup> e, in misura minore, anche nei tessuti adiposo, cardiaco, placentare e renale, sebbene non sia attualmente chiara l'importanza di questi siti nel mantenimento delle concentrazioni in vivo.<sup>3</sup> La sintesi epatica dell'epcidina è regolata simultaneamente da diversi fattori quali: stato marziale, anemia, ipossia e stati infiammatori. Quando le richieste del midollo eritropoietico aumentano, ad esempio in corso di sideropenia, la produzione di epcidina si arresta in tempi rapidi affinché il ferro sia prontamente assorbito dall'intestino o rilasciato dai depositi per supportare le richieste midollari. Quando, invece, i depositi nell'organismo sono repleti, i livelli di epcidina aumentano, con conseguente sequestro marziale e ridotta biodisponibilità del ferro.

I meccanismi cellulari e molecolari che regolano l'espressione del gene dell'epcidina in risposta alla concentrazione sierica del ferro non sono ancora completamente conosciuti. L'espressione dell'm-RNA dell'epcidina è aumentata anche in seguito a stimoli infiammatori. Numerosi studi condotti su cavie, colture cellulari e volontari sani hanno dimostrato come l'epcidina agisca in effetti come una proteina di fase acuta, giocando un ruolo fondamentale nella disregolazione dell'omeostasi del ferro durante l'infiammazione, e come l'Interleuchina-6 (IL-6) rappresenti il mediatore

Figura 1. Meccanismo d'azione dell'epcidina. L'immagine raffigura l'attività dell'epcidina, mostrando come essa si leghi alla ferroportina presente sia sulla membrana basolaterale degli enterociti, sia sui macrofagi. Il legame dell'epcidina alla ferroportina ne determina l'internalizzazione e la degradazione lisosomiale. Immagine adattata da <sup>35</sup>.



che ne attiva la trascrizione genica.<sup>6-8</sup> Il processo infiammatorio condurrebbe a iposideremia prima e ad anemia poi, attraverso un aumento della sintesi di epcidina mediato dall'IL-6.

## Obesità infantile e carenza marziale

Numerosi studi hanno evidenziato un'elevata prevalenza di carenza marziale nei bambini e negli adolescenti obesi. Già negli anni '60 Wenzel e Seltzer inaspettatamente rilevavano valori significativamente bassi di sideremia in bambini e adolescenti obesi, laddove paragonati a soggetti non obesi della stessa fascia d'età.<sup>9-10</sup> Più recentemente, i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), riguardanti 9.698 bambini e adolescenti di età compresa tra i 2 e i 16 anni, mostravano come la prevalenza di carenza marziale crescesse proporzionalmente al BMI.<sup>11</sup> Risultati sovrapponibili sono stati riportati da numerosi studi di prevalenza nei quali è emersa, in bambini e adolescenti di diverse etnie, una correlazione inversa tra lo stato ponderale e i livelli marziali.<sup>12-14</sup> La carenza di ferro

si mostrava positivamente associata al BMI e allo stato infiammatorio (valutato misurando la Proteina C-Reattiva, PCR), ma non correlata a fattori razziali, età, introito di ferro con la dieta, età del menarca o attività fisica.<sup>15</sup>

L'eziologia della carenza marziale negli obesi è incerta. I primi studi risalenti agli anni '60 ipotizzavano che l'iposideremia negli obesi fosse conseguenza di diete sbilanciate dal punto di vista nutrizionale, particolarmente ricche in carboidrati e grassi, ma povere in micronutrienti essenziali quali il ferro.<sup>10</sup> Osservazioni radicalmente in contrasto provengono da uno studio del 2008, nel quale è stata valutata l'entità dell'*intake* di ferro EME e non-EME in un campione di oltre 200 individui obesi, messo a confronto con un eguale campione di soggetti normopeso. Questo studio ha dimostrato che gli apporti di ferro con la dieta e gli apporti di fattori alimentari che possono interferire con l'assorbimento di ferro non correlano con i bassi livelli di ferro osservati nei soggetti obesi.<sup>16</sup> L'obesità rappresenta una patologia associata a un moderato grado di infiammazione sistemica, evidenziato dal riscontro nel plasma di aumenta-



te concentrazioni di proteine di fase acuta e citochine, tra cui la PCR, l'IL-6 e il *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). È noto come il tessuto adiposo contribuisca al mantenimento dello stato infiammatorio, mediante la produzione di molecole proinfiammatorie definite "adipochine". È altresì noto come l'epcidina sia aumentata nelle patologie infiammatorie, rappresentando la causa dell'iposideremia e della conseguente anemia da disordine cronico. La carenza marziale riscontrata nei soggetti obesi potrebbe, quindi, essere espressione di un'aumentata produzione di epcidina legata al moderato stato infiammatorio presente nell'obesità.

## Obesità infantile e assorbimento marziale

Lo stretto legame esistente tra eccesso ponderale, stato marziale e assorbimento del ferro è stato confermato in uno studio condotto su donne e bambini provenienti da Paesi in via di sviluppo nel quale è stato valutato, e messo in correlazione con il BMI, l'assorbimento del ferro utilizzando come tracciante un suo isotopo stabile, assunto sotto forma di solfato ferroso.<sup>17</sup> Questo studio ha dimostrato per la prima volta come, indipendentemente dallo stato marziale, vi sia una correlazione inversa tra livello di adiposità e assorbimento di ferro. Inoltre, i soggetti con maggiore adiposità erano incapaci di migliorare il proprio stato marziale con integrazioni dietetiche rispetto ai controlli normopeso. Sebbene non sia stata misurata, gli Autori suggerivano che fossero livelli più elevati di epcidina, indotti dallo stato infiammatorio obesità-correlato, i responsabili del ridotto assorbimento marziale.

## Obesità infantile ed epcidina

A rafforzare il nesso, nell'obesità, tra alterazione del metabolismo del ferro e livelli di epcidina, emerge un'inte-

ressante osservazione che dimostra la capacità del gene dell'epcidina di esprimersi non soltanto nell'epatocita, ma anche nell'adipocita.<sup>18</sup> Il contributo che ciascuno dei due tessuti opera nel modulare i livelli circolanti di epcidina è difficilmente stimabile con esattezza; ciononostante, l'espressione di epcidina nel tessuto epatico sembra essere 150 volte superiore a quella del tessuto adiposo, ma la massa grassa di un paziente con obesità severa supera di 20 volte la massa epatica.<sup>18</sup>

Recente interesse è stato attribuito anche al possibile ruolo svolto dalla leptina nel modulare i livelli di epcidina sierica in condizione di obesità. La leptina, prima tra le adipochine scoperte, viene prodotta dall'adipocita in relazione al loro contenuto in trigliceridi: pertanto la sua concentrazione ematica risulta particolarmente elevata nei soggetti obesi ed è direttamente proporzionale alla massa grassa. L'interesse verso la leptina, quale possibile mediatore nell'associazione tra obesità e carenza marziale, nasce dall'osservazione che i recettori di membrana della leptina presentano similitudini strutturali con i recettori per l'IL-6. La successiva dimostrazione che, in linee cellulari epatocitarie umane, la leptina è in grado di stimolare la produzione di epcidina<sup>19</sup> ha portato i ricercatori a ipotizzare che la leptina possa giocare, nei pazienti obesi, un ruolo importante nella stimolazione della secrezione di epcidina. Due gruppi di ricerca hanno dimostrato che l'epcidina sierica è significativamente più elevata nei bambini obesi rispetto a quelli normopeso.<sup>20-21</sup> Il primo studio ha riportato che i bambini sovrappeso hanno più elevati livelli di epcidina e un peggiore stato marziale, a dispetto di introiti dietetici sovrapponibili, in confronto ai bambini normopeso. L'epcidina sierica era positivamente correlata con BMI e ferro corporeo, ma sorpren-



dentemente nessuna relazione è stata osservata con gli indici infiammatori, compresi PCR, IL-6 e leptina.<sup>20</sup> Il secondo studio, condotto dal nostro gruppo di ricerca, ha confermato la presenza, nei bambini obesi, di livelli di epcidina sierica più elevati e livelli di sideremia, saturazione della transferrina e assorbimento marziale più bassi, rispetto ai controlli normopeso; è stata trovata, inoltre, una correlazione diretta tra livelli sierici di epcidina e leptina.<sup>21</sup> Entrambi gli studi hanno concluso che la carenza marziale nei bambini obesi fosse dovuta a una riduzione dell'assorbimento e/o a un sequestro di ferro epcidina-mediato, e che gli aumentati livelli di epcidina potrebbero essere in parte dovuti a una secrezione da parte del tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo, particolarmente sviluppati in condizione di obesità, così come da una aumentata produzione epatica mediata dall'infiammazione.

## Stato marziale ed epcidina dopo la perdita di peso

La necessità di chiarire meglio la relazione tra obesità ed epcidina ha portato il nostro gruppo di ricerca a valutare se il calo ponderale potesse



A completamento delle precedenti osservazioni, due recentissimi studi hanno indagato la risposta alla terapia con ferro in bambini sideropenici in relazione al loro stato ponderale.<sup>24-25</sup> I bambini normopeso che hanno ricevuto ferro hanno mostrato una migliore risposta al trattamento rispetto ai sovrappeso trattati e a coloro che hanno ricevuto un placebo. Valori di BMI più elevati hanno predetto, quindi, un peggiore stato marziale dopo assunzione di ferro, facendo concludere che i bambini sideropenici con un BMI più elevato hanno un rischio maggiore di rimanere ferro-carenti dopo la terapia con ferro per via orale.<sup>25</sup>

### Aspetti clinici della carenza marziale nell'obesità infantile

Sebbene l'obesità sia considerata alla stregua di una condizione infiammatoria cronica, il quadro clinico del bambino con obesità e carenza marziale non è sovrapponibile a quello dell'anemia da disordine cronico (*Anemia of Chronic Disease, ACD*), caratterizzata, dal punto di vista fisiopatologico, da sequestro di ferro, scarsa risposta all'eritropoietina e ridotta emivita delle emazie.<sup>26</sup> L'ACD, solitamente di grado modesto, è ipo-

cromica-microcitica, ma può essere presente normocitosa con normocromia;<sup>26</sup> lo stato marziale è caratterizzato da una riduzione della sideremia, una bassa saturazione della transferrina e da livelli di ferritina sierica solitamente elevati. Diversamente da questa condizione l'obesità non pare associata a sequestro di ferro nei depositi, ma più a una vera carenza.<sup>27</sup> L'obeso, inoltre, è spesso sideropenico, ma raramente anemico.<sup>27-29</sup> La carenza marziale associata a obesità è più simile a un condizione mista in cui coesistono tratti tipici della sideropenia e dell'ACD<sup>28</sup> (Tabella 1).

A conferma di ciò, da studi condotti al momento soltanto su adulti, è emerso come le concentrazioni di epcidina medie osservate negli obesi fossero decisamente inferiori a quelle osservate nei soggetti con ACD, ma significativamente più elevate rispetto a soggetti magri sideropenici.<sup>20,23,30</sup>

Quale conseguenza di questi elevati livelli di epcidina nel sangue, la terapia con ferro per os nei soggetti con ACD può avere scarsi risultati.<sup>31</sup>

I livelli di epcidina presenti nell'obesità potrebbero invece ostacolare, ma non bloccare completamente, i tentativi di correzione dietetica della carenza, permettendo un certo grado di assorbimento marziale.<sup>17,20,22</sup>

ridurre i livelli circolanti di epcidina migliorando, di conseguenza, l'assorbimento del ferro e lo stato marziale. Un gruppo di bambini obesi sottoposti a un programma di perdita di peso della durata di 6 mesi ha mostrato livelli di epcidina sierica (misurata con metodo cromatografico a scambio cationico) significativamente inferiori, e un miglioramento dell'assorbimento intestinale di ferro. L'assorbimento marziale è stato determinato con test da carico di ferro, che valuta l'incremento della sideremia due ore dopo la somministrazione di un carico di ferro solfato in soluzione.<sup>22</sup> In accordo con questo studio, un recente lavoro ha dimostrato come un gruppo di donne obese sottoposte a intervento di chirurgia bariatrica restrittiva presentasse, dopo la perdita di peso, una riduzione dei livelli dell'epcidina sierica e un migliorato stato marziale.<sup>23</sup> Questi risultati suggeriscono che la perdita di peso possa abbassare i livelli sierici di epcidina e migliorare così l'assorbimento e lo stato marziale nei bambini obesi. Tuttavia, resta la necessità di lavori prospettici che valutino gli effetti della perdita di peso sullo stato marziale in maniera tale da meglio comprendere la relazione esistente tra eccesso ponderale e regolazione del ferro.

Tabella 1. Caratteristiche differenziali dei principali parametri di valutazione di stato marziale nella carenza marziale, nell'anemia da disordine cronico e in condizione di obesità. MCV= volume corpuscolare medio. IST= indice di saturazione della transferrina. Adattata da <sup>34</sup>.

CONDIZIONE CLINICA	Carenza marziale	Anemia da disordine cronico	Obesità infantile
Emoglobina	↔	↓	↔
MCV	↔	↔ ↓	↔
Ferritina sierica	↓	↑	↔ ↑
Sideremia	↓	↓	↓
IST (%)	↓	↓	↓
Citochine proinfiammatorie (IL-6, TNF-α, PCR)	↔	↑↑	↑
Epcidina	↓	↑↑	↑

La quota di ferro assorbito potrebbe essere sufficiente da permettere ai tessuti le normali funzioni fisiologiche, come indicato dalle concentrazioni emoglobiniche normali,<sup>23,28,29</sup> ma non sufficiente ad alimentare i depositi di ferro, con conseguente sideropenia.

In conclusione, l'esatto meccanismo che lega obesità, epcidina e carenza marziale rimane ignoto, indicando la necessità di ulteriori ricerche in materia.<sup>32-33</sup> Studi futuri potrebbero includere una valutazione longitudinale della relazione esistente tra

aumento ponderale e alterazione dello stato marziale, nonché una valutazione della secrezione di epcidina dal tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo in soggetti normopeso e sovrappeso<sup>34</sup>.

## Bibliografia

- Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2006;26:323-42.
- Hunt JR, Zito CA, Johnson LK. Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1792-98.
- Collins JF, Wessling-Resnick M, Knutson MD. Hepcidin regulation of iron transport. *J Nutr* 2008;138:2284-88.
- Steele T, Frazer DM, Anderson GJ. Systemic regulation of intestinal iron absorption. *IUBMB Life* 2005;57:499-503.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-88.
- Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002;100:3776-81.
- Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R et al. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood* 2007;109:353-8.
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
- Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet* 1962;2:327-8.
- Seltzer CC, Mayer J. Serum iron and iron-binding capacity in adolescents. Comparison of obese and non-obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1963;13:354-61.
- Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM et al. Overweight children and adolescents: A risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004;114:104-8.
- Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I et al. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:416-18.
- Moayeri H, Bidad K, Zadhoush S et al. Increasing prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents (Teheran Adolescent Obesity Study). *Eur J Pediatr* 2006;165:813-14.
- Shi Z, Lien N, Kumar BN et al. The sociodemographic correlates with nutritional status of school adolescents in Jiangsu Province, China. *J Adolesc Health* 2005;37:313-22.
- Tussing-Humphreys LM, Liang H, Nemeth E et al. Iron deficiency in female adolescents. *J Am Diet Assoc* 2009;109:297-302.
- Menzie CM, Yanoff LB, Denkinger BI et al. Obesity-related hypoferrremia is not explained by differences in reported intake of heme and non-heme iron or intake of dietary factors that can affect iron absorption. *J Am Diet Assoc* 2008;108:145-48.
- Zimmermann MB, Zeder C, Muthayya S et al. Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased iron absorption, iron deficiency and a reduced response to iron fortification. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1098-104.
- Bekri S, Gual P, Anty R et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006;131:788-96.
- Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr* 2007;137:2366-70.
- Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:1111-17.
- Del Giudice EM, Santoro N, Amato A et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5102-107.
- Amato A, Santoro N, Calabro P et al. Effect of body mass index reduction on serum hepcidin levels and iron status in obese children. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1772-74.
- Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G et al. Decreased serum hepcidin and improved functional iron status 6 months after restrictive bariatric surgery. *Obesity* 2010;18:2010-16.
- Sanad M, Osman M, Gharib A. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: a case control study. *Ital J Pediatr* 2011;37:34.
- Baumgartner J, Smuts CM, Aeberli I et al. Overweight impairs efficacy of iron supplementation in iron-deficient South African children: a randomized controlled intervention. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:24-30.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1001-23.
- Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G et al. Elevated systemic hepcidin and iron depletion in obese premenopausal females. *Obesity (Silver Spring)* 2009;18:1449-56.
- Yanoff LB, Menzie CM, Denkinger B et al. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:1412-19.
- Fricke J, Le Moel G, Apfelbaum M. Obesity and iron status in menstruating women. *Am J Clin Nutr* 1990;52:863-66.
- Young MF, Glahn RP, Ariza-Nieto M et al. Serum hepcidin is significantly associated with iron absorption from food and supplemental sources in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:533-38.
- Jensen NM, Brandsbourg M, Boesen AM et al. Low-dose oral iron absorption test in anaemic patients with and without iron deficiency determined by bone marrow iron content. *Eur J Haematol* 1999;63:103-11.
- McClung JP, Karl JP. Iron deficiency and obesity: The contribution of inflammation and diminished iron absorption. *Nutr Rev* 2009;67:100-4.
- Zafon C, Lecube A, Simò R. Iron in obesity. An ancient micronutrient for a modern disease. *Obes Rev* 2010;11:322-28.
- Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease and obesity: introducing hepcidin. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:391-400.
- Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112:219-30.



## Manifestazioni psicopatologiche in un campione di pazienti con febbre di lunga durata senza esito diagnostico (FUO, febbre di origine sconosciuta)

Lanzara V\*, Marino M\*, Polizzi M, Ferrentino RI, Borriello G, Sperandeo S\*, Riccio MP\*, Spagnuolo MI, Chiatto F, Liguoro I, Bravaccio C

*Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Napoli Federico II*

*\*Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Seconda Università degli Studi di Napoli*

### Parole chiave

FUO, disturbo psicopatologico, manifestazioni comportamentali

### Key words

FUO, psychopathological disorder, behavioral manifestations

## Introduzione

La febbre di origine sconosciuta o febbre criptica è un problema estremamente complesso dal punto di vista diagnostico per la molteplicità dei processi morbosi, infettivi e non, che la sottendono. In circa il 20% dei pazienti vi è l'assenza di un substrato organico identificabile. In questi ultimi casi alcuni aspetti psicologici e comportamentali possono aiutarci a definire meglio il quadro clinico. Nella originale definizione di Petersdorf e Beeson del 1961, la FUO implica il soddisfacimento di 3 criteri:

- malattia protratta per almeno 3 settimane;
- temperatura  $>38,3$  °C (101 °F) in più determinazioni;
- mancata determinazione diagnostica dopo una settimana di accertamenti in corso di ricovero ospedaliero.<sup>1</sup>

Nel 1991 Durack e Street hanno proposto una revisione del terzo criterio, sostituendolo con una "diagnosi non stabilita dopo adeguati accertamenti con almeno 3 accessi ambulatoriali o almeno 3 giorni di ospedalizzazione". Per soddisfare questi criteri non occorre che la febbre sia continua o quotidiana: il paziente può presentare saltuariamente la febbre, purché nella maggior parte dei giorni che precedono la diagnosi e la terapia. Gli Autori summenzionati hanno inoltre attuato una suddivisione della FUO in 4 sottogruppi:

1. FUO classica;
2. FUO nosocomiale;
3. FUO in presenza di neutropenia;
4. FUO in corso di infezione da HIV.

Noi ci occuperemo solo della prima. La FUO rappresenta nella maggior parte dei casi una presentazione atipica di una patologia.

Sono state riportate più di 200 cause responsabili, raggruppabili in 4 categorie: infezioni, tumori, malattie infiammatorie di natura non infettiva

(NIID), miscellanee. A partire dal 1990 circa, numerosi studi hanno mostrato una variazione nella distribuzione delle cause, con una riduzione del numero delle infezioni e dei tumori e un contemporaneo aumento delle NIID e dei casi non diagnosticati. Dai dati disponibili in Letteratura<sup>2</sup> le cause di FUO più frequenti in età pediatrica sono comunque rappresentate da infezioni (nel 46% dei casi), da malattie immunologiche (nel 15%), da malattie neoplastiche (nel 6% dei casi) e da miscellanee (nel 13%). L'epidemiologia è dipendente dall'area geografica di rilevazione. Le cause infettive prevalgono nella prima infanzia (<6 anni di età) e decrescono con l'aumentare dell'età. L'incidenza di infezioni gravi, malattie del collagene e neoplasie aumenta con l'aumentare dell'età.<sup>3</sup> Tra le cause di febbre inspiegata occorre ricordare la "febbre fittizia", condizione in cui è presente la produzione o simulazione intenzionale di segni o sintomi fisici o psichici, la cui motivazione è quella di assumere il ruolo di malato, in assenza

di incentivi esterni per tale comportamento. L'approccio a un bambino con FUO prevede:

- rilevazione e documentazione della temperatura corporea del paziente (diagramma della febbre), con un'attenta sorveglianza per escludere il rischio di febbre fittizia;
- raccolta anamnestica con particolare attenzione ai seguenti elementi: esposizione ad animali domestici e non (morso di zecca), storia di pica (toxocara/toxoplasma), viaggi all'estero (parassitosi), farmaci (gocce oftalmiche di atropina), background genetico per disautonomia familiare, diabete insipido neurogenico;
- esame obiettivo con particolare attenzione nel ricercare i seguenti segni e sintomi: perdita di peso, sudorazione, iperemia oculare e/o lacrimazione, congiuntivite palpebrale, uveite, corioretinite, iperemia faringea, dolorabilità ossea, mialgie;
- esame neurologico;
- indagini di laboratorio. Queste ultime si dividono in indagini di **primo**

**livello**, da effettuare in tutti i casi:

- emocromo con formula;
- striscio periferico;
- VES, PCR;
- esame delle urine e urinocoltura;
- Rx torace (seni paranasali);
- enzimi epatici, elettroliti, urea e creatininemia;

in indagini di **secondo livello**:

- sierologia infettivologica (Widal, Wright);
- EBV, CMV, toxoplasma, leishmaniosi;
- sierologia per connettiviti (Ab antinucleo in bambini >5 anni);
- emocoltura;
- eco addome;
- Mantoux;
- HIV;

e in indagini di **terzo livello**:

- puntura lombare;
- aspirato midollare;
- endoscopia digestiva;
- sierologia epatiche;
- Rx scheletro;
- scintigrafia con gallio-tecnezio-indio;
- TAC-RMN;
- biopsie.

## Riassunto

La febbre di origine sconosciuta (FUO) è una condizione caratterizzata da temperatura corporea superiore a 38 °C, che perdura da almeno 8 giorni, con obiettività clinica negativa e genesi sconosciuta. Le cause più comuni di febbre nei bambini sono: infezioni (46%), malattie immunologiche (15%) e neoplasie (6%). Nella restante percentuale di casi l'origine della febbre rimane non rintracciabile. Scopo dello studio è stato valutare possibili caratteristiche comuni del profilo psicologico di pazienti con FUO, al fine di identificare i fattori di rischio per lo sviluppo di un disturbo psicopatologico. Nove pazienti (3M; 6F) di età media 10,3 anni, con persistenza della febbre, in assenza di esiti diagnostici, sono giunti presso l'Unità di Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Napoli Federico II tra marzo 2010 e marzo 2011. Essi sono stati sottoposti alle seguenti valutazioni: osservazione e colloquio clinico; Matrici Progressive di Raven, questionario CDI (Children's Depression Inventory); Scala di autosomministrazione per Bambini e Adolescenti - SAFA; Test proiettivo di Appercezione Tematica (TAT). Al SAFA si sono evidenziati valori patologici nelle sottoscale ansia generalizzata/ansia sociale e sintomi somatici e valori sintomatici in sottoscale quali umore depresso, bassa autostima, insicurezza. Al CDI si sono evidenziati valori medi di 9,4, sintomatici per gli aspetti depressivi. L'osservazione, le interviste cliniche e i test proiettivi hanno mostrato tendenza alla chiusura e coartazione degli impulsi aggressivi. La presenza di ansia generalizzata/ansia sociale, accompagnata da sintomi di inibizione comportamentale e ideativa, sembrano essere gli aspetti sintomatici e psicopatologici più frequentemente associati a casi di FUO.

## Abstract

Fever of Unknown Origin (FUO) is a condition characterized by body temperature above 38 °C, continuing at least 8 days, with a negative clinical objectivity, and unknown genesis. Common causes of fever in children are: infections (46%), immunological diseases (15%) and malignancies (6%). In the remaining percentage of cases the origin of the fever cannot be found. The aim of the present study is to evaluate possible common features of the psychological profile of patients with FUO in order to identify risk factors for developing a psychopathological disorder. Nine patients (3M; 6F), average age 10,3 years, with FUO and persistence of fever in absence of diagnostic and instrumental outcomes, referred to the Unit of Child Neuropsychiatry, University of Naples Federico II, between March 2010 and March 2011. Patients underwent the following evaluations: observation and clinical interview; Raven's Progressive Matrices test; Children's Depression Inventory - CDI; Scale of Self-Administration for Children and Adolescents - SAFA; Projective test T.A.T. SAFA test evidenced pathological values in generalized/social anxiety and somatic symptoms subscales and symptomatic values in depressed mood, low self-esteem and insecurity subscales. CDI showed an average value of 9.4, symptomatic for depressive aspects. Observation, clinical interviews and projective tests showed tendency to closure and coarctation of aggressive impulses. The presence of generalized/social anxiety, accompanied by symptoms of behavioral and ideational inhibition, seem to be symptomatic and psychopathological aspects most frequently associated with cases of FUO.



Nonostante tutta questa serie di indagini, nel 21,8% dei casi tale condizione febbrile rimane non ascrivibile a una diagnosi precisa.<sup>4</sup> In tale percentuale possono essere presenti alcuni aspetti psicopatologici che appaiono rilevanti rispetto alla fenomenologia del quadro clinico: nella pratica clinica, infatti, è frequente imbattersi in pazienti con condizioni febbrili di FUO che vengono inviati dai pediatri a valutazione neuropsichiatrica.

Scopo del seguente lavoro è stato quello di individuare, nell'ambito dei casi clinici valutati, delle caratteristiche psicopatologiche e delle manifestazioni comportamentali rilevanti clinicamente nel mantenimento di tale patologia.

### Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra marzo 2010 e marzo 2011 sono afferiti all'Unità di Neuropsichiatria Infantile, su invio del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Napoli Federico II, 9 pazienti, 3 M e 6 F (età media 10,3 anni, range di età 8-13 anni), tutti con un quadro clinico compatibile con FUO, senza esito diagnostico. In tutti i soggetti valutati sono state osservate alcune caratteristiche psicologiche di rilevanza clinica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti al seguente protocollo di valutazione degli aspetti psicopatologici:

- osservazione e colloquio clinico;
- somministrazione del test di livello

Matrici Progressive di Raven; il compito del soggetto è quello di scegliere tra 6 o 8 disegni quello che completa il modello presentato. Il soggetto deve comprendere le logiche sottostanti il completamento di tali figure e applicarle per giungere alla soluzione;

- somministrazione del questionario CDI, scala di autovalutazione della depressione. Sotto forma di questionario valuta un'ampia varietà di sintomi quali: disturbi dell'umore, anedonia, stima di sé e comportamento sociale;
- somministrazione delle Scale di SAFA per la valutazione dei disturbi psichiatrici nell'infanzia e nell'adolescenza. In particolare si indaga l'eventuale presenza di sintomi ansiosi, depressivi, ossessivo-compulsivi, alimentari psicogeni, somatici e ipocondriaci, fobie;
- somministrazione del TAT: al soggetto viene richiesto di interpretare 20 immagini, sulla base delle quali inventare una storia. Le risposte riflettono i costrutti mentali, le esperienze, i conflitti e i desideri del soggetto, attraverso un meccanismo di tipo proiettivo.

### Risultati

Dati di interesse clinico si sono rilevati dall'elaborazione delle Scale SAFA e del questionario CDI. In particolare, al SAFA si sono evidenziati valori patologici nelle sottoscale ansia generalizzata, ansia sociale e sintomi somatici e valori sintomatici nelle sottoscale umore depresso, anedonia, bassa autostima, insicurezza e senso di colpa (Tabella 1). Al questionario CDI si evidenziano valori medi di 9,4, punteggio collocabile all'interno di un valore non chiaramente patologico, ma sintomatico di aspetti depressivi.

Dall'osservazione, dai colloqui clinici effettuati e dall'elaborazione dei test proiettivi somministrati è emersa, inoltre, una caratterizzazione "tipica" di alcuni aspetti psicologici e comportamentali, con tendenza alla chiusura, atteggiamento "difensivo" e coartazione degli impulsi aggressivi.

Tabella 1. Media dei punteggi (T-score) ottenuti alle Scale SAFA.

Scale SAFA	Valori medi
<b>Scala A: ansia</b>	
Ansia generalizzata	73,1
Ansia sociale	74,4
Ansia da separazione	43,6
Ansia scolastica	48,1
<b>Scala D: depressione</b>	
Umore depresso	67,2
Anedonia	55,5
Umore irritabile	50,1
Bassa autostima	64,2
Insicurezza	65,4
Senso di colpa	58,2
Disperazione	47,4
<b>Scala O: ossessioni-compulsioni</b>	
Pensieri ossessivi	39,7
Compulsioni	40,2
Rupofobia	42,1
Ordine	41,7
Dubbio	48,5
<b>Scala P: disturbi alimentari psicogeni</b>	
Condotte bulimiche	51,2
Condotte anoressiche	39,4
Aspetti psicologici	42,5
Paura della maturità	44,7
Perfezionismo	42,2
Inadeguatezza	50,5
<b>Scala S: sintomi somatici</b>	
Sintomi somatici	71,5
Ipocondria	52,2

## Discussione

I soggetti considerati sono apparsi notevolmente intimoriti dal contatto con l'esaminatore fin dal primo momento, mostrando evidenti segni di inibizione. Nella maggioranza degli incontri hanno manifestato difficoltà ad abituarsi al *setting* e a confrontarsi serenamente con le attività proposte. I piccoli pazienti hanno continuato a esprimere uno stato di attivazione ansiosa e di intenso malessere per tutto il corso degli incontri. L'esplorazione dello spazio circostante è risultata assente e i soggetti apparivano rigidi, poco attivi, con mimica facciale povera. Il contatto oculare verso l'esaminatore è stato sempre sfuggente, poco sostenuto, in alcuni casi attivamente evitato. Durante la somministrazione dei test proiettivi e nel corso del colloquio non si sono quasi mai mostrati propositivi, manifestando difficoltà a interagire spontaneamente con l'esaminatore e limitandosi a rispondere alle domande poste in maniera estremamente sintetica, cercando

di concludere lo scambio verbale il più rapidamente possibile. Tali comportamenti potrebbero essere correlabili alla forte angoscia elicitata dal contesto interpersonale, che si è espressa spesso attraverso manifestazioni vasomotorie quali aumento della sudorazione e improvviso e intenso rossore del volto. Tale stato di malessere, inoltre, è apparso, in alcuni momenti delle valutazioni, ingestibile, portando alcuni pazienti a manifestazioni di angoscia più acute, come il pianto. In tali circostanze i pazienti, pur non riuscendo a verbalizzare il proprio stato d'animo, hanno manifestato il bisogno di essere consolati dall'esaminatore, accettandone la vicinanza fisica e il conforto, mostrando così di riuscire a beneficiare in maniera "adattiva" di uno "spazio" di contenimento e di contatto emotivo. Dalla somministrazione dei test proiettivi si evincono tratti di chiusura e atteggiamenti "difensivi" che appaiono coerenti con quanto emerso nel corso della valutazione. Si segnala, inoltre, una coartazione dei vissuti e degli impulsi aggressivi.

## Conclusioni

In conclusione, gli aspetti psicologici e comportamentali potrebbero avere un ruolo determinante nella caratterizzazione del quadro clinico dei pazienti con FUO senza diagnosi. In particolare, la presenza di tratti d'ansia generalizzata e di ansia sociale, accompagnati da sintomi di inibizione comportamentale e ideativa, sembrano essere aspetti sintomatici e psicopatologici che potrebbero essere frequentemente associati ai quadri di FUO senza esito diagnostico. Pertanto, in presenza di un quadro clinico caratterizzato da febbre di lunga durata senza esito diagnostico e dai suddetti aspetti psicopatologici, appare consigliabile l'invio ai servizi di Neuropsichiatria infantile, al fine di un inquadramento diagnostico che possa tener conto anche della rilevanza che gli aspetti psicopatologici possono avere nella determinazione e nel mantenimento del quadro clinico.

## Bibliografia

1. Petersdorf RG, Beeson P. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
2. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med* 1994;33:67-73.
3. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992;15:968-73.
4. Gleckman R, Crowley M, Esposito A. Fever of unknown origin: a view from the community hospital. *Am J Med Sci* 1977;274:21-25.

**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.**

**Presidente Onorario  
Luciano Cavallo**

**Presidenti del Congresso  
Giuseppe Di Mauro  
Vito Leonardo Miniello**

**CONSIGLIO  
DIRETTIVO SIPPS**

**Presidente  
Giuseppe Di Mauro**

**Vice Presidenti  
Sergio Bernasconi  
Gianni Bona**

**Consiglieri  
Emanuele Miraglia del Giudice  
Salvatore Barberi  
Claudio Maffeis  
Vito Leonardo Miniello**

**Segretario  
Giuseppe Varrasi**

**Tesoriere  
Anna Maria Castellazzi**

**Revisore dei conti  
Elena Chiappini  
Daniele Ghiglioni  
Elvira Verduci**

**Segreteria Organizzativa**



**iDea congress  
Via della Farnesina, 224  
00135 Roma  
Tel. 06 36381573  
Fax 06 36307682  
E-mail: [info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com)  
[www.ideacpa.com](http://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,  
Farmacista, Infermiere, Infermiere  
Pediatico, Ostetrico/a**



## GIOVEDÌ 12 SETTEMBRE 2013

### PER... CORSI IN

14.30 - 17.30

#### SALA A

### ENDOCRINOLOGIA: CASI CLINICI

Presidente: Sergio Bernasconi

Moderatori: Angelo Acquafredda, Gianni Bona

#### BAMBINI DA NON DIMENTICARE

Luciano Cavallo, Maria Felicia Faienza,

Filippo De Luca, Laura Perrone

14.30 - 17.30

#### SALA B

### DIAGNOSTICA MOLECOLARE

Presidente: Luigi Mappa

Moderatori: Maria Luigia Brunetti, Carlo Capristo

#### COME DISTRICARSI NEL LABIRINTO DELL'ALLERGIA ALIMENTARE

Vito Leonardo Miniello

#### IMMUNOTERAPIA

Salvatore Barberi

14.30 - 17.30

#### SALA C

### DAL LATTE ALLA MINISTRA

Presidente: Francesco Tancredi

Moderatori: Maria Baldassarre, Ruggiero Piazzolla

#### LATTE DI MAMMA

Fabio Mosca

#### ALLATTAMENTO AL SENO:

#### NOVITÀ IN TEMA DI GALATTOGOGHI

Antonio Alberto Zuppa

#### LATTI FORMULATI

Elvira Verduci

#### DIVEZZAMENTO: QUANDO E COME

Claudio Maffeis

#### ALIMENTAZIONE IN ETÀ PRESCOLARE: E IL PEDIATRA...

Andrea Vania

14.30 - 17.30

#### SALA D

### MEDICINE COMPLEMENTARI

Presidente: Gian Paolo Salvioli

Moderatori: Lorenzo Cristofori, Roberto Miniero

#### POSSIBILITÀ DI UTILIZZO DEI FATTORI DI CRESCITA LOW DOSE. ESPERIENZE CLINICHE NELLE MALATTIE NEURO- DEGENERATIVE E NELLA PARALISI CEREBRALE IN ETÀ PEDIATRICA

Costantino Supino

14.30 - 17.30

#### SALA E

### DERMATOLOGIA: CASI CLINICI

Presidente: Nicola Santoro

Moderatori: Lorenzo Mariniello, Giuseppe Merico

#### BAMBINI DA NON DIMENTICARE

Domenico Bonamonte, Ernesto Bonifazi, Giorgio Rovatti

17.30

#### SALA PLENARIA

### INAUGURAZIONE

Introducono: Luciano Cavallo, Vito Leonardo Miniello

PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO E SALUTO  
DEI RAPPRESENTANTI DELLE ISTITUZIONI

Giovanni Corsello, Alessandro Ballestrazzi

18.00

#### RELAZIONE DEL PRESIDENTE SIPPS

Giuseppe Di Mauro

18.30

#### TALK SHOW: "REGALIAMO FUTURO"

Francesca Senette

#### PARTECIPANTI:

Francesco Albergo - Economista dell'Università LUM Jean Monnet

Luca Bernardo - Pediatra - Delega Stili di Vita EXPÒ 2015 (MIUR)

Luigi Casero - Vice Ministro del Ministero dell'Economia

Fabio De Nunzio - Giornalista

Romano Marabelli - Direttore di Dipartimento - Ministero della Salute

Luigi Nigri - Pediatra - Vice Presidente FIMP

20.30

#### CENA DI BENVENUTO

## VENERDÌ 13 SETTEMBRE 2013

08.30 - 09.30

#### COMUNICAZIONI ORALI

Presidente: Luciano Pinto

Moderatori: Maria Teresa Carbone, Leandra Silvestro

09.30 - 11.00

#### I SESSIONE

### DAL MICROBIOTA AL PROBIOTICO: ATTUALITÀ DALLA RICERCA ALL'AMBULATORIO

Presidente: Mario La Rosa

Moderatori: Pasquale Conoscitore, Gian Luigi Marseglia

#### ECOSISTEMA INTESTINALE: FISIOPATOLOGIA

Anna Maria Castellazzi

#### CEPPI, AGONISMO, SINERGIA, RESISTENZA: ATTUALITÀ DAL LABORATORIO

Lorenzo Drago

#### DISTURBI FUNZIONALI E ORGANICI: NOTE DI CLINICA

Gian Vincenzo Zuccotti

#### BIFIDOBATTERI NELLA PREVENZIONE E NEL TRATTAMENTO

Anna Maria Staiano

Discussant: Elisabetta Quaranta

11.00 - 11.30

### LETTURA MAGISTRALE

Introduce: Armido Rubino

PRESENTE E FUTURO DELLA NUTRIZIONE  
TRA GENETICA E AMBIENTE

Marcello Giovannini

11.30 - 13.30

II SESSIONE

## **IMPIEGO RAZIONALE DEGLI ANTIBIOTICI NELLE INFEZIONI DELLE VIE AEREE IN ETÀ EVOLUTIVA**

*Presidente: Francesco Rossi*

*Moderatori: Annalisa Capuano, Maria Colombo*

*Introduce: Giuseppe Di Mauro*

METODOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

*Elena Chiappini*

FARINGOTONSILLITE

*Maurizio de Martino*

RINO-SINUSITI E OTITI

*Nicola Principi*

POLMONITI

*Eugenia Bruzzese, Alfredo Guarino*

*Discussant: Teresa Cazzato*

13.30

PAUSA

14.30 - 16.00

III SESSIONE

## **IMMUNOALLERGOPNEUMOLOGIA**

*Presidente: Lucio Armenio*

*Moderatori: Antonio Corraera, Francesco Paravati*

VITAMINA D E PROBIOTICI:

NUOVA FRONTIERA PER ASMA E ALLERGIE?

*Michele Miraglia del Giudice*

LUCE SOLARE E ALLERGIE

*Daniele Ghiglioni*

RINITE, VIRUS E ASMA

*Giovanni A. Rossi*

IL BAMBINO E LE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

*Mario La Rosa*

*Discussant: Ermanno Praitano*

16.00

## **LETTURA MAGISTRALE**

*Introducono: Paola Giordano, Bruno Nobili*

LA LEUCEMIA LINFATICA ACUTA

*Franco Locatelli*

16.30 - 18.00

IV SESSIONE

## **VACCINAZIONI**

*Presidente: Massimo Pettoello Mantovani*

*Moderatori: Ignazio Barberi, Alberto Villani*

MENINGOCOCCO B

*Gianni Bona*

INFLUENZA

*Luciana Nicolosi*

SERVE VACCINARE GLI ADOLESCENTI E GLI ADULTI  
CONTRO LA PERTOSSE?

*Susanna Esposito*

*Discussant: Nunzio Guglielmi*

18.00

ASSEMBLEA DEI SOCI

## **SABATO 14 SETTEMBRE 2013**

08.30 - 09.30

### **COMUNICAZIONI ORALI**

*Presidente: Roberto Del Gado*

*Moderatori: Roberto Liguori, Giuseppe Varrasi*

09.30 - 11.30

V SESSIONE

### **PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE (I PARTE)**

*Presidente: Antonio Pascotto*

*Moderatori: Domenico Minasi, Maurizio Vanelli*

DISTURBI PERVASIVI DELLO SVILUPPO:

SEGNI E SINTOMI PER UNA DIAGNOSI PRECOCE

*Carmela Bravaccio*

PSICOLOGIA, COMUNICAZIONE, CAMBIAMENTO:

COME DIVENTANO STRUMENTI PER LA PEDIATRIA

E NE GUIDANO LO SVILUPPO

*Francesco Zurlo*

L'ANORESSIA AD INSORGENZA PRECOCE:

FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE

*Antonella Gritti*

I NONNI VISTI DAGLI OCCHI DEI BAMBINI

*Leo Venturelli*

LA PREVENZIONE DEL DISAGIO ATTRAVERSO

IL SUPPORTO ALLA BIGENITORIALITÀ

*Piercarlo Salari*

I DISTURBI DEL SONNO "CI PIACE SOGNARE"

*Paolo Brambilla*

*Discussant: Mario Marrassini*

11.30 - 13.30

VI SESSIONE

### **PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE (II PARTE)**

*Presidente: Gian Luigi de Angelis*

*Moderatori: Guido Brusoni, Vito Console*

OBESITÀ: NON SOLO GENI E CALORIE...

CARENZA DI VITAMINA D NELL'ETÀ EVOLUTIVA

*Emanuele Miraglia Del Giudice*

FORMULE PER LA DIETOTERAPIA

*Vito Leonardo Miniello*

PAPPA E PESTICIDI

*Ruggiero Francavilla*

LE MUCOPOLISACCARIDOSI:

L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI PRECOCE

*Elisabetta Salvatici*

I TRAUMI DENTALI

*Romeo Mentrangolo*

DERMATITE ATOPICA E MEDICINA LOW DOSE

*Lucilla Ricottini*

*Discussant: Flavia Indrio*

13.30 - 14.30

VERIFICA DI APPRENDIMENTO MEDIANTE

QUESTIONARIO E.C.M

## INFORMAZIONI GENERALI

### Sede

HOTEL SHERATON NICOLAUS BARI  
VIA CARDINALE AGOSTINO CIASCA, 27 - 70124 BARI

### Come raggiungere la sede

SE SI ARRIVA IN MACCHINA

Da nord. Dall'autostrada A14 - l'uscita Bari Nord per E55 direzione Bari Centro/Porto/Brindisi; arrivati sulla tangenziale di Bari, seguire le indicazioni per Brindisi - Lecce e prendere l'uscita numero 11 Bari - Poggiofranco. Seguire le indicazioni per l'hotel che dista dall'uscita circa 400 metri. Da sud. Dalla SS16 venendo da Lecce si arriva direttamente sulla tangenziale di Bari, prendere l'uscita numero 11 Bari - Poggiofranco. Seguire le indicazioni per l'hotel che dista dall'uscita circa 400 metri. STAZIONE CENTRALE

L'hotel dista 3 km dalla stazione centrale di Bari ed è raggiungibile in circa 15 minuti con il bus urbano n°6 fermata Via Camillo Rosalba. Le corse sono previste ogni 20 minuti nei giorni feriali dalle 05:30 alle 23:00 e dalle 06.00 alle 21:30 nei giorni festivi. E' possibile anche raggiungere l'albergo in taxi.

### AEROPORTO

L'aeroporto Internazionale di Bari - Palese Karol Wojtyla è a 14 chilometri di distanza dall'hotel facilmente raggiungibile in soli 15 minuti. Se si vuole raggiungere la struttura con i mezzi pubblici è possibile prendere il bus n°16 poi prendere il bus n°6 direzione Poggiofranco fermata: Via Camillo Rosalba. E' possibile anche raggiungere l'albergo in taxi

### Periodo

12 - 14 SETTEMBRE 2013

### Quote di iscrizione entro il 05/09/2013\*

* SOCI SIPPS	€ 350,00 + 21% IVA DI LEGGE
* NON SOCI SIPPS	€ 400,00 + 21% IVA DI LEGGE
**SPECIALIZZANDI	GRATUITA
* FARMACISTI, INFERMIERI, INFERMIERI PEDIATRICI, OSTETRICA/O	€ 100,00 + 21% IVA DI LEGGE

\* Dopo tale data sarà possibile iscriversi in sede congressuale

\*\* È obbligatorio allegare il certificato di iscrizione alla scuola di specializzazione

### L'iscrizione dà diritto a:

- Partecipazione ai lavori congressuali
- Kit congressuale - Attestato di partecipazione
- Attestato E.C.M. (esclusi gli specializzandi)
- 1 colazione di lavoro (13 settembre)
- Cena di Benvenuto - Angolo Ristoro - Atti del Convegno

### Quota Accompagnatore

€ 120,00 + 21% IVA DI LEGGE

### La quota dà diritto a:

- 1 colazione di lavoro (13 settembre) - Cena di Benvenuto
- Angolo Ristoro - Soggiorno in camera doppia con partecipante, pernottamento e prima colazione

#### Modalità di Pagamento

Bonifico Bancario alla BCC Filiale di Impruneta IBAN: IT91V085913790000000011977 SWIFT BIC: ICRAIT3FGF0 intestato a iDea congress S.r.l. (specificare la causale del versamento). Assegno Bancario non trasferibile intestato a iDea congress S.r.l. da spedire in Via della Farnesina, 224 - 00135 Roma

#### Annullamento per l'iscrizione

In caso di annullamento è previsto un rimborso del:

- 50% dell'intero importo per cancellazioni pervenute entro il 29/07/2013
- Nessun rimborso per cancellazioni pervenute dopo tale data.

La mancanza del saldo non darà diritto ad alcuna iscrizione.

## INFORMAZIONI ALBERGHIERE

### 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 PER CAMERA	€ 22,00
--	---------

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 prenotazione e del costo dei pernottamenti da parte della Segreteria Organizzativa.

### NOTTE SUPPLEMENTARE SU RICHIESTA

#### Modalità di Pagamento

Bonifico Bancario alla BNL - Ag.16 Roma - IBAN IT14 D010 0503 2160 0000 0019 069 - SWIFT BIC: BNLIITRR intestato a CpA S.r.l. (specificare la causale del versamento). Assegno Bancario non trasferibile intestato a CpA S.r.l. da spedire in Via della Farnesina, 224 - 00135 Roma

#### Annullamento per la prenotazione alberghiera

In caso di annullamento è previsto un rimborso del:

- 50% dell'intero importo per cancellazioni pervenute entro il 29/07/2013
- Nessun rimborso per cancellazioni pervenute dopo tale data
- La mancanza del saldo non darà diritto ad alcuna prenotazione alberghiera

## Comunicazioni

Per coinvolgere i colleghi più giovani sono state organizzate due Sessioni di Comunicazioni Orali in cui potranno presentare le loro esperienze più innovative. I lavori dovranno essere inviati entro il 1 Luglio 2013 compilando l'apposito form disponibile sul sito: [www.ideacpa.com/2013/sipps](http://www.ideacpa.com/2013/sipps). Le decisioni della Segreteria Scientifica in merito all'accettazione (per la presentazione o la sola stampa) saranno comunicate agli Autori entro il 31 Luglio 2013. Tutti i lavori scientifici accettati verranno pubblicati sul libro degli Atti. Per ogni lavoro accettato è necessario che almeno uno degli Autori sia regolarmente iscritto al Congresso. Nel caso in cui il primo autore risulti essere coinvolto in qualità di Moderatore/Relatore nel programma scientifico, si fa obbligo di iscrivere almeno il secondo autore. I migliori lavori saranno presentati nelle sessioni "Comunicazioni Orali" come previsto da programma. Gli Autori saranno tempestivamente avvisati dalla Segreteria Organizzativa. Saranno premiate la migliori comunicazioni. Per qualunque chiarimento si prega di contattare la Segreteria Organizzativa iDea congress



# Come curare il bambino con Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo

Di Mauro F\*, Lanzara V\*, Mariniello A°, Tolone C#

\* Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università di Napoli

° Facoltà di Biotecnologie per la Salute, Università Federico II

# Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli

## Parole chiave

MRGE, alginato, IPP

## Key words

GERD, alginate, PPIs

## Riassunto

La Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE), sia in età pediatrica sia nell'adulto, è aumentata notevolmente negli ultimi decenni in Europa e negli Stati Uniti d'America. Da qualche anno a questa parte però stiamo assistendo anche ad una sovradiagnosi di MRGE, soprattutto nel bambino fino a un anno di vita, con l'attribuzione sempre a patologie acido-correlate di sintomi molto comuni quali pianto, tosse e irritabilità. Per tale motivo si è avuto un aumento, non giustificabile, nella prescrizione di farmaci quali ranitidina e inibitori di pompa, che non sono privi di effetti collaterali. Lo scopo di questa nostra sintesi è quello di indirizzare il pediatra ad affrontare, in maniera semplice, sia il reflusso gastro-esofageo sia la malattia vera e propria causata dal reflusso, utilizzando prima modifiche alimentari e dello stile di vita, quindi farmaci meno impegnativi come l'alginato e poi, se necessario, gli antagonisti dei recettori H2 dell'istamina e gli inibitori di pompa.

## Abstract

*The incidence of GastroEsophageal Reflux Disease (GERD) is increasing in the last decades in Europe and in the U.S. but often this disease is overdiagnosed, especially in children under 12 months: common behaviours such as crying, cough and nervousness are now often considered as consequences of GERD. For this reason inappropriate prescriptions of drugs such as Proton Pump Inhibitors (PPI) are increasing. The aim of this paper is to help pediatricians in dealing with both GER and GERD encouraging first of all diet and lifetrend modifications, then less aggressive drugs such as alginate and eventually PPI and H2 antagonists.*

## Introduzione

Il Reflusso Gastro-Esofageo (RGE) è un fenomeno fisiologico che può verificarsi più volte nella giornata sia nei neonati sia nei bambini e, in minor misura, anche nell'adulto; è caratterizzato dal passaggio di contenuto gastrico nell'esofago, accompagnato, non necessariamente, da rigurgito e vomito. La Malattia da RGE (MRGE) si instaura, invece, quando sono presenti sintomi fastidiosi, seguiti o meno da complicazioni.<sup>1</sup> Negli ultimi decenni questa patologia è notevolmente aumentata in tutto il mondo, in particolare negli USA e in Europa.<sup>2</sup> Parallelamente anche il consumo dei farmaci Inibitori di Pompa Protonica (IPP) è andato in continua e inarrestabile crescita, sia nell'adulto sia nel bambino, tanto da mantenere il primo posto nella prescrizione dei farmaci in assoluto, con un incremento nel 2010 del 12,5%. Da alcuni anni a questa parte la prescrizione degli IPP, soprattutto in pediatria, viene effettuata spesso anche solo sulla scorta del sospetto di MRGE, senza che siano presenti quei sintomi sicuramente evocativi di malattia, senza correggere l'alimentazione, pur sapendo che oggi negli adolescenti questa è molto spesso inadeguata e di per sé causa di infiammazione delle alte vie digerenti e senza praticare alcuna indagine direttamente per la diagnosi certa di reflusso; a tale proposito giova ricordare che non l'ecografia, oggi tanto e inutilmente praticata, ma la pH-impedenzometria e l'EsofagoGastroDuodenoScopia (EGDS) sono le indagini utili per diagnosticare e quantizzare la malattia da reflusso. Ancor più grave è l'uso indiscriminato di questi farmaci nel lattante che piange o che rigurgita, magari anche per lunghi periodi, ignorando che le cause del pianto e del rigurgito possono essere tante e che il reflusso patologico rappresenta solo una di queste. Numerose sono le pubblicazioni che segnalano quanto evidente

sia il fenomeno della sovraprescrizione degli IPP<sup>3-5</sup> e altrettanto numerose quelle che riportano di effetti collaterali indesiderati nel bambino.

Per questi motivi ci è sembrato utile riassumere quali possono essere le raccomandazioni per trattare sia il comune reflusso sia la più impegnativa MRGE, dalla terapia posturale alle modifiche alimentari e delle abitudini di vita nei bambini e negli adolescenti, alle varie terapie farmacologiche oggi a disposizione del pediatra.

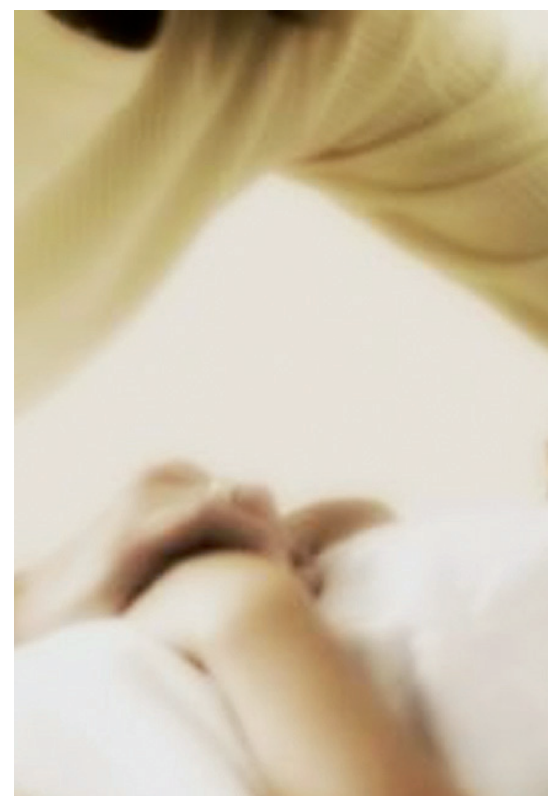
## Trattamento della MRGE

Lo scopo del trattamento è quello di alleviare i sintomi, promuovere una normale crescita, prevenire le complicazioni e ottenere la remissione a lungo termine. Il trattamento della MRGE si impone anche per l'impatto negativo che questo può avere sulla qualità della vita sia negli adulti che nei bambini, come dimostrato da recenti lavori apparsi in Letteratura.<sup>6-8</sup>

**1.** Per quanto riguarda la posizione da far tenere al lattante si è discusso sulla maggiore utilità di quella prona rispetto a quella supina. Oggi per evitare il rischio di SIDS (*Sudden Infant Death Syndrome*) si consiglia la posizione supina, sollevando il busto del bambino di circa 30 gradi. La posizione sul fianco sinistro sembrerebbe, nel bambino più grande e nell'adulto, apportare qualche beneficio.

**2.** L'alimentazione riveste un ruolo importante a qualunque età. Nel lattante vengono oggi poco adoperati gli addensanti (farine di semi di carruba, crema di riso, ecc.), da aggiungere al latte perché quasi sempre sostituiti dalle formule Anti-Rigurgito (AR) presenti in commercio, che utilizzano amido di riso o di patate o di mais o di carrube. Queste formule, a volte, sono utili per ridurre gli episodi di rigurgito e di vomito, ma in diverse occasioni il loro uso non apporta sostanziali modifiche, probabilmente in quei casi in cui si associa un

piloro-spasmo o comunque un rallentato transito dell'alimento, che ristagna per più tempo nello stomaco e quindi, anche se più solido, ha più tempo per risalire. Questi bambini, infatti, refluiscono anche a distanza di alcune ore dal pasto e presentano importanti risalite di cibo anche solido, come la pappa. In questi casi può essere utile una formula con una buona percentuale di latte fermentato (almeno il 50%), con meno lattosio, più maltodestrine e con aggiunta di amido. Sempre per quanto riguarda l'alimentazione del lattante, alcuni Autori<sup>9</sup> raccomandano la sostituzione, almeno nei casi più severi, della formula umanizzata con quella priva di proteine del latte vaccino (idrolisato). Il tentativo, se non apporta evidente beneficio, non va praticato al di là delle 3-4 settimane. Secondo altri Autori, però, l'idrolisato andrebbe riservato a quei lattanti che presentano una familiarità per IPLV (Intolleranza alle Proteine del Latte Vaccino) o che presentano altri sintomi quali dermatite atopica, broncospasmo recidivante o sangue nelle feci. Mai, però, sostituire il latte materno. L'eventuale riduzione di volume della poppata deve essere compensata dall'aumento del numero delle poppate per evitare la diminuzione dell'apporto calorico che finisce col pregiudicare la crescita del bambino. Per quanto riguarda l'alimentazione del bambino



più grande e dell'adolescente, le ultime linee guida ESPGHAN – NASPGHAN riferiscono che restrizioni dietetiche non sarebbero in grado di ridurre i sintomi della MRGE: tuttavia sono tante le evidenze cliniche di un peggioramento dei sintomi in occasione di ingestione di alcuni alimenti (ad esempio pomodoro, cioccolata, succhi di frutta, tè, yogurt alla frutta) che non solo riteniamo opportuno escludere dall'alimentazione o almeno ridurre, ma siamo certi che l'argomento sarà oggetto di revisione nelle prossime Linee Guida.

**3.** Modifiche delle abitudini di vita. Non è importante solo il tipo di alimentazione, ma anche la quantità di cibo introdotta. È bene evitare pasti troppo abbondanti, soprattutto di sera, mangiando poco e spesso; va molto incoraggiata l'attività fisica. Non basta praticare due volte a settimana uno sport. Bisogna praticare attività fisica quotidianamente, anche solo camminando a piedi o andando in bicicletta, riducendo il numero di ore trascorse seduti davanti alla TV, al PC e ai videogiochi. La sedentarietà e l'obesità peggiorano, sia



nell'adulto sia in età pediatrica, i sintomi e il decorso della MRGE.

#### 4. Alginato.

In commercio sono presenti sia l'alginato di sodio sia quello di magnesio. Essi aumentano la viscosità dei fluidi: formano un "velo" protettivo sulle pareti dell'esofago e una speciale "copertura" sul contenuto gastrico, alleviando i sintomi dell'infiammazione esofagea con notevole rapidità di azione. Gli studi a riguardo non sono particolarmente numerosi ma esistono comunque evidenze in Letteratura di effetti benefici, rispetto al placebo, nel trattamento della MRGE del bambino.<sup>10,11</sup>

Recentemente anche noi abbiamo avuto modo di valutare l'azione dell'alginato di magnesio nei bambini affetti da MRGE e i risultati sono stati molto incoraggianti, sia nel prevenire ricadute nei soggetti precedentemente affetti da malattia da reflusso e che erano obbligati ad assumere farmaci potenzialmente gastrolesivi, sia nei bambini nel momento di acuzie della malattia, con un'efficacia nella risoluzione

dei sintomi lievemente inferiore a quella ottenuta con la terapia con gli inibitori di pompa.<sup>12</sup> Il dosaggio raccomandato è di circa 1 ml/kg/die. L'utilizzo dell'alginato di magnesio, invece di quello di sodio è particolarmente indicato nelle terapie prolungate, per ridurre l'apporto di sodio al bambino.

#### 5. Antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> dell'istamina.

Il più usato è la ranitidina, mentre la cimetidina e la famotidina vengono adoperate con maggiore frequenza nell'adulto. La via di somministrazione è solitamente quella orale (sciropo e compresse) al dosaggio di 7-10 mg/kg/die suddiviso in due dosi giornaliere. La somministrazione può anche avvenire per via endovenosa.

L'efficacia del farmaco è dimostrata per il miglioramento sia dei sintomi sia delle lesioni istologiche della mucosa esofagea e gastrica all'EGDS di controllo. Gli effetti indesiderati non sono particolarmente frequenti (affaticamento, diarrea, irritabilità, cefalea) ma possono essere più gravi nel bambino piccolo, soprattutto nel primo anno di vita. L'efficacia della ranitidina è sicuramente inferiore a quella degli IPP.

**6. IPP.** Questi farmaci agiscono aumentando il pH delle secrezioni gastriche, diminuendo il volume totale delle secrezioni e facilitando lo svuotamento gastrico.<sup>13</sup> Ciò si verifica attraverso l'inattivazione della H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenosin-trifosfatasi. È preferibile somministrarli dopo una notte di digiuno, circa 20-30 minuti prima della colazione. In alcuni soggetti la monosomministrazione non è sufficiente a coprire per tutte le 24 ore la secrezione acida e risulta utile una seconda dose serale, prima di dormire, per evitare quei reflussi acidi notturni particolarmente fastidiosi. I più adoperati sono: l'omeprazolo, il lansoprazolo, l'esomeprazolo e il pantoprazolo.

Tutti richiedono alcuni giorni (in media quattro) per raggiungere l'effetto desiderato. Il dosaggio consigliato è di 1 mg/kg/die, ma in caso di necessità si può aumentare a 1,5 mg/kg/die. Attualmente negli USA sono prescrivibili, a partire dal compimento del primo anno di vita, l'omeprazolo, il lansoprazolo e l'esomeprazolo. Quest'ultimo è stato recentemente approvato per trattamenti a breve termine nella MRGE con esofagite erosiva anche in bambini a partire dal primo mese di vita.<sup>14</sup> In Italia, invece, l'esomeprazolo è prescrivibile al di sopra dei 12 anni e l'omeprazolo al di sopra dei 2 anni, anche se il Farmabank del 2013 riporta per quest'ultimo l'utilizzo, a partire dal primo anno di vita, per bambini di peso superiore ai 10 kg.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali indesiderati vengono riportati diarrea, stipsi, nausea, irritabilità, cefalea, nonché rare reazioni orticarioidi. Alcuni Autori<sup>15</sup> hanno riferito anche un aumento dei processi broncopneumonici e gastroenterici nel bambino che ne fa un uso prolungato. Esistono, tuttavia, in Letteratura, molte pubblicazioni<sup>16-18</sup> che attestano efficacia e sicurezza di questi farmaci anche nella prima infanzia. Altri, invece,<sup>19</sup> sostengono che il placebo avrebbe la stessa efficacia degli inibitori di pompa (lansoprazolo), senza ovviamente gli effetti collaterali del farmaco. Secondo le nuove Linee Guida ESPGHAN – NASPGHAN,<sup>20</sup> nel bambino più grande (dagli otto anni in poi) che riferisce i sintomi della malattia da reflusso può essere giustificato, senza previ accertamenti diagnostici, un trial terapeutico con inibitori di pompa per 3 o 4 settimane.

#### 7. Altri farmaci.

Per quanto riguarda la cisapride, la metoclopramide, il domperidone, il betanecolo, l'eritromicina e il sucralfato, non esiste alcuna evidenza di beneficio che ne giustifichi l'uso e

spesso alcuni di questi farmaci possono causare effetti collaterali, talvolta molto gravi.

**8. La terapia chirurgica.**

La *funduplicatio* secondo Nissen o per via laparoscopica rappresenta l'intervento chirurgico di elezione. Viene eseguita se ci sono complicanze pericolose per la vita, soprattutto quelle respiratorie, se il bambino richiede costantemente alti dosaggi farmacologici senza poter mai interrompere la terapia o quando la terapia medica non è stata di alcuna utilità. La *funduplicatio* aumenta la pressione basale dello sfintere esofageo inferiore (LES) e la lunghezza dell'esofago intraddominale e accentua l'angolo di His, eliminando o riducendo il reflusso. L'intervento, però, non è sempre risolutore: alcuni

pazienti operati, infatti, sviluppano successivamente altri sintomi, quali gonfiore addominale, disfagia o eccesso di gas, mentre altri vanno incontro a reintervento.

**Conclusioni**

La terapia della MRGE non è particolarmente semplice perché sono molti i fattori che influiscono sulla malattia stessa e la rendono, per alcuni versi, diversa da bambino a bambino. L'età, il numero, la durata e la gravità degli episodi di reflusso, la presenza di reflussi acidi o non acidi, la differente capacità di difesa da parte della mucosa esofagea, la diversa risposta nei confronti dei farmaci, la concomitante presenza di ernia iatale, di svuotamento gastrico lento, di allergia alle proteine del

latte vaccino e le eventuali manifestazioni respiratorie (a volte anche gravi) contribuiscono a rendere difficile la terapia e, in un certo senso, a doverla "personalizzare".<sup>20</sup>

Sicuramente serve pazienza sia da parte del pediatra sia dei genitori. Bisogna rassicurare il paziente più grande e la famiglia, decidere di volta in volta se e quali indagini praticare, agire sempre con consigli semplici e pratici inerenti la posizione del lattante, l'alimentazione, lo stile di vita. La terapia farmacologica va scelta a seconda del caso e un tentativo con alginato può essere preso in considerazione prima di utilizzare farmaci più "impegnativi", non privi di effetti collaterali, a meno che non si presentino particolari condizioni di gravità che ne indichino l'uso immediato.

**Bibliografia**

1. Tolone C, Tolone S. La malattia da reflusso gastroesofageo: inquadramento, manifestazioni cliniche. (Anomalie di sviluppo dell'esofago in età pediatrica. De Nicola editore. 2005;9-15.
2. Philip O, Katz MD, Lauren B et al. MSCR: Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308-28.
3. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ 2008;336:2-3.
4. Kothari S, Nelson SP, Wu EQ et al. Healthcare costs of GERD and acid-related conditions in pediatric patients, with comparison between histamine-2 receptor antagonists and proton pump inhibitors. Curr Med Res Opin 2009;25:2703-9.
5. Nelson SP, Kothari S, Wu EQ et al. Pediatric gastroesophageal reflux disease and acid-related conditions: trends in incidence of diagnosis and acid suppression therapy J Med Econ 2009;12:348-55.
6. Dimenas E. Methodological aspects of evaluation of Quality of Life in upper gastrointestinal disease. Scand J Gastroenterol 1993;28:18-21.
7. Wahlqvist P, Carlsson J, Stahlhammar NO et al. Productivity and activity impairment questionnaire for patients with symptoms of gastro-esophageal disease-results from a cross-sectional study. Value Health 2002;5:106-13.
8. Henke CJ, Levin TR, Henning JM et al. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. Am J Gastroenterol 2000;95:788-92.
9. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C and the North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:498-547.
10. Miller S. Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free paediatric alginate preparation and placebo in infants with recurrent gastro-oesophageal reflux. Curr Med Res Opin 1999;15:160-68.
11. Del Buono R, Wenzl TG, Ball G et al. Effect of Gaviscon Infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. Arch Dis Child 2005;90:460-63.
12. Tolone C, Pellino V, Piccirillo M, Belfiore I, Rinaldi F. The efficacy of magnesium alginate plus simethicone (gastrotuss) for the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. Digestive and Liver Disease 2012;44:S279.
13. Israel DM, Hassall E. Omeprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy, and safety, with special reference to use in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:568-79.
14. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. Paediatr Drugs 2013;15:19-27.
15. Canani RB, Cirillo P, Roggero P and the Working Group on Intestinal Infections of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. Pediatrics. 2006;117:e817-20.
16. Springer M, Atkinson S, North J, Raanan M. Safety and pharmacodynamics of lansoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease aged <1 year. Paediatr Drugs 2008;10:255-63.
17. Kierkus J, Furmaga-Jablonska W, Sullivan JE et al. Pharmacodynamics and Safety of Pantoprazole in Neonates, Preterm Infants, and Infants Aged 1 Through 11 Months with a Clinical Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. Digestive Diseases and Sciences 2011;56:425-34.
18. Ward RM, Kearns GL, Tammara B et al. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Pharmacokinetics and Safety Study of Pantoprazole Tablets in Children and Adolescents Aged 6 Through 16 Years With Gastroesophageal Reflux Disease. The Journal of Clinical Pharmacology 2011;51:876-87.
19. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. J Pediatr 2009;154:514-20.
20. Leichtner AM, Gillis LA, Gupta S and the NASPGHAN Training Committee. NASPGHAN Guidelines for Training in Pediatric Gastroenterology. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2013;56S1-S8.
21. Ghezzi M, Silvestri M, Guida E et al. Acid and weakly acid gastroesophageal refluxes and type of respiratory symptoms in children. Respir Med 2011;105:972-78.

# Tubercolosi: due casi negli asili ferraresi

Marrella EMG\*, Ciccone S°, Fiumana E.\*

\*Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Università Sant'Anna, Ferrara

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

## Casi clinici

Presentiamo due casi di TBC in bambini piccoli, frequentanti gli asili nido pubblici della città.

M, 2 anni, arriva presso il nostro ambulatorio per approfondimenti diagnostici in febbraio 2011. Da oltre un mese e mezzo presenta febbre persistente (con TC max 38 °C) associata a tosse. Sono stati effettuati diversi cicli di terapia antibiotica, prima con azitromicina per 5 giorni, amoxicillina per 11 giorni, amoxicillina e acido clavulanico per altri 11 giorni, senza beneficio. L'esame obiettivo è nella norma se si eccettua una lieve iperemia del faringe con scolo di muco. Gli esami ematici eseguiti mostrano un emocromo normale e un lieve aumento degli indici di flogosi (PCR 2,2 mg/dl). Le sierologie eseguite risultano negative per infezioni recenti da EBV, CMV e Mycoplasma. La radiografia del torace mostra uno sfumato addensamento parenchimale in sede basale sx, con ingrandimento dell'ombra ilare. Ulteriormente insospettiti eseguiamo intradermoreazione di Mantoux che mostra un infiltrato di 25 x 24 mm a 48 h. Eseguiamo anche il Quantiferon, che risulterà positivo; negativa la ricerca microbiologica del BK mediante aspirato gastrico. Impostata la terapia antitubercolare con rifampicina (16 mg/kg/die), isoniazide (16 mg/kg/die) e pirazinamide (25 mg/kg/die), la piccola viene inviata a domicilio. Data la difficoltà nell'assunzione della terapia per la presenza di episodi di vomito, M viene ricoverata. Durante la degenza M presenta inizialmente un rifiuto pressoché totale dell'alimentazione e dell'assunzione della terapia antitubercolare, che rende necessaria la nutrizione e la terapia e.v. Stabilizzate le condizioni generali e accertata la regolare assunzione dei farmaci per os, la piccola viene rimandata a domicilio sfebbrata con il consiglio di proseguire in maniera efficace la terapia e di proseguire l'isolamento per 2 settimane. Al primo controllo in Ambulatorio viene riferita dai genitori la ricomparsa di febbre serotina intermittente; agli esami epatite colestatica iatrogena (ALT 205 U/l, 10x rispetto ai valori di riferimento, GGT 111 U/l, 3,5x rispetto valori di riferimento). I valori si normalizzano progressivamente ai controlli successivi. Dopo circa un mese dall'inizio della terapia il controllo della radiografia del torace mostra un incremento dell'addensamento basale sinistro, nuovo aumento della PCR (2,3 mg/dl) e persistenza della febbre serotina con puntate fino a 38,3 °C. Alla luce del nuovo peggioramento clinico-laboratoristico viene introdotto in terapia etambutolo (16 mg/kg/die) e, successivamente, prednisone (poi lentamente scalato) per l'incompleta defervescenza. Al successivo controllo radiografico l'addensamento risulta quasi completamente rischiarato con sottili residui in sede retrocardiaca; agli esami concomita normalizzazione degli indici di flogosi. La terapia antitubercolare si protrae 9 mesi; gli accertamenti di fine terapia risultano nella norma.

G, 2 anni, giunge al nostro ambulatorio di accettazione pediatrica in dicembre 2011 per iperipressia persistente da 9 giorni con puntate massime di 40 °C. G è da 2 giorni in terapia con amoxicillina e acido clavulanico. Alla visita la piccola presenta buone condizioni generali, assenza di segni di localizzazione e/o suggestivi per malattia di Kawasaki. Gli esami eseguiti documentano una leucocitosi (GB 17.800/microlitro, con 9.200 neutrofilii/microlitro) con rialzo degli indici di flogosi (PCR 3,2 mg/dl). La radiografia del torace risulta negativa, così come l'esame urine e le sierologie per EBV e adenovirus. Eseguiamo anche l'intradermoreazione di Mantoux, negativa a 72 h. Data la persistenza dell'iperipressia in assenza di localizzazioni decidiamo di aggiungere in terapia la gentamicina parenterale, con sfebbramento della piccola dopo 5 giorni. Viene pertanto dimessa con diagnosi di "infezione febbrile indifferenziata a lenta risoluzione". A domicilio, dopo la dimissione, G presenta inappetenza, tosse e rinite; due settimane dopo compare febbre. La piccola viene contattata due settimane dopo la dimissione dal Servizio di igiene pubblica per eseguire Mantoux di controllo per contagio familiare (emersa la positività del nonno paterno e successivamente del padre per una forma bacillifera). Data la positività dell'intradermoreazione in questo caso (14 mm a 48 h), la bimba viene ricoverata. All'ingresso le condizioni generali di G appaiono discrete, al torace buon ingresso aereo e rantoli trasmessi dalle prime vie aeree; non altre obiettività di rilievo. La radiografia del torace documenta una diffusa accentuazione delle pareti bronchiali e della trama interstiziale con lieve ingrandimento degli ili polmonari. I tre aspirati gastrici eseguiti risultano negativi per M. tuberculosis (tramite ricerca diretta e PCR), mentre in uno la ricerca colturale risulta positiva per micobatterio tubercolare sensibile a tutti i chemioterapici. Anche il Quantiferon risulta positivo. La TC torace documenta una lesione nodulare parenchimale sinistra associata ad aumento volumetrico dei linfonodi mediastinici in sede sottocarenale e dei linfonodi a sede ilare inferiore sinistra. Confermata la diagnosi di TBC nodulare polmonare, in accordo con i colleghi infettivologi, viene intrapresa terapia con isoniazide (9 mg/kg/die), rifampicina (10 mg/kg/die) e pirazinamide (22 mg/kg/die). G viene dimessa dopo 2 settimane di regolare assunzione per os della terapia antitubercolare, apiretica, con persistenza di tosse. Al controllo 10 giorni dopo la dimissione persiste apiressia, non più tosse. Durante i sei mesi di terapia si segnala solamente lieve, transitorio rialzo di ALT (42 U/l) e GGT (26 U/l).

## Parole chiave

tubercolosi, bambini, gestione

## Key words

tuberculosis, children, management



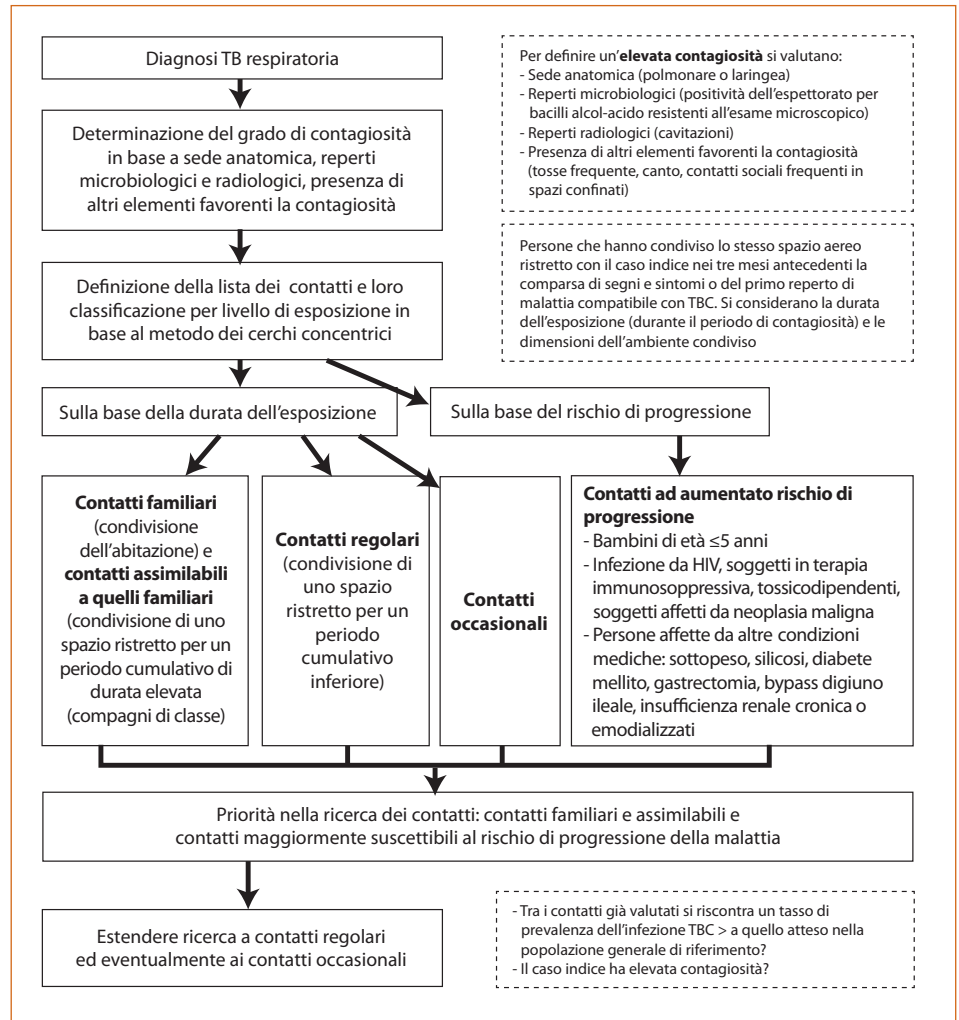
## Introduzione

La tubercolosi (TBC) rappresenta ancora oggi una delle cause principali di morbilità e mortalità in tutte le classi di età, in particolare nelle regioni in via di sviluppo.<sup>1</sup> Si stima che siano attualmente affetti da TBC circa un milione di bambini in tutto il mondo, rappresentando l'11% dei pazienti totali.<sup>2</sup> L'importanza della TBC pediatrica è in genere sottostimata poiché la maggior parte dei casi risultano escreato-negativi, quindi si ritiene abbia un ruolo minore nella trasmissione della malattia. La TBC del bambino suggerisce generalmente una trasmissione recente, più spesso da un adulto con TBC polmonare.<sup>3</sup> Al fine di facilitare una precoce identificazione della TBC in età pediatrica, viene quindi raccomandata un'attenta indagine dei bambini che rappresentano contatti stretti di adulti con TBC attiva.<sup>4</sup>

## Discussione

I casi discussi, inerenti il riscontro e il trattamento della TBC in bambini di età inferiore ai 3 anni, richiamano le peculiarità della TBC in età pediatrica, quali la maggiore tendenza all'evoluzione dell'infezione in malattia, la minore carica batterica, l'incapacità di espettorare, in particolare nei bimbi con età inferiore ai 5 anni,<sup>5</sup> l'elevata frequenza di anergia cutanea. A ciò si aggiungono la maggiore incidenza di forme extrapulmonari e disseminate e l'alta incidenza di fistole adenobronchiali. Un momento fondamentale nella gestione della TBC è rappresentato dalla ricerca e dalla gestione dei contatti di un caso fonte: infatti, il controllo della TBC nei Paesi a bassa incidenza, come l'Italia, è basato da un lato sulla prevenzione dell'infezione, dall'altro sul prevenire la progressione della forma latente in TBC attiva. Rinvenire e segnalare rapidamente i casi sospetti rappresenta un elemento chiave poiché il trattamento farmaco-

Tabella 1. Schema riassuntivo per la ricerca dei contatti secondo le Raccomandazioni del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.



logico interrompe la trasmissione della patologia. La valutazione dei contatti dei casi di TBC attiva rappresenta il metodo più produttivo per identificare le persone infette e a rischio di progressione. È accertato da tempo come proprio i bambini con meno di 5 anni presentano un rischio di progressione aumentato. Questo è il razionale per cui nei bambini di età <5 anni che rappresentano contatti di TBC attiva, la profilassi con isoniazide (5 mg/kg/die per 6 mesi) va eseguita indipendentemente dall'esito della Mantoux, una volta esclusa la forma attiva. Al contrario, secondo le indicazioni dell'OMS, nei contatti sopra i 5 anni non è necessaria la chemioprophilassi dopo aver escluso una TBC attiva e latente.<sup>6</sup> La gestione dei contatti inclu-

de l'identificazione di questi ultimi fino a 3 mesi prima dell'inizio dei sintomi del caso indice, la classificazione dei contatti per livello e durata dell'esposizione e per rischio di progressione, la scelta delle priorità d'intervento e l'eventuale successiva estensione dell'intervento in casi particolari, quali l'alta contagiosità del caso indice (Tabella 1).<sup>7</sup> Uno dei momenti principali è rappresentato dalla classificazione dei contatti per livello di esposizione mediante il "metodo dei cerchi concentrici". Verificati il grado di infettività del caso, le caratteristiche della persona in contatto con il caso e l'ambiente, i contatti vengono suddivisi in base al rischio di avvenuto contagio e, in caso positivo, di suscettibilità a sviluppare l'infezione. Verranno quindi in-

dagati prima i contatti stretti/familiari, ovvero conviventi o soggetti che condividono l'ambiente per almeno 8 ore al giorno, quindi i contatti regolari (coloro che condividono mezzi di trasporto, mense o corsi). L'ultimo cerchio che verrà eventualmente considerato sarà quello dei contatti occasionali. L'OMS raccomanda di ricercare la presenza di sintomi in tutti i contatti familiari e offrire la profilassi con isoniazide ai bimbi con meno di 5 anni o con coinfezione HIV che rappresentino contatti familiari. I bimbi piccoli che vivono a stretto contatto con un caso fonte di TBC polmonare bacillifera sono a particolare rischio sia di infezione sia, come è già

stato accennato, di malattia tubercolare. Generalmente la malattia si sviluppa entro 2 anni dall'infezione, ma ciò può avvenire nel lattante anche in poche settimane. La profilassi con isoniazide nel bimbo piccolo infetto è in grado di ridurre drasticamente la progressione a malattia tubercolare.<sup>6</sup> La diagnosi della TBC in età pediatrica dovrebbe quindi includere:

1. un'anamnesi attenta alla ricerca di contatti con TBC e di sintomi caratteristici;
2. un esame obiettivo, inclusa la valutazione della crescita;
3. la Mantoux (il test di rilascio dell'interferon gamma pare al

momento complementare e non sostitutivo della stessa Mantoux);<sup>8</sup>

4. la ricerca di HIV;
5. la conferma batteriologica (microscopia diretta ed esame colturale);
6. indagini adeguate nel sospetto di TBC polmonare o extrapolmonare (ad esempio, la radiografia del torace).<sup>6,9</sup>

Il riscontro di due casi di tubercolosi nell'arco di pochi mesi, in due bambine del nido cittadino, evidenzia la necessità di mantenere alta la soglia di attenzione nei confronti di questa patologia, la cui diagnosi può essere difficile in età pediatrica in assenza di un'anamnesi significativa e di un alto indice di sospetto.

## Bibliografia

1. WHO (2008) Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report. 2008:WHO/HTM/TB/2008393.
2. Batra S, Ayaz A, Murtaza A et al. Childhood tuberculosis in household contacts of newly diagnosed TB patients. PLoS One 2012;7(7):e40880.
3. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Lancet Infect Dis 2003;3:624-32.
4. WHO (2003) Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. WHO/CDS/TB/2003313.
5. Newton SM, Brent AJ, Anderson S et al. Paediatric tuberculosis. Lancet Infect Dis 2008;8:498-510.
6. World Health Organization, Guidance for National tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2006 [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_HTM\\_TB\\_2006.371\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf)
7. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI PER LE ATTIVITÀ DI CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI. Gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale. 2009 [http://www.salute.gov.it/imgs/c\\_17\\_pubblicazioni\\_1221\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1221_allegato.pdf)
8. Perez-Velez CM. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. Curr Opin Pediatr 2012;24:319-28.
9. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D et al. M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. Curr Opin HIV AIDS 2012;7:345-53.

# La pertosse sta riemergendo: quali sono le possibili strategie vaccinali?

Chiappini E, Stival A, Sollai S, Bonsignori F, Galli L, de Martino M

Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer, Firenze



## Parole chiave

pertosse, strategie vaccinali, immunità

## Key words

pertussis, vaccine strategies, immunity

## Riassunto

La pertosse continua a essere un importante problema di sanità pubblica, anche in Paesi con elevati tassi di copertura vaccinale come l'Italia. L'epidemiologia di questa malattia sembra essere cambiata parallelamente all'incremento della copertura vaccinale della popolazione. Se da un lato, infatti, si è assistito a una progressiva riduzione dell'incidenza, dall'altro si è verificato uno spostamento del picco di insorgenza dai bambini in età scolare agli adolescenti e giovani adulti che rappresentano una importante fonte di contagio per i bambini sotto l'anno di età, non ancora vaccinati o vaccinati in modo incompleto. Quest'ultimo dato è quello più allarmante in quanto è proprio in questa fascia di età che si registra la mortalità più elevata. Nel presente articolo abbiamo esaminato i benefici e gli svantaggi delle diverse strategie vaccinali che sono state proposte al fine di ridurre l'incidenza e, soprattutto, la mortalità per pertosse nei Paesi occidentali, includendo la vaccinazione della madre in gravidanza, la vaccinazione del neonato, la strategia cocoon e l'estensione dei programmi vaccinali a bambini in età prescolare, adolescenti e/o adulti. L'attuazione contemporanea di molteplici strategie vaccinali sembra essere l'arma di prevenzione più efficace ma, oltre a risultare costosa, appare di difficile attuazione nella realtà italiana attuale.

## Abstract

Pertussis is still a huge health problem, even in those countries, such as Italy, where the vaccine covers most part of the population. The epidemiology of this disease seemed to change together with the increase of the vaccination campaign: the incidence of the disease decreased, but the peak moved from early childhood towards adolescence and even adulthood. Adults represent a dangerous source of infection for children under 1 year of age, not yet vaccinated or just partially vaccinated, which represent the population with the highest risk of mortality for pertussis. We examined risks and benefits of several vaccine strategies, such as the pregnant women vaccination campaign, the newborn vaccination campaign, the cocoon strategy and the extension of the vaccination programme to pre-school children, adolescents and adults. We also analyzed the rate of pertussis mortality in Western countries. The simultaneous implementation of various vaccine strategies seems to be the best approach, but it is expensive and difficult to realize in Italy.

## Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che, ogni anno, si verifichino nel mondo 50 milioni di casi di pertosse, con oltre 300.000 decessi. I tassi di letalità sono particolarmente elevati nel bambino sotto i 6 mesi di vita, dove raggiungono il 4% nei Paesi a risorse limitate e lo 0,2% nei Paesi occidentali.<sup>1</sup>

In Italia e in altri Paesi occidentali l'incidenza della pertosse è andata progressivamente riducendosi con l'introduzione di programmi vaccinali di massa.<sup>2</sup> Un dato preoccupante, tuttavia, è stato riportato recentemente: l'incidenza e la mortalità per pertosse risultano essere di nuovo in aumento in molti Paesi. Negli Stati Uniti, ad esempio, nel 2005 si è verificata una vastissima epidemia con oltre 25.000 casi notificati. A distanza di alcuni anni, nel 2010, si sono verificate nuove epidemie con oltre 27.000 casi e 25 decessi, tutti in bambini sotto i 6 mesi di vita.<sup>3-5</sup> Il fenomeno è proseguito negli anni successivi nella gran parte degli Stati Uniti, nonostante siano stati applicati numerosi interventi di implementazione dei programmi di vaccinazione di massa.<sup>3-5</sup> Un andamento simile è stato riportato anche in alcuni Paesi europei: in Gran Bretagna, ad esempio, l'incidenza di pertosse è aumentata di dieci volte dal 2008 al 2012;<sup>6</sup> in Italia l'incidenza dei casi di pertosse è andata gradualmente riducendosi dagli anni '50 in poi, ma rimane tuttavia sostanziale.<sup>7</sup>

Nel decennio 1999-2009 sono stati notificati globalmente circa 700 ricoveri all'anno, ovvero circa due ricoveri al giorno. Questi dati mostrano come la pertosse sia ancora un rilevante problema di sanità pubblica, ancor più se si considera che essi sono probabilmente sottostimati a causa di possibili diagnosi errate o misconosciute e casi non notificati.<sup>2,7,8</sup> Certamente hanno contribuito, almeno in parte, una maggiore consapevolezza della malattia e una maggiore capacità diagnostica.<sup>3,4,6,8</sup> Lo sviluppo di nuove, più precise, definizioni di caso clinico di pertos-

se<sup>9,10</sup> e l'uso sempre più diffuso di metodiche di biologia molecolare come la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) per la conferma della diagnosi facilitano la valutazione, anche nei quadri clinici atipici.<sup>3,4,8</sup>

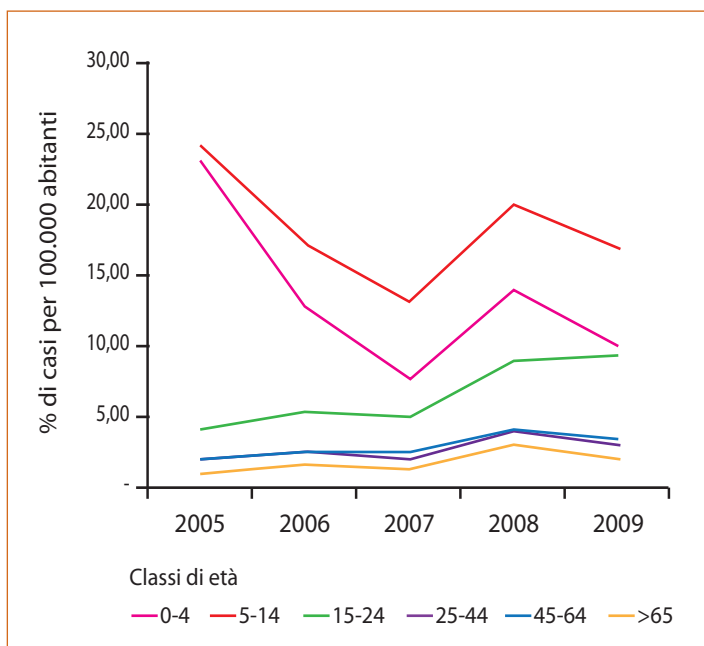
Occorre, inoltre, considerare il fatto che la vaccinazione di massa ha operato una pressione selettiva, favorendo la diffusione di nuovi ceppi di *Bordetella pertussis* per i quali il vaccino non sembra conferire una protezione adeguata.<sup>4,11,12</sup> Tuttavia, probabilmente la ragione principale della riemersione della pertosse è legata al fatto che la protezione conferita, sia dal vaccino sia dall'infezione naturale, non dura per tutta la vita, ma è ristretta a un periodo di circa 5-8 anni.<sup>13</sup>

Ai giorni nostri, i bambini in età scolare, che in passato erano la fascia di età più colpita, risultano protetti dalla vaccinazione, mentre adolescenti e giovani adulti, non più protetti dalla vaccinazione ricevuta negli anni precedenti, sono divenuti la principale fonte di contagio per neonati e lattanti, troppo piccoli per essere vaccinati o per avere ricevuto un ciclo vaccinale completo.

La perdita dell'immunità alcuni anni dopo la vaccinazione rende, quindi, ragione della suscettibilità di adolescenti e adulti, che risentono anche della mancanza di richiami *booster* naturali, cui erano frequentemente esposti in passato per il contatto con i bambini in età scolare che più spesso contraevano la malattia.<sup>14</sup>

Di conseguenza l'epidemiologia della pertosse è cambiata, con una redistribuzione del picco di incidenza dai soggetti in età scolare ad adolescenti, adulti e bambini sotto l'anno di età (Figura 1).<sup>8,15-19</sup>

Figura 1. Incidenza della pertosse (casi per 100.000 abitanti) per classi di età in Europa, 2005-2009. Modificata da <sup>15-19</sup>.



Negli Stati Uniti, per esempio, nei lattanti di età inferiore ai 6 mesi di vita l'incidenza di pertosse è oggi 20 volte superiore a quella registrata nel resto della popolazione e oltre il 90% dei decessi avviene in bambini sotto i 6 mesi di età.<sup>20</sup> Dati simili sono riportati in molti Paesi europei<sup>2,3,6,8</sup> e anche in Italia oltre la metà dei casi ricoverati per pertosse è costituita da bambini sotto l'anno di vita, superando gli 800 casi per 100.000 abitanti in questa fascia di età.<sup>7</sup>

## Le possibili schedule vaccinali

Le schedule vaccinali attualmente adottate variano da Paese a Paese, ma prevedono generalmente 3 dosi nel primo anno di vita, una dose a due anni e una quinta dose in età prescolare (Tabella 1).<sup>8,21</sup> Diversi studi hanno dimostrato che gli attuali vaccini acellulari contro la pertosse (aP), diffusi a partire dagli anni '70-'80 sono meno reattogeni del vaccino a cellule intere (*whole cell pertussis vaccine*, wP), tuttavia il tipo di risposta immunitaria sembra differire sostanzialmente.<sup>4,9,22,23</sup> wP induce prevalentemente una risposta mediata dall'azione dei linfociti T-helper di tipo 1 (Th1), fondamentale per una completa clearance del batterio, mentre aP evoca una risposta mediata prevalentemente da linfociti Th2 e Th17.<sup>23</sup> Secondo una revisione Cochrane i vaccini aP costituiti da 3 o più componenti antigeniche hanno un'efficacia dell'84-85% nel prevenire casi tipici di pertosse e del 71-78% nel prevenire casi atipici.<sup>9,10</sup>

Al fine di implementare la copertura vaccinale nella popolazione, con l'intento principale di conferire una maggiore protezione ai bambini di età inferiore all'anno, nei quali si osserva la più elevata mortalità, sono state proposte diverse strategie vaccinali, in parte già adottate in alcuni Paesi occidentali (Tabella 1).<sup>8,21,24</sup>

### 1) Vaccinazione della madre in gravidanza

Il passaggio transplacentare attivo di anticorpi anti-pertosse dalla madre al nascituro è ben documentato, tuttavia i titoli anticorpali specifici decadono rapidamente dopo la nascita, tanto che non risultano più dosabili nella maggioranza dei bambini prima dei due mesi di vita.<sup>25</sup> Questi dati sosterrebbero la strategia di vaccinare la donna durante la gravidanza, per permettere di trasmettere e mantenere livelli anticorpali protettivi nel bambino nei primi mesi di vita. Questa pratica, eseguita oltre la 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, è risultata sicura per la madre e il nascituro ed è attualmente raccomandata in alcuni Paesi occidentali come gli Stati Uniti e la Gran Bretagna, indipendentemente dalla storia vaccinale della madre.<sup>26,27</sup> Sebbene in uno studio precedente, nel quale tuttavia

era impiegato il vaccino acellulare, sia stata riscontrata un'interferenza degli anticorpi materni con la successiva risposta immunitaria del bambino al primo ciclo vaccinale,<sup>28</sup> questo dato non sembra costituire un limite valido per non raccomandare la vaccinazione in gravidanza. I principali problemi connessi a questa strategia sembrano invece essere, da una parte, la bassa adesione da parte delle madri e degli operatori sanitari che dovrebbero raccomandare questa pratica<sup>29</sup> e, dall'altra, la mancanza di studi di efficacia disponibili che realmente abbiano dimostrato sul campo come questa strategia riduca l'incidenza di pertosse nei bambini sotto i 6 mesi. Sono in corso diversi studi randomizzati che dovrebbero fornire dati interessanti in un prossimo futuro a questo proposito.<sup>30</sup>



## 2) Vaccinazione del neonato

In uno studio condotto nel 2008, Halasa e colleghi hanno analizzato i livelli di anticorpi specifici in 50 neonati vaccinati con vaccino anti difterite-tetano-pertosse acellulare (dTaP) tra i 2 e 14 giorni di vita. La somministrazione di una dose di vaccino alla nascita è risultata sicura e ben tollerata, ma la risposta anticorpale a 7 mesi era inferiore rispetto a quella dei bambini vaccinati secondo la schedula classica ai 2, 4 e 6 mesi di vita, suggerendo un fenomeno di interferenza fra la vaccinazione neonatale e il ciclo vaccinale successivo.<sup>31</sup> In altri studi, nei quali è stato somministrato alla nascita solo il vaccino aP seguito da tre dosi di dTaP a 2, 4 e 6 mesi, i livelli anticorpali riscontrati a 2 e 8 mesi sono risultati più elevati che nel gruppo di controllo per quanto riguarda gli anticorpi anti-pertosse, ma inferiori per quanto concerne gli anticorpi anti-*Haemophilus influenzae* tipo B e anti-virus dell'epatite B.<sup>32,33</sup> L'immatùrità del sistema immunitario neonatale e l'interferenza con gli anticorpi

materni potrebbero spiegare questi risultati.<sup>34,35</sup> Pertanto, allo stato attuale, la vaccinazione con DTaP o con aP nel neonato non sembra essere una strategia ottimale e i risultati contrastanti finora ottenuti rendono necessari nuovi trial clinici.<sup>20</sup>

## 3) La strategia cocoon

La strategia *cocoon* (letteralmente "bozzolo") consiste nel fornire indirettamente protezione al neonato e al lattante attraverso la vaccinazione dei suoi familiari conviventi e degli altri contatti stretti.<sup>8,20</sup> In oltre il 75% dei casi, infatti, l'infezione è trasmessa da un familiare.<sup>36</sup> La vaccinazione delle sole madri non sembra essere sufficiente per avere una rilevante riduzione del rischio di pertosse nel neonato: in uno studio statunitense la percentuale di neonati che si sono ammalati di pertosse non era significativamente diversa nel gruppo dei figli di madri vaccinate nel post-partum rispetto al gruppo dei figli di madri non vaccinate.<sup>37</sup> Appare quindi evidente che la vaccinazione debba essere effettuata in tutti i contatti stretti del neonato.<sup>38</sup>

Il *cocooning* è oggi raccomandato in numerosi Paesi quali Stati Uniti, Gran Bretagna, Francia, Germania, Belgio e Svizzera e sono disponibili diversi studi di costo/beneficio che riportano come questa strategia potrebbe essere economicamente vantaggiosa.<sup>39,40</sup> In un recente lavoro canadese, tuttavia, la vaccinazione dei genitori è risultata troppo costosa da attuare, almeno nelle zone dove l'incidenza della pertosse è bassa e pertanto la proposta di un programma di cocoon dovrebbe tener conto prima di tutto dell'epidemiologia locale. Secondo queste stime in Canada bisognerebbe vaccinare almeno 1 milione di genitori per prevenire il decesso di 1 neonato e circa 100.000 per prevenire 1 ricovero in terapia intensiva.<sup>41,42</sup>

In alcune esperienze "sul campo", là dove la strategia *cocooning* è stata affiancata ad altre strategie come la vaccinazione estensiva di bambini, adolescenti e adulti, in effetti, l'incidenza di pertosse è calata drasticamente in breve tempo. Ad esempio in California nel 2010 l'incidenza della pertosse era di 23,4 casi/100.000 abitanti/anno, la più alta mai registrata dal 1958 in poi, e solo in un anno sono deceduti per pertosse 10 bambini di età inferiore ai 6 mesi. Con l'attuazione di un programma vaccinale intensivo, già l'anno seguente, l'incidenza della malattia era scesa a 2 casi/100.000 abitanti e non si erano verificati ulteriori decessi.<sup>41,43</sup> Oltre ai costi elevati, un ulteriore ostacolo alla strategia *cocoon* è ancora una volta la possibilità che il tasso di adesione sia basso ed è pertanto fondamentale un'estesa opera di informazione e *counseling* dei familiari e degli operatori sanitari.<sup>20,41</sup>

Tabella 1. Esempi di schedule vaccinali per la pertosse attualmente adottate in Europa, Canada, Stati Uniti e Australia. Modificata da <sup>8,21</sup>.

	<b>Età del primo ciclo vaccinale (mesi)</b>	<b>Dosi di richiamo nell'infanzia e adolescenza</b>	<b>Richiami nell'adulto</b>
Austria	3, 5 e 12	7-9 anni e 13-15 anni (per chi ha ricevuto un precedente richiamo con DT)	Ogni dieci anni
Belgio	2, 3 e 4	15 mesi, 5-7 anni e 14-16 anni	Strategia <i>cocoon</i> , personale sanitario, adulti in contatto con bambini piccoli
Finlandia	3, 5 e 12	4 anni e 14-15 anni	Strategia <i>cocoon</i> , personale sanitario e adulti (ai quali non sia stato somministrato alcun vaccino antipertosse negli ultimi dieci anni)
Francia	2, 3 e 4	16-18 mesi e 11-13 anni	Strategia <i>cocoon</i> , giovani adulti (richiamo a 26-28 anni)
Germania	2, 3 e 4	11-14 mesi, 5-6 anni e 9-17 anni	Ogni dieci anni, strategia <i>cocoon</i>
Italia	3, 5 e 11	5-6 anni (e 11-15 anni*)	
Paesi Bassi	2, 3 e 4	11 mesi e 4 anni	Strategia <i>cocoon</i> , donne in gravidanza
Polonia	2, 3-4 e 5-6	16-18 mesi e 6 anni	
Svizzera	2, 4 e 6	15-24 mesi e 4-7 anni; (recupero a 11-15 anni)	Strategia <i>cocoon</i> , giovani adulti (25 anni, con strategia <i>catch-up</i> in adulti di 26-29 anni) e adulti a stretto contatto con lattanti fino ai sei mesi di età
Canada	2, 4 e 6	16-18 mesi, 4-6 anni e 14-16 anni	Un richiamo in età adulta
Regno Unito	2, 3 e 4	3-5 anni	Strategia <i>cocoon</i> , donne in gravidanza
Stati Uniti	2, 4 e 6	15-18 mesi, 4-6 anni e 11-12 anni	Strategia <i>cocoon</i> , donne in gravidanza, personale sanitario e adulti (cui non è stato somministrato alcun vaccino antipertosse negli ultimi dieci anni)
Australia	2, 4 e 6	4 anni e 11-12 anni	Adulti che programmano una gravidanza, strategia <i>cocoon</i> (inclusi i nonni), adulti che lavorano con i bambini (in asili, scuole, ospedali pediatrici)

\* solo in alcune Regioni

#### 4) Dose di richiamo in età prescolare e negli adolescenti

Una dose di richiamo in età prescolare è oggi prevista nelle schedule vaccinali di molti Paesi (Tabella 1).<sup>8,21</sup>

Negli Stati Uniti, ad esempio, i bambini ricevono 5 dosi di dTaP prima dei 7 anni. Uno studio caso-controllo, condotto in California dal 2006 al 2011, ha coinvolto bambini che avevano ricevuto tutte e 5 le dosi di dTaP, con lo scopo di stabilire il rischio di contrarre la pertosse in relazione al tempo trascorso dalla quinta dose. È stato osservato che la protezione conferita dal vaccino decresce durante i 5 anni successivi alla quinta dose e che il rischio di infezione aumenta del 42% ogni anno.<sup>23</sup>

Nel 2005 l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) ha aggiunto una dose di dTap tra le vaccinazioni previste per gli adolescenti; in virtù di ciò, dal 2006 al 2009, la copertura vaccinale con dTap degli adolescenti di età compresa tra i 13 e i 17 anni è passata dal 10,8% al 55,6% e, dal 2010 al 2011, dal 68,7% al 78,2%, anche se rimane ancora sotto i livelli ottimali.<sup>44</sup> Le ragioni di questa bassa

immunizzazione tra gli adolescenti sono multifattoriali: mancanza di accesso ai servizi sanitari, assenza di registri sullo stato vaccinale della popolazione che includano gli adolescenti, bassa conoscenza delle vaccinazioni consigliate nella popolazione, mancanza di consapevolezza da parte dei genitori sui loro benefici, istruzione limitata del personale sanitario sui vaccini e scarsa motivazione a incoraggiarne l'uso.<sup>12,45</sup> In diversi studi di *cost-effectiveness* la vaccinazione degli adolescenti di 10-19 anni è risultata la strategia più vantaggiosa dal punto di vista economico, in grado di prevenire 0,7-1,8 milioni di casi di pertosse e di risparmiare 0,6-1,6 miliardi di dollari in un decennio.

Lo scopo principale è prolungare la protezione degli adolescenti vaccinati contro la pertosse e, in seconda istanza, ridurre le fonti di contagio all'interno della popolazione e prevenire indirettamente i casi di malattia nei lattanti e nei bambini piccoli, che hanno il più alto rischio di complicanze.<sup>46</sup> In Europa solo alcuni Paesi hanno introdotto la dose di richiamo negli adolescenti (Tabella 1).<sup>8</sup>

### 5) Vaccinazione degli adulti

Dal 2005 l'ACIP consiglia una dose di dTap a tutti gli adulti tra i 19 e 64 anni che non l'abbiano mai ricevuta prima o la cui ultima dose di dT risalga a più di 10 anni e senza precedente somministrazione di dTap.<sup>47,48</sup> Nonostante tutto, la copertura vaccinale di dTap rimane molto bassa nella popolazione adulta statunitense: nel 2008 solo il 5,9% ha ricevuto una dose di dTap e solo il 5% degli adulti a contatto con lattanti è risultato coperto.<sup>10</sup> Nell'ottobre 2010, l'ACIP ha proposto che gli adulti  $\geq 65$  anni siano vaccinati con dTap se a stretto contatto con un lattante, estendendo poi tale provvedimento, nel febbraio 2012, a tutti gli adulti  $\geq 65$  anni.<sup>48</sup>

La vaccinazione universale degli adulti è un'importante strategia per realizzare l'immunità di gregge ed eradicare la pertosse.<sup>24</sup> In un grande trial clinico controllato, *Acellular Pertussis Vaccine Trial* (APERT), è stato stimato che una singola dose di dTap abbia un'efficacia protettiva del 92% tra adolescenti e adulti.<sup>49</sup> Sarebbe quindi auspicabile un programma universale di richiami ogni 10 anni, a partire dall'età preadolescenziale per tutta l'età adulta, fino a oltre i 65 anni.<sup>8</sup>

### 6) Vaccinazione degli operatori sanitari

Negli Stati Uniti dal 2006, la vaccinazione con dTap è raccomandata a tutto il personale sanitario, a una distanza di almeno 2 anni dall'ultima dose di dT. Anche in alcuni Stati europei, come la Francia e il Belgio, sono raccomandati richiami di dTap per gli operatori sanitari (Tabella 1). L'obiettivo è proteggere gli operatori sanitari dalla pertosse e ridurre il rischio di trasmissione ai pazienti, con priorità data a chi è



spesso a contatto con donne in gravidanza, lattanti, bambini o individui immunocompromessi.<sup>47</sup> Nonostante questo, nel 2008, la copertura vaccinale contro la pertosse era solo del 15,9% nel personale sanitario<sup>10</sup> e, anche in questo caso, il maggior problema è rappresentato dalla scarsa adesione al programma vaccinale fra gli operatori.<sup>50</sup>

## Conclusione

Ancora oggi continuano purtroppo a verificarsi in Italia, come negli altri Paesi occidentali, decessi per pertosse, principalmente nei bambini sotto i 6 mesi di vita. Una strategia combinata che includa la vaccinazione delle donne in gravidanza, la cocoon strategy e la vaccinazione di adulti e adolescenti sembra essere quella maggiormente efficace, ma risulta costosa e necessita del superamento di grandi difficoltà logistiche e dell'educazione della popolazione e degli operatori sanitari sui benefici della vaccinazione.

## Bibliografia

- World Health Organization. WHO-recommended surveillance standard of pertussis. [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/pertussis\\_surveillance/en/index.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis_surveillance/en/index.html) (visto il: 3 dicembre 2012).
- Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. EUVAC-NET group. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:761-65.
- Winter K, Harriman K, Zipprich J et al. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr* 2012;1:1091-96.
- Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012 – The resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 2012;3:785-87.
- CDC. Pertussis epidemic – Washington, 2012. *MMWR* 2012;61:517-22.
- Kmietowicz Z. Pertussis cases rise 10-fold among older children and adults in England and Wales. *BMJ* 2012;345:e5008.
- Gabutti G, Rota MC, Bonato B et al. Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999-2009: analysis of the hospital discharge database. *Eur J Pediatr* 2012;171:1651-55.
- Zepp F, Heininger U, Mertsola J et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* 2011;11:557-70.
- Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;3:1-146.
- Cherry JD, Tan T, Wirsing von Konig CH et al. Clinical definitions of pertussis: summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, February 2011. *Clin Infect Dis* 2012;54:1756-64.
- Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics* 2012;129:968-70.
- Poland GA. Pertussis outbreaks and pertussis vaccines: New insights, new concerns, new recommendations? *Vaccine* 2012;30:6957-59.
- Healy CM, Rench MA, Castagnini LA, Baker CJ. Pertussis immunization in a high-risk postpartum population. *Vaccine* 2009;27:5599-602.
- Hallander HO, Nilsson L, Gustafsson L. Is adolescent pertussis vaccination preferable to natural booster infections? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4:705-11.
- ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe – 2007. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0706\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_2007.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0706_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2007.pdf) (visto il: 3 dicembre 2012).
- ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe – 2008. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_2008.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf) (visto il: 3 dicembre 2012).
- ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe – 2009. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0910\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_on\\_Communicable\\_Diseases\\_in\\_Europe.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0910_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf) (visto il: 3 dicembre 2012).
- ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe – 2010. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_on\\_Communicable\\_Diseases\\_in\\_Europe.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf) (visto il: 3 dicembre 2012).
- ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe – 2011. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111\\_SUR\\_Annual](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_Annual)

- Epidemiological\_Report\_on\_Communicable\_Diseases\_in\_Europe.pdf (visto il: 3 dicembre 2012).
20. Munoz F, Englund J. Infant pertussis: is cocooning the answer? *Clin Infect Dis* 2011;53:893-96.
  21. Government of Western Australia. Department of Public Health. Pertussis (whooping cough). [http://www.public.health.wa.gov.au/2/274/2/pertussis\\_whooping\\_cough\\_fact\\_sheets.pm](http://www.public.health.wa.gov.au/2/274/2/pertussis_whooping_cough_fact_sheets.pm) (visto il: 18 dicembre 2012).
  22. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis* 2012;54:1730-35.
  23. Higgs R, Higgins SC, Ross PJ, Mills KH. *Mucosal Immunol* 2012;5:485-500.
  24. Forsyth KD, Wirsing von Konig CH et al. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007;25:2634-42.
  25. Healy CM, Munoz FM, Rench MA et al. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 2004;190:335-40.
  26. Kuehn BM. ACIP: Give pertussis vaccine during every pregnancy. *JAMA* 2012;308:1960.
  27. Billingsley M. Pregnant women in UK are offered whooping cough vaccine to protect newborns. *BMJ* 2012;345:e6594.
  28. Englund JA, Anderson EL, Reed GF et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995;93:580-84.
  29. Healy CM. Vaccines in pregnant women and research initiatives. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:474-86.
  30. Friedrich MJ. Research aims to boost pertussis control. *JAMA* 2011;306:27-9.
  31. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR et al. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2008;153:327-32.
  32. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C et al. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003;111:1042-45.
  33. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008;152:655-60.
  34. Gall SA. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant, postpartum women, and infants. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:498-509.
  35. Sharma SK, Pichichero ME. Functional deficits of pertussis-specific CD4+ T cells in infants compared to adults following DTaP vaccination. *Clin Exp Immunol* 2012;169:281-91.
  36. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:293-99.
  37. Castagnini LA, Healy CM, Rench MA et al. Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection. *Clin Infect Dis* 2012;54:78-84.
  38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (TDaP) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months. *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1424-26.
  39. Coudeville L, Van Rie A, Getsios D et al. Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS ONE* 2009;4:e6284.
  40. Westra T, de Vries R, Tamminga J et al. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther* 2010;32:1479-91.
  41. Healy CM, Baker CJ. Infant Pertussis: What to Do Next? *Clin Infect Dis* 2012;54:328-30.
  42. Skowronski DM, Janjua NZ, Tsafack ES et al. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis* 2012;54:318-27.
  43. California Department of Public Health. Pertussis Report, April 24, 2012. <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/PertussisReport2012-04-24.pdf> (visto il: 5 dicembre 2012).
  44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state vaccination coverage among adolescents aged 13 through 17 years - United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:671-77.
  45. Brabin L, Greenberg DP, Hessel L et al. Current issues in adolescent immunization. *Vaccine* 2008;26:4120-34.
  46. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of pertussis among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (DTaP) vaccine. *Pediatrics* 2006;117:965-78.
  47. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of TDaP among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-37.
  48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (TDaP) vaccine in adults aged 65 years and older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:468-70.
  49. Ward JI, Cherry JD, Chang S et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.
  50. Goins WP, Schaffner W, Edwards KM, Talbot TR. Healthcare workers' knowledge and attitudes about pertussis and pertussis vaccination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1284-89.



# L'esame ecografico quale metodica di prima scelta nella diagnosi e nello screening della displasia evolutiva dell'anca: studio osservazionale

Rinaldi FO°, Ferrara A, Merola G\*, Ranucci G°, Liguori R

U.O.C. di Pediatria P.O. Marcianise; ASL Caserta

° Facoltà di Medicina e Chirurgia; Seconda Università di Napoli

\* Facoltà di Medicina e Chirurgia; Federico II di Napoli

## Parole chiave

sviluppo dell'anca, displasia dell'anca, diagnosi ultrasonica

## Key words

hip development, dysplasia of the hip, ultrasonic diagnosis

## Riassunto

La displasia evolutiva dell'anca (DDH) è la più importante deformità congenita per quanto riguarda incidenza, conseguenze funzionali ed estetiche e difficoltà di trattamento. Sono considerati fattori di rischio la prematurità, il sesso femminile, l'anamnesi familiare positiva, la presentazione podalica e l'oligoidramnios. Le manifestazioni cliniche della DDH dipendono dall'età del bambino: i neonati presentano instabilità e limitazione dell'abduzione dell'anca in esame, i bambini più grandi e gli adolescenti zoppia, dolori articolari e/o osteoartrosi. Lo screening ecografico è la metodica più utilizzata nell'identificazione della DDH, in considerazione della possibilità di effettuare una diagnosi prima della comparsa dei sintomi clinici. L'intervento terapeutico appropriato precoce può avere un effetto positivo sull'evoluzione della patologia. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'attendibilità dei risultati ottenuti dal nostro servizio mediante il confronto con i principali report nazionali e internazionali.

## Abstract

Developmental Dysplasia of the Hip (DDH) is the most important congenital deformity with regard to its incidence, functional and aesthetical consequences and treatment difficulties. Risk factors include: born status, female sex, positive family history, breech presentation and oligohydramnios. Clinical presentations of DDH depend on the age of the child: newborns present with hip instability, infants have limited hip abduction on examination, and older children and adolescents present with limping, joint pain, and/or osteoarthritis. Ultrasound screening is frequently used to identify DDH in view of the brevity of the preclinical period during which diagnosis is possible. Appropriate therapeutic intervention during this period can positively affect the evolution of the disorder. The aim of our study is to compare the reliability of the results obtained by our service unit with the main national and international reports.

## Introduzione

La displasia evolutiva dell'anca (*Developmental Dysplasia of the Hip*, DDH) è un termine omnicomprensivo che include una varietà di dismorfismi della cavità cotiloidea, dell'estremo cefalico del femore e dell'apparato capsulo-legamentoso che possono portare alla perdita subtotale o totale dei rapporti articolari.<sup>1</sup> Rappresenta la malformazione congenita dello scheletro più frequente, nonché la più importante, per le notevoli difficoltà terapeutiche e la severità dei danni funzionali ed estetici che può determinare. La maggior parte degli studi riportano un'incidenza da 1 a 34 casi per 1.000 nati vivi e le differenze potrebbero essere dovute ai diversi metodi diagnostici, nonché ai differenti tempi di effettuazione della diagnosi.<sup>2</sup> In Italia è stata descritta con un'incidenza che si aggira intorno al 2-3% della popolazione. La DDH è un'affezione che colpisce con netta prevalenza il sesso femminile (rapporto F/M = 6/1), nel 65% dei casi la displasia interessa il lato sinistro, nel 15% il destro e nel restante 20% dei casi è bilaterale.<sup>3</sup> Vengono considerati alcuni fattori di rischio e/o predisponenti<sup>4</sup> e l'associazione con altre malformazioni (Tabelle 1 e 2). Nel presidio ospedaliero di Marcianise (Azienda Sanitaria Locale

Caserta) esiste da diversi anni un servizio di diagnostica ecografica per lo screening della DDH facente capo all'UOC di Pediatria. Abbiamo voluto valutare l'attendibilità dei risultati ottenuti in tale servizio mediante il confronto con i principali report nazionali e internazionali.

## Materiali e metodi

Presso l'UOC di Pediatria del PO di Marcianise (ASL Caserta - Regione Campania), nel periodo compreso tra aprile 2007 e dicembre 2012, sono stati sottoposti a screening ecografico per DDH 2.035 neonati (906 maschi e 1.129 femmine) reclutati tra i dimessi dal Nido o inviati da altri punti-nascita. I casi inclusi in questo studio sono rappresentativi di un campione non selezionato di neonati. Per tutti i neonati è stata compilata una scheda di rilevazione anamnestico-auxologica che ha incluso i seguenti elementi: età del paziente, sesso, peso, descrizione delle strutture esaminate (testa del femore e rima cartilaginea), tipo di displasia, misure degli angoli alfa e beta. Lo screening è stato eseguito tra l'ottava e la decima settimana di vita. L'ecografia è stata condotta con ecografo

Esaote Mylab 70 XVG dotato di sonda lineare a fuoco variabile da 12 MHz e di programma di calcolo automatico degli angoli alfa e beta (Figura 1). L'esame ecografico è stato eseguito da pediatri con esperienza in ecografia dell'anca. Tutte le immagini ultrasonografiche ottenute sono state valutate e classificate in accordo con i metodi descritti da Graf.<sup>5</sup> Sono state considerate patologiche le anche di tipo 2A, 2B, 2C, 2D, 3A, 3B, 4.

## Risultati

Come evidenziato nella Tabella 3, dei 2.035 neonati che sono stati sottoposti a screening ecografico, 344 (226 femmine e 118 maschi) avevano una o entrambe le anche classificate come tipo 2A o grado maggiore (secondo Graf). In questi, l'anca è stata riportata di tipo 2A in 268, di tipo 2B in 32, di tipo 2C in 22, di tipo 2D in 14, di tipo 3A in 6, di tipo 3B in 2; in nessun caso è stata rilevata un'anca con displasia di grado 4. In 177 neonati era interessata l'anca sinistra, in 134 l'anca destra, in 33 neonati l'interessamento era bilaterale. L'età alla diagnosi variava da 56 a 70 giorni. La diagnosi precoce è stata raggiunta nel 100% dei casi. In media, la condizione diagnosticata ha permesso di iniziare il trattamento quando il neonato aveva appena superato i 60-70 giorni di vita. Tutti i bambini con anca tipo 2A (n=268) sono stati sottoposti a follow up mediante controllo ecografico e visita ortopedica ogni 30 giorni; a costoro non è stato consigliato alcun trattamento

Figura 1. Ecografo.



terapeutico e in tutti i casi il quadro si è normalizzato entro il primo anno di vita. I 76 bambini con anca tipo 2B, 2C, 2D, 3A e 3B sono stati inviati al centro ortopedico pediatrico di riferimento (Figura 2).

## Discussione

In termini di incidenza, evoluzione e difficoltà di trattamento, la DDH rappresenta uno dei maggiori problemi ortopedici pediatrici. Negli ultimi vent'anni l'avvento della tecnica ultrasonografica ne ha radicalmente modificato la prognosi e oggi raramente è richiesto un trattamento chirurgico. Com'è noto il processo displastico, nel corso dell'ontogenesi, può arrestarsi a diversi stadi realizzando, secondo la gravità, forme di semplice incongruenza articolare, di prelussazione, di sublussazione e di lussazione vera e propria. Il carattere distintivo di un'anca displasica alla nascita è l'instabilità, ovvero l'eccessiva lassità dell'articolazione; ciò può permettere alla testa femorale di uscire e rientrare nella cavità acetabolare sotto l'azione di forze esterne. Se l'instabilità sfugge alla diagnosi e non viene trattata, con il passare dei mesi la testa femorale, sottoposta all'azione dei muscoli e poi del peso corporeo, perde gradualmente i rapporti con la sua sede naturale (il cotile) e risale verso l'alto, configurando una lussazione permanente dell'anca, un tempo detta "lussazione congenita" (Figura 3). L'uso di routine delle procedure di screening per la diagnosi di DDH è stata, ed è tuttora, oggetto di dibattito,<sup>6</sup> come anche l'età in cui lo screening

Tabella 1. Fattori di rischio nella displasia evolutiva dell'anca.

Fattori di rischio (%)	
Presentazione podalica	3,75
Sesso femminile	2,54
Prematurità	1,44
Familiarità	1,39

Tabella 2. Malformazioni frequentemente associate alla DDH.

Malformazioni associate			
Piede torto congenito	Spina bifida	Torcicollo	Trisomia 21
Agenesia dell'alluce e dita del piede	Mielomeningocele	Briglie amniotiche	Aplasia della tibia

Tabella 3. Distribuzione delle variazioni morfologiche (secondo la classificazione di Graf) nelle anche esaminate.

Tipo	Anca displasica						Anca decentrata			Totale
	1A	1B	2A	2B	2C	2D	3A	3B	4	
N	1006	685	268	32	22	14	6	2	0	2.035
%	49,43	33,66	13,17	1,57	1,08	0,69	0,30	0,10	0,00	100

Figura 2. Distribuzione dei 344 bambini con displasia dell'anca classificata come tipo 2A o maggiore (secondo Graf).

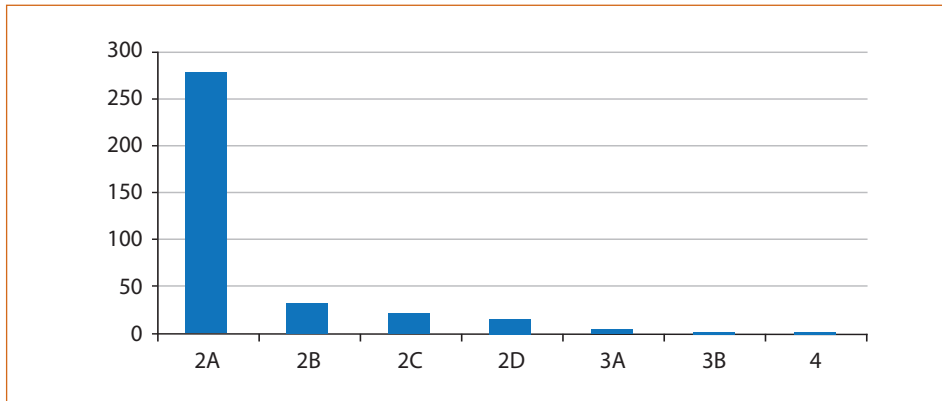


Figura 3. Radiografie comparative di un'anca adulta con adeguati rapporti articolari e di una con coxartrosi grave.



Figura 4. Manovra di Ortolani.



debba essere effettuato, l'opportunità di eseguire l'esame a tutta la popolazione o soltanto a bambini con fattori di rischio.<sup>7</sup> In ogni caso l'evoluzione di un caso di displasia in una coxartrosi o, peggio, in una lussazione dell'anca, ha rilevanti implicazioni sociali ed economiche. Il costo di un programma di screening di massa deve essere sempre analizzato, infatti, alla luce dell'impatto economico rappresentato da quei casi che comportano ospedalizzazioni ripetute e prolungate, interventi chirurgici, sequele invalidanti e programmi di riabilitazione. In questo contesto la diagnosi ecografica consente di riconoscere le tipologie delle anche più gravi, permettendo un trattamento che sarà tanto più breve e meno invasivo quanto più precocemente instaurato. In Europa tutte le analisi comparative hanno dimostrato la necessità di uno screening ultrasonografico entro il 3° mese di vita.<sup>8</sup> Negli ultimi anni la diagnosi precoce di DDH mediante ecografia ha ridotto la necessità di studi di radiologia tradizionale e diminuito significativamente l'uso della chirurgia per trattare i casi diagnosticati tardivamente. Permane, comunque, di indubbia validità integrare la valutazione ecografica con l'anamnesi e l'esame obiettivo. Questo comprende la valutazione visiva e manuale di entrambe le estremità inferiori alla ricerca di: asimmetria delle pliche cutanee, obliquità della rima vulvare, piede talo valgo, limitazione all'abduzione delle anche e le classiche manovre di Ortolani e di Barlow, in passa-

to unico screening allo scopo utilizzabile<sup>9</sup> (Figura 4). Per quanto riguarda i tempi di esecuzione, il periodo migliore per eseguire l'ecografia è dal 2° al 3° mese di vita (già nel primo mese in presenza di segni clinici sospetti o di condizioni di rischio). Consente, infatti, la visualizzazione di tutte le componenti anatomiche dell'anca; è un esame ripetibile, affidabile, riproducibile, non invasivo e permette un monitoraggio della terapia.<sup>10</sup> Tale metodica è caratterizzata da tre fasi operative. Innanzitutto è necessario il riconoscimento della sezione ecografica corretta per il riconoscimento dei tre fondamentali punti di repere: il profilo laterale dell'ileo, il margine inferiore dell'ileo e il labrum. Successivamente deve essere fatta la descrizione delle varie componenti anatomiche dell'articolazione. Infine, si deve procedere con la tipizzazione, con lo scopo di riportare a valori numerici il giudizio complessivo sull'aspetto ecografico di un'anca, per avere una visione chiara e immediata dello stato dell'articolazione. La tipizzazione si effettua tracciando 3 linee (linea di base, linea acetabolare e linea dell'asse cartilagineo) e misurando 2 angoli (angolo alfa e angolo beta), che consentono di classificare la displasia in 4 gradi.<sup>11</sup> (Tabella 4). L'esecuzione dell'ecografia prima della terza settimana non è raccomandata per l'elevato tasso di falsi positivi, giacché l'eccessiva lassità delle strutture legamentose non permette una valutazione efficace per quelle anche che andranno incontro a risoluzione spontanea;<sup>12</sup> la valutazione ecografica perde di utilità dopo i 4-6 mesi a causa dell'ossificazione della testa del femore. Nel nostro studio la valutazione è stata eseguita, per motivi organizzativi, ai limiti alti dell'intervallo di tempo utile senza influenzare in maniera significativa la qualità dei risultati. Recenti revisioni sistematiche<sup>13</sup> hanno messo in discussione la stessa validità dello screening giungendo a conclusioni controverse e sicuramente non definitive: l'alta percentuale di risoluzione spontanea delle DDH individuate all'esame clinico o con l'esame ecografico

(>80%) ha creato incertezza su quale sia l'approccio più appropriato per i neonati positivi allo screening, evidenziando all'ecografia un maggior numero di DDH rispetto al solo esame clinico e per questo comportando il rischio di spreco di risorse per follow-up, paure ingiustificate, ricorso a terapie cautelative che si configurano quale *overtreatment*. Nel nostro studio abbiamo rilevato un numero considerevole (13,17%) di anche configurate come tipo 2A e quindi considerate borderline, soggette al solo follow-up e non meritevoli di alcun trattamento. La nostra esperienza mostra che un trattamento precoce per DDH, reso possibile dallo screening tramite ecografia, può portare a una completa riabilitazione della stabilità dell'anca dopo uno o due mesi di trattamento. È noto che le anche di tipo 4 (secondo Graf) sono raramente osservate alla nascita. Questo indica che il tipo 4 è frequentemente il risultato di un processo displastico persistente più che un disordine congenito.

## Conclusioni

Nella nostra osservazione si conferma che l'ecografia è l'unica metodica capace di identificare un'anca instabile e displasica in tenera età e di consentire un tempestivo trattamento. La diagnosi precoce di instabilità dell'anca risulta fondamentale nel prevenire lo sviluppo

Tabella 4. Correlazione terminologica delle variazioni cliniche dell'anca in base all'esame diagnostico utilizzato.

Esame clinico	Esame radiologico	Esame ecografico	Classificazione di Graf
Anca normale	Anca normale	Anca normale	1A, 1B, 2A+
Anca ipermobile	Displasia semplice	Anca displasica	2A-, 2B, 2C, 2D
Anca lussabile	Sublussazione Prelussazione	Anca decentrata	3A, 3B
Anca lussata	Lussazione		4

di DDH: infatti, minore è l'età alla diagnosi, più breve risulterà la durata del trattamento, la chirurgia non sarà necessaria e, in più, tutti i neonati inizieranno a camminare alla stessa età media (12 mesi) degli altri bambini senza patologie d'anca. Parimenti ad altre esperienze similari, l'esame ecografico ci ha permesso di individuare precocemente tutte le DDH, anche nei casi di semeiologia clinica assente e di instaurare, quindi, un trattamento precoce e una guarigione efficace e rapida. I casi clinicamente positivi ed ecograficamente negativi e i casi con clinica negativa ed ecografia positiva mettono in evidenza come il test clinico e quello ecografico non siano alternativi, ma complementari, poiché identificano gruppi differenti di neonati a rischio di DDH.<sup>14</sup> Il considerevole numero di casi osservati nella nostra attività, con i relativi lusinghieri risultati ottenuti nell'identificazione dei casi più gravi, nonché la profilassi instaurata in età molto precoce per i casi più lievi, conforta l'opinione dell'assoluta congruenza nell'affidare

all'esperienza del pediatra, qualora in possesso anche delle opportune cognizioni ultrasonografiche, il compito di derivare casi clinici differenti. Nella maggior parte delle indagini diagnostiche per DDH riportate in letteratura, infatti, di rado è stato affidato a un solo specialista il contemporaneo compito di diagnosi clinica e strumentale della condizione. Più spesso il pediatra ha delegato il medico radiologo agli aspetti diagnostico-strumentali riservando a sé solo la sintesi conclusiva. Crediamo che l'opportuna integrazione, invece, di competenze cliniche e strumentali nella stessa persona, sia fondamentale nella corretta impostazione dell'iter terapeutico del paziente. Sugeriamo, pertanto, di ampliare, laddove possibile, tale modello operativo ad altre realtà. In accordo con la Letteratura più recente, riteniamo anche noi che siano necessari ulteriori studi sulla naturale evoluzione della DDH, al fine di definire con maggiore sicurezza se, quando e come sia effettivamente necessario intervenire terapeutamente.<sup>15</sup>

## Bibliografia

- Marrè Brunenghi G. Clinica e trattamento della lussazione congenita dell'anca. *Gaslini* 2005;2:38-44.
- Noordin S, Umer M, Hafeez K, Nawaz H. Developmental dysplasia of the hip. *Orthop Rev* 2010;2:e19.
- Canepa G, Stella G. Trattato di ortopedia pediatrica. Piccin Editore, 2002.
- Ortiz-Neira CL, Paolucci EO, Donnon T. A meta-analysis of common risk factors associated with the diagnosis of developmental dysplasia of the hip in newborns. *Eur J Radiol* 2012; 81:e344-51.
- Roposch A, Graf R, Wright JG. Determining the reliability of the Graf classification for hip dysplasia. *Clin Orthop Relat Res* 2006;447:119-24.
- Delaney LR, Karmazyn B. Developmental dysplasia of the hip: background and the utility of ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR* 2011;32:151-56.
- Imrie M, Scott V, Stearns P et al. Is ultrasound screening for DDH in babies born breech sufficient? *J Child Orthop* 2010;4:3-8.
- Rosendahl K, Toma P. Ultrasound in the diagnosis of developmental dysplasia of the hip in newborns. The European approach. A review of methods, accuracy and clinical validity. *Eur Radiol* 2008;17:1960-67.
- Nemeth BA, Narotam V. Developmental Dysplasia of the Hip. *Pediatrics in Review* 2012;33:553.
- Woolacott NF, Puhan MA, Steurer J et al. Ultrasonography in screening for developmental dysplasia in newborns: systematic review. *BMJ* 2005;330:1413.
- Bracken J, Ditchfield M. Ultrasonography in developmental dysplasia of the hip: what have we learned? *Pediatr Radiol* 2012; 42:1418-31.
- Karmazyn BK, Gunderman RB, Coley BD et al. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria on developmental dysplasia of the hip—child. *J Am Coll Radiol* 2009;6:551-57.
- US Preventive Services Task Force. Screening for developmental Dysplasia of the Hip: recommendation statement. *Pediatrics* 2006;117:898-902.
- Shipman SA, Helfand M, Moyer VA. Screening for developmental dysplasia of the hip: a systematic literature review for the US preventive service task force. *Pediatrics* 2006;117:557-76.
- Shorter D, Hong T, Osborn DA. Screening programmes for developmental dysplasia of the hip in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD004595.