



MATTIOLI 1885

ANNO II - NUMERO 2-3/2007 ISSN 1970-8165

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

2-3/2007



LA SIPPS PER LE FAMIGLIE ITALIANE

LA PREVENZIONE DELL'OBESITÀ

DA 0 A 6 ANNI: UNA GUIDA PER LA FAMIGLIA

LE VACCINAZIONI. PARTE SECONDA: I VACCINI RACCOMANDATI



PEDIATRIA ^{2-3/2007} PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

PAST PRESIDENT

Giuseppe Chiumello

VICE PRESIDENTI

Sergio Bernasconi

Teresa De Toni

CONSIGLIERI

Giuseppe Banderali

Giacomo Biasucci

Mirella Strambi

Giovanna Weber

SEGRETARIO

Paola Sgaramella

TESORIERE

Nico Sciolla

REVISORI DEI CONTI

Lorenzo Mariniello

Leo Venturelli

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Guido Brusoni

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Giuseppe Di Mauro

Giuseppe Chiumello

Sergio Bernasconi

Teresa De Toni

Giuseppe Banderali

Giacomo Biasucci

Mirella Strambi

Giovanna Weber

Paola Sgaramella

Nico Sciolla

Lorenzo Mariniello

Leo Venturelli

EDITORIALE

2 *G. Di Mauro*
La SIPPS per le famiglie

3 *G. Brusoni, R. Moretto, L. Venturelli*
Da 0 a 6 anni: una guida per la famiglia

APPROFONDIMENTO

IN TEMA DI PROBLEMATICHE SOCIALI

6 *S. Scaglioni, M. Braga, N. Toni, P. Granata, C. Galimberti, L. Norsa, R. De Notaris, V. Recanati, A. Re Dionigi, R. Giaccherio*
La prevenzione dell'obesità

RUBRICHE

17 *G. Cannalire, F. Brambillasca, M. Odoni, G. Barera, G. Weber*
Alcune misure per limitare la diffusione delle infezioni nosocomiali da Rotavirus

DALLA TEORIA ALLA PRATICA

22 *G.V. Zuccotti, C. Figini, D. Frasca, L. Schneider, G. Di Mauro*
La vaccinazione. Parte seconda: i vaccini raccomandati

58 *R. Portelli, G.C. Rozzoni, L. Venturelli*
Lo "Spazio consultazione 0-5" e il pediatra di famiglia

CASO CLINICO

62 *G. Tumminelli, L.G. Tumminelli, M. Tumminelli*
Iperglicemia non chetotica: descrizione di un caso clinico in periodo neonatale



MATTIOLI 1885

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

edit@mattioli1885.com
www.mattioli1885.com

EDITING STAFF

Valeria Ceci
Natalie Cerioli
Cecilia Mutti
Anna Scotti

MARKETING E PUBBLICITÀ

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

LA SIPPS PER LE FAMIGLIE ITALIANE

G. Di Mauro

Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Circa un anno fa il direttivo della SIPPS, nel promuovere il suo programma politico scientifico, decise di colmare un vuoto nell'ambito delle iniziative per la prevenzione e l'educazione alla salute: scrivere un manuale che fosse rivolto ai genitori per accompagnarli nella meravigliosa e difficile "arte" di far crescere sani e felici i propri figli. È nato così "Da 0 a 6 anni: una guida per la famiglia".

Di libri sull'infanzia ne sono stati scritti tanti, ma in questo caso è la prima volta che un testo viene prodotto su iniziativa e all'interno di una società scientifica pediatrica, col consenso e la collaborazione della SIP e della FIMP.

Da subito il Ministero della Salute ha voluto concederci il suo alto patrocinio e il Ministro Livia Turco ha personalmente aderito al progetto scrivendo la presentazione della Guida. In tale presentazione il Ministro sottolinea come "la Guida vada incontro a diversi punti del suo programma politico sanitario, riguardante la tutela dei diritti della partoriente, la promozione del parto fisiologico, la salvaguardia della salute del neonato e del bambino".

Il Ministro prosegue spiegando: "sono convinta che la promozione della salute materno infantile sia un obiettivo prioritario da perseguire a livello nazionale per i riflessi positivi che

produce sulla qualità della vita delle donne e dei loro bambini e, di conseguenza, sulla salute della popolazione complessiva".

Il manuale è stato scritto da tre pediatri di famiglia di lunga esperienza, Guido Brusoni, Rosanna Moretto e Leo Venturelli.

Un ringraziamento particolare va al Prof. Francesco Tancredi, che ha immediatamente creduto nell'iniziativa e l'ha supportata con entusiasmo.

La Guida, a partire da giugno, potrà essere distribuita alle famiglie italiane dai pediatri di famiglia che, per la prima volta, avranno l'opportunità di utilizzare nel proprio ambulatorio uno strumento organico e completo per fare prevenzione ed educazione alla salute in modo uniforme su tutto il territorio nazionale. Le famiglie in questo modo riceveranno messaggi univoci, supportati dalle più recenti e migliori evidenze scientifiche.

Ne saranno distribuite 500.000 copie l'anno.

La realizzazione della Guida è stata resa possibile grazie al contributo educativo incondizionato di Plasmom.

DA 0 A 6 ANNI: UNA GUIDA PER LA FAMIGLIA

G. Brusoni, R. Moretto, L. Venturelli

Siamo felici di vedere uscire questa guida, scritta nell'intento di fornire ai genitori un supporto di facile consultazione, utile a rispondere in modo chiaro, sintetico e scientifico ai mille interrogativi che la cura di un piccolo pone ogni giorno ad una mamma e un papà non sempre preparati ad affrontarli.

La guida è composta da 7 capitoli che attengono ad argomenti di grande interesse per la famiglia al-

l'arrivo di un nuovo bambino: il ritorno a casa, l'alimentazione, la crescita, il comportamento, la salute, la sicurezza, la legge, la tutela della famiglia. Ogni capitolo è suddiviso in una sezione descrittiva ed una pratica, con tante istruzioni e consigli utili che vanno dall'allattamento al seno e artificiale, ai primi alimenti necessari all'integrazione alimentare, dai giochi utili per la crescita alle regole di convivenza, dai disturbi più frequenti alle vaccinazioni racco-

mandate. Uno strumento di formazione e di educazione prezioso e completo, scritto in modo semplice e divulgativo, facile da consultare e da capire e personalizzabile, data la possibilità di inserire i dati e le preferenze del proprio bambino.

La guida in primis ha bisogno, lo speriamo con tutto il cuore, della condivisione del pediatra che per primo la legge. Solo così potrà essere poi da lui consigliata ai genitori, per condividerne insieme lo spirito e il contenuto.





XIX Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



Gestire i cambiamenti per prevenire

Con il patrocinio del Ministero della Salute



26 - 28 Ottobre 2007

Hotel Atlantic - Torino

CONSIGLIO DIRETTIVO SIPPS

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Sergio Bernasconi, Teresa De Toni

SEGRETARIO

Paola Sgaramella

REVISORI DEI CONTI

Lorenzo Mariniello, Leonello Venturelli

CONSIGLIERI

Giuseppe Banderali, Giacomo Biasucci, Mirella Strambi, Giovanna Weber

COMITATO ORGANIZZATORE

PRESIDENTI

Gianni Bona, Giuseppe Di Mauro

COMPONENTI

Ettore Amosso, Livio Barberis, Giorgio Cappitelli, Domenico Careddu, Fabrizio Comaita, Giorgio Comazzi, Claudio Fabris, Massimo Landi, Enrico Madon, Gabriella Marostica, Giancarlo Mussa, Paola Pecco, Giovanni Battista Pistone, Francesco Savino, Nico Sciolla, Leandra Silvestro, Daniele Tarò, Pier Angelo Tovo, Renato Turra, Andrea Valpreda

Discuteremo di:

- Il bambino con disturbi respiratori: dalla flogosi all'infezione
- Attività formative della SIPPS
- I figli della fecondazione assistita
- Torino: da 50 anni terra di immigrazione e integrazione
- Utilità e limiti degli screening nel primo anno di vita
- Il bambino ed il suo pediatra nella famiglia che cambia
- Alimentazione e immunità
- Uso corretto dei farmaci
- Endocrinologia e adolescentologia
- Vaccini e vaccinazioni
- Broncopneumologia e allergologia
- La fitoterapia in pediatria
- L'infertilità maschile e femminile
- Dermocosmetologia e pediatria



Informazioni generali

SEDE DEL CONGRESSO

Via Lanzo, 163
10071 Borgaro Torinese (TO)
Tel. 011 4500055

PERIODO

26 - 28 Ottobre 2007

QUOTE DI ISCRIZIONE

Soci SIPPS: euro 300,00 (+ IVA 20%)
Non Soci SIPPS: euro 400,00 (+ IVA 20%)

L'ISCRIZIONE DÀ DIRITTO A:

- Partecipazione ai lavori
- Kit congressuale
- Angolo caffè
- Attestato di partecipazione
- Attestato E.C.M.*
- 1 Colazione di lavoro
- Cena di benvenuto

Specializzandi: Gratuita

L'ISCRIZIONE DÀ DIRITTO A:

- Partecipazione ai lavori
- Kit congressuale • Angolo caffè
- Attestato di partecipazione
- Attestato E.C.M.*

* Sarà inviato, agli aventi diritto, dopo la correzione della scheda di autovalutazione

Il Congresso seguirà le procedure per ottenere l'attribuzione, presso il Ministero della Salute, dei crediti di "Educazione Continua in Medicina" (E.C.M.)

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Consiglio Direttivo SIPPS

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



iDea congress

Via della Farnesina, 224 - 00194 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

La prevenzione dell'obesità

S. Scaglioni, M. Braga, N. Toni, P. Granata, C. Galimberti, L. Norsa, R. De Notaris, V. Recanati, A. Re Dionigi, R. Giaccherio

Clinica Pediatrica, Ospedale S. Paolo, Università di Milano

L'obesità essenziale è una condizione clinica caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo in grado di indurre un aumento del rischio di sviluppare malattie cronic-degenerative (malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia e sindrome metabolica).

Già agli inizi degli anni '90 l'obesità veniva considerata una malattia cronica, uno dei più importanti problemi medici e di salute pubblica dei nostri tempi. Anche se più diffusa nei Paesi industrializzati, è tuttavia in continuo aumento anche nei Paesi cosiddetti "in via di sviluppo".

L'eccesso di peso si verifica in presenza di un bilancio calorico positivo determinato o da un eccessivo intake calorico o da una ridotta spesa energetica quotidiana (vita sedentaria) o dall'associazione di queste due condizioni. Spesa energetica quotidiana e dieta, oltre ad età e sesso, sono in grado di condizionare la composizione corporea.

Il corpo umano si può considerare costituito da due compartimenti di densità relativamente costante: la massa lipidica totale (FAT), misurabile

in kg, che costituisce il 15-18% del peso corporeo totale nei maschi e il 25-28% nelle femmine e la massa magra (FFM) che è la principale determinante del metabolismo basale e quindi della spesa energetica, mentre il tessuto adiposo vive a bassissimo costo. La massa magra che ha densità pari a 1,1 g/ml, è costituita da muscoli e scheletro e contiene mediamente: proteine 19,5%, acqua 72,4%, minerali 8,0%, glicogeno 0,1%.

La spesa energetica quotidiana è costituita da 3 componenti: metabolismo basale (MB), termogenesi ed attività fisica.

Il metabolismo basale che rappresenta la quota maggiore della spesa energetica quotidiana (73-75% della spesa energetica totale) è influenzato da età, sesso e massa magra.

La stima dell'eccesso ponderale viene effettuata mediante il Body Mass Index o Indice di Massa Corporea (BMI o IMC) calcolato dividendo il peso corporeo per il quadrato della statura espressa in metri: $BMI = \text{peso (kg)} / \text{altezza (m)}^2$. A differenza dell'adulto, per il bambino i valori

soglia tra normalità, sovrappeso ed obesità variano in base all'età.

Nel 2006 un gruppo di esperti di Società Italiana e di Pediatria (SIP), Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), Società Italiana di Nutrizione Pediatrica (SINUPE), Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA), Società Italiana di Medicina Preventiva e Sociale (SIPPS), Associazione Culturale Pediatri (ACP), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) hanno elaborato un Consensus su Prevenzione, Diagnosi e Terapia dell'Obesità essenziale del bambino e dell'adolescente rivolta a tutti i pediatri ed ai medici che si occupano di adolescenti (1).

Per diagnosticare l'eccesso di peso la Consensus suggerisce di utilizzare:

- fino a 24 mesi di età: rapporto peso/lunghezza: valori superiori all'85° centile definiscono il sovrappeso; valori superiori al 95° centile definiscono l'obesità (2).
- dopo l'età di 24 mesi:
 - BMI valore di cut-off per il sovrappeso: percentile di BMI coincidente con il BMI di 25 all'età di 18 anni (3);
 - BMI valore di cut-off per l'obesità: percentile coincidente con il BMI di 30 all'età di 18 anni;
- per meglio definire il sovrappeso si raccomanda la rilevazione di metodiche aggiuntive:



SPESA ENERGETICA QUOTIDIANA E DIETA, OLTRE AD ETÀ E SESSO, SONO IN GRADO DI CONDIZIONARE LA COMPOSIZIONE CORPOREA.

Tabella 1 - Complicanze legate all'obesità

Endocrino-metaboliche	<ul style="list-style-type: none"> • Insulino-resistenza, iperinsulinemia, iperglicemia, ridotta tolleranza glucidica • Ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, ipoalfalipoproteinemia (↑VLDL, ↑LDL, ↓HDL) • Diabete mellito tipo 2 • Sindrome dell'ovaio policistico • Iperuricemia, gotta • Aumentata produzione di cortisolo con livelli normali di cortisolo ematico e di cortisolo libero urinario, con risposta normale al test di soppressione con desametasone • Menarca precoce, irregolarità mestruali, irsutismo • Diminuzione della gonadotropina corionica e aumento degli androgeni totali e/o della loro frazione libera • Diminuzione dell'ormone della crescita basale e dopo stimolazione
Cardiovascolari	<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione arteriosa • Vene varicose • Eventi cerebrovascolari (pseudotumor cerebri) • Coronaropatia • Scompenso cardiaco congestizio
Polmonari	<ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da ipoventilazione (es. sindrome di Pickwick) • Sindrome dell'apnea ostruttiva durante il sonno • Infezioni respiratorie croniche
Gastro-intestinali	<ul style="list-style-type: none"> • Colelitiasi (calcoli di colesterolo) • Steatosi epatica
Muscolo-scheletriche	<ul style="list-style-type: none"> • Artrosi • Problemi ortopedici cronici • Ridotta deambulazione • Malattia di Blount • Lussazione dell'anca • Epifisiolisi della testa del femore
Renali	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome nefrosica (biopsia normale o aspecifica)
Oncologiche	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma dell'endometrio, della mammella (in donne in post-menopausa), della prostata, del colon
Dermatologiche	<ul style="list-style-type: none"> • Acanthosis nigricans • Infezioni cutanee croniche • Strie cutanee • Intertrigine • Foruncolosi
Psicosociali	<ul style="list-style-type: none"> • Depressione, perdita dell'autostima • Ridotta capacità lavorativa

- plica tricpitale: valore di cut off: 95° centile per l'obesità (4);
- circonferenza minima della vita: valore di cut-off: 90° centile (5).

La prevalenza e tracking del sovrappeso

Non esistono in Italia rilevazioni su scala nazionale della prevalenza di sovrappeso ed obesità in età scolare ed adolescenziale. Dagli studi pubblicati che coinvolgono realtà limitate si rileva che la prevalenza del so-

vrapeso è più elevata nelle regioni meridionali (16% a Napoli) rispetto alle regioni del nord d'Italia (6,9% a Lodi) e nei maschi rispetto alle femmine (6). Tale dato è confermato anche nella fascia di età tra 2 e 6 anni da un recente studio che rileva una prevalenza di sovrappeso del 16,6% (maschi 13,9%, femmine 19,6%), più elevato al sud (Messina) (maschi 17,8%, femmine 22,4%) rispetto al nord (Verona) (maschi 11,3%, femmine 17,9%). La prevalenza dell'obesità in età prescolare è risultata dell'8% (maschi 8,3%, femmine

7,7%), più elevata al sud (maschi 12,3%, femmine 10,7%), rispetto al nord (maschi 5,7%, femmine 5,8%) (7).

I dati pubblicati dall'International Obesity Task Force (IOTF) riguardanti alcuni Paesi Europei e, per quanto riguarda l'Italia sempre relativi ad una realtà circoscritta, evidenziano una più elevata prevalenza di sovrappeso ed obesità in età scolare in Italia [36% (sovrappeso + obesità) e 13,6% obesità] ed una maggiore prevalenza nei Paesi del Mediterraneo rispetto ai Paesi del Nord Europa (8, 9).



IL CALCOLO DEL BMI DEI GENITORI, LA RILEVAZIONE DELLE ABITUDINI ALIMENTARI ED IL MONITORAGGIO DEL BMI DEL BAMBINO CONSENTIRANNO DI INDIVIDUARE TEMPESTIVAMENTE I SOGGETTI AD ELEVATO RISCHIO DI SVILUPPO DI OBESITÀ

Per un bambino il rischio relativo di diventare un adulto obeso aumenta con l'età, infatti si è visto che dal 26% al 41% dei bambini che sono obesi in età prescolare sono obesi in età adulta, come chi è obeso in età scolare ha un rischio di esserlo anche in età adulta dal 42% al 63% e la percentuale sale fino al 70% per gli adolescenti obesi. Il rischio di obesità in età adulta è direttamente proporzionale alla gravità dell'eccesso ponderale ed è da 2 a 6,5 volte più alto rispetto ai bambini non obesi. La presenza di uno od entrambi i genitori obesi rappresenta un altro importante fattore che aumenta il rischio di sviluppo di obesità.

Fasi critiche dell'obesità

L'obesità è una malattia multifattoriale: sulla predisposizione genetica vanno ad agire fattori ambientali e nutrizionali che riescono ad influenzare lo sviluppo di sovrappeso. Sono state individuate 3 fasi di rischio di sviluppo di obesità (fase prenatale, adiposity rebound ed adolescenza) durante le quali un'alimentazione scorretta può favorire lo sviluppo di obesità ed una fase protettiva nei primi mesi di vita durante la quale l'allattamento materno è in grado di ridurre il rischio di sviluppo di sovrappeso (10, 11). È quindi possibile per ogni fascia di età fornire specifiche raccomandazioni per ridurre il rischio di sviluppo di sovrappeso.

La prima è la fase prenatale: da uno storico studio sui figli di donne che hanno subito la grave carestia in Olanda durante la II guerra mondiale si è potuto stabilire che il feto esposto a malnutrizione nel I e II trimestre della gravidanza ha elevato rischio di sviluppare obesità, questo perché la malnutrizione induce nel feto delle risposte metaboliche e fisiologiche che lo aiutano a sopravvivere in un ambiente ostile. Quando la quantità di cibo è più abbondante, la risposta innescata precedentemente in condizioni di malnutrizione, porta ad incapacità di controllo dell'intake calorico con conseguente sviluppo di: ipertensione arteriosa, disturbi cardiaci, intolleranza al glucosio, diabete e sindrome metabolica. Al contrario i feti sottoposti a malnutrizione nell'ultimo trimestre, quando si verifica la deposizione di tessuto adiposo, si sono dimostrati a più basso rischio di sviluppo di obesità.

In una ideale condizione, quindi, il percorso di prevenzione dovrebbe iniziare durante la gravidanza. Dopo la nascita il latte materno, alimento ideale per il lattante, deve essere promosso anche perché con le sue qualità biologiche (basso apporto di proteine, diversità di gusto, qualità dei nutrienti, migliore capacità di fornire senso di sazietà) ridurrebbe, in modo correlato alla durata, il rischio di sviluppo di obesità per un valore stimato tra il 13 ed il 20% (12).

Un adeguato peso alla nascita, l'allat-

tamento materno esclusivo nei primi 6 mesi di vita (13) e un divezzamento che complementi le carenze di proteine, ferro e zinco senza incorrere nell'eccesso di proteine (errore nutrizionale più frequente nella prima infanzia nella maggior parte dei Paesi Europei), rappresentano un buon punto di partenza (14).

Una madre informata e che sappia interpretare i bisogni di suo figlio è in grado di fornire i migliori strumenti per una corretta crescita psicofisica. Alcuni comportamenti degli adulti che sono stati associati ad un aumentato rischio di sviluppo di sovrappeso sono rappresentati dalla "madre nutrice" che risponde ad ogni richiesta di attenzione offrendo cibo, dalla madre che esercita un forte controllo sulla porzione specie delle figlie, dall'utilizzo del cibo come ricompensa e ovviamente da una vita sedentaria dominata dalla TV (15).

Il calcolo del BMI dei genitori, la rilevazione delle abitudini alimentari ed il monitoraggio del BMI del bambino consentiranno di individuare tempestivamente i soggetti ad elevato rischio di sviluppo di obesità sui quali effettuare un intervento mirato.

Il BMI in età pediatrica subisce modificazioni importanti: nel primo anno di vita vi è un rapido incremento dei valori di BMI che rispecchia la deposizione di notevole massa adiposa nei primi mesi di vita. Dopo il primo anno i valori di BMI diminuiscono per poi stabilizzarsi e riprendere ad aumentare solo dopo l'età di 5-6 anni. Il valore minimo di BMI nella popolazione generale si registra all'età di 5-6 anni ed è detto adiposity rebound. Un adiposity rebound precoce (prima dei 5 anni) è ormai riconosciuto come indicatore precoce di obesità.

Costruendo la curva del BMI di

Tabella 2 - Indicazioni nutrizionali per una corretta alimentazione

Apporto calorico giornaliero	<ul style="list-style-type: none"> • adeguato alla spesa energetica • suddiviso in 4-5 pasti giornalieri: colazione (15%), spuntino (5%), pranzo (40%), merenda (10%), cena (30%)
Grassi	<ul style="list-style-type: none"> • dai 2 anni i grassi totali devono fornire al massimo il 30% e non meno del 20% delle calorie totali • i grassi saturi devono essere < 10% delle calorie totali • i grassi poli-insaturi devono fornire più del 10% delle calorie totali • non più di 300 mg di colesterolo al giorno • gli acidi grassi trans dovrebbero essere < 1%
Proteine	<ul style="list-style-type: none"> • assunzione pari al 10-20% delle calorie totali giornaliere • rapporto 1:1 fra proteine animali e vegetali
Carboidrati	<ul style="list-style-type: none"> • assunzione pari al 60-65% delle calorie totali con quota di zuccheri ad alto indice glicemico < 10% delle calorie totali • i bambini dovrebbero consumare da 6 a 11 porzioni settimanali di prodotti contenenti cereali integrali o altri carboidrati complessi
Frutta e verdura	<ul style="list-style-type: none"> • l'assunzione di almeno 4-5 porzioni giornaliere garantisce apporto adeguato di fibre (fabbisogno: età + 5 - +10 = gr/die), minerali e vitamine
Sale	<ul style="list-style-type: none"> • limitarne il consumo • utilizzare sale iodato
Acqua	<ul style="list-style-type: none"> • l'equilibrio idrico va mantenuto bevendo essenzialmente acqua in quantità giornaliera sufficiente • limitare il consumo di bevande zuccherate
Frequenza alimenti	<ul style="list-style-type: none"> • privilegiare l'olio d'oliva extravergine come condimento • assumere: <ul style="list-style-type: none"> ogni giorno latte e yogurt pasta, farro, orzo, riso, farina a pranzo e cena 2, 3 porzioni di frutta al giorno 2 porzioni di verdura al giorno 4 volte alla settimana carne, pesce e legumi 1, 2 volte alla settimana uova e formaggi

ogni bambino sarà possibile stabilire il suo adiposity rebound (età a partire dalla quale il valore di BMI ricomincia ad aumentare) ed individuare i soggetti con adiposity rebound precoce su cui intensificare l'intervento (16).

L'adolescenza, periodo dominato da grandi modificazioni fisiche e psicologiche, rappresenta, soprattutto per le ragazze, una fase di aumentato rischio non solo di obesità ma anche di disturbi del comportamento alimentare (DCA). Il sovrappeso nell'adolescenza è, come detto, particolarmente pericoloso per l'elevato rischio di persistenza di obesità in età adulta.

Dopo alcuni anni di sovrappeso ed

obesità, nel bambino e nell'adolescenza compaiono varie complicanze a carico di organi ed apparati. Le principali patologie correlate al sovrappeso sono elencate nella tabella 1.

Il rischio legato all'obesità in età evolutiva riguarda complicanze organiche e psicologiche a breve termine e l'alta probabilità di rimanere obeso anche nell'età adulta: il 77 % di bambini con BMI > 95° centile mantiene un BMI > 30 a 35 anni.

Gli studi che hanno valutato gli effetti dell'obesità in età adolescenziale sulla morbilità e mortalità in età adulta (17) hanno evidenziato che il rischio di complicanze nell'età adulta ha maggior correlazione con la persistenza dell'eccesso ponderale

dall'infanzia nell'età adulta, piuttosto che con il BMI in senso stretto. La mortalità per patologie coronariche, accidenti cardiovascolari e cancro del colon e del retto risultava più elevata nei maschi che erano stati adolescenti obesi rispetto alle femmine e ai normopeso. Inoltre, la diminuzione del BMI in età adulta era in grado di attenuare solo marginalmente tali rischi, suggerendo che la mortalità in età adulta sia effetto dell'obesità presente in età adolescenziale.

Tenendo conto di tutti questi elementi, la Consensus vuole richiamare l'attenzione di tutti i pediatri su tale patologia, invitandoli ad un loro attivo coinvolgimento nella preven-

zione, definita “l’approccio con il miglior rapporto costo-beneficio per il controllo dell’obesità in età pediatrica e, nel futuro, dell’età adulta” .

La prevenzione

La prevenzione dell’obesità si basa su 3 differenti livelli di intervento: primario, secondario e terziario.

Il livello primario si propone di ridurre l’incidenza di obesità, ed è quindi rivolto all’intera popolazione nel tentativo di arginare l’epidemia di aumento di sovrappeso di questi ultimi anni.

La prevenzione secondaria mira, invece, a ridurre la prevalenza di obesità, ovvero la percentuale di casi già presenti nella popolazione, cercando sia di evitare il passaggio dal sovrappeso all’obesità che lo sviluppo di complicanze nei pazienti già obesi. Infine, la prevenzione terziaria ha lo scopo di ridurre le manifestazioni cliniche legate alla malattia e coincide con il trattamento dell’obesità e delle sue complicanze.

Purtroppo la terapia dell’obesità è gravata da un elevato numero di insuccessi. Assumono quindi sempre maggior importanza la messa in atto di strategie preventive per cercare di invertire il fenomeno del progressivo aumento dell’obesità in età pediatrica cui si sta assistendo in questi ultimi anni.

L’ABC della prevenzione dell’obesità si basa su:

- A. educazione nutrizionale;
- B. promozione dell’attività fisica;
- C. riduzione della sedentarietà.

A. Educazione nutrizionale

Il miglioramento delle conoscenze nutrizionali e dei meccanismi alla base dei comportamenti alimentari contribuisce a rendere sempre più



INVECE DI	FAI COSI'...	... E BRUCI
Giocare ai videogiochi	AIUTA LA MAMMA A RIORDINARE LA TUA CAMERA	80 kcal
Usare il telecomando per cambiare i canali della TV	ALZATI PER CAMBIARE I CANALI A MANO	3 kcal
Lasciare le foglie sul prato	RACCOGLI LE FOGLIE CON UN RASTRELLO	50 kcal
Farsi vestire dalla mamma	PRENDI I VESTITI E VESTITI DA SOLO	35 kcal
Leggere stando seduti	CAMMINA PER CASA MENTRE LEGGI	60 kcal (per 30 minuti)

INVECE DI	FAI COSI'...	... E BRUCI
Lasciare uscire il cane da solo dalla porta di ingresso	PASSEGGA CON IL CANE (60 minuti)	120 kcal
Prendere l'ascensore o le scale mobili	FAI LE SCALE	15 kcal (per 3 piani)
Andare a scuola in macchina	VAI A SCUOLA IN BICICLETTA	150 kcal (per 60 minuti)
Ascoltare la radio stando seduto	BALLA MENTRE ASCOLTI LA MUSICA	180 kcal (per 30 minuti)
Stare in casa a guardare la TV	ESCI ALL'APERTO E GIOCA CON GLI AMICI	190 kcal (per 60 minuti di attività)

efficace l'educazione nutrizionale che è alla base dei programmi di prevenzione dell'obesità e che in molti Paesi comincia ad essere inserita come parte integrante dei programmi curricolari scolastici.

In ogni Paese Europeo sono state formulate Linee Guida per una corretta alimentazione, comuni negli obiettivi (Tab. 2), rispettose delle diverse tradizioni alimentari specifiche di ogni Paese.

La parte comune delle Linee Guida focalizza l'attenzione sulla necessità di modificare comportamenti alimentari scorretti attraverso quattro punti fondamentali:

- 1) Riduzione dell'assunzione di bibite zuccherate e gassate: infatti è noto che un loro elevato apporto è legato ad un grado di sovrappeso ed obesità maggiore (18).
- 2) Riduzione delle porzioni favorito dall'autonomia: i bambini che possono scegliere da soli la loro porzione consumano circa il 25% in meno di calorie rispetto ai bambini cui vengono offerte porzioni standard (19).
- 3) Necessità di incentivare il consumo di cibi salutari ed in particolare di frutta e verdura: i figli di genitori che consumano frutta e verdura in quantità adeguata hanno un minore rischio di sviluppare sovrappeso e obesità (20).
- 4) Promozione della prima colazione. È un momento di fondamentale importanza per la prevenzione dell'obesità con la sua influenza positiva sulla sazietà: favorisce la corretta assunzione calorica negli altri pasti della giornata.

B. Promozione dell'attività fisica

L'aumento dell'attività fisica, intesa come aumento della quantità di movimento giornaliera, è una strategia indi-

spensabile per il trattamento dell'obesità (come prevenzione terziaria), tuttavia il suo ruolo nella prevenzione dell'obesità è ancora poco chiaro (21). Alcuni studi basati su interventi effettuati nell'ambito scolastico, volti ad aumentare l'attività fisica e a ridurre i comportamenti sedentari, hanno dimostrato dati fortemente incoraggianti.

Nonostante in letteratura esistano pochi studi controllati sull'efficacia dei programmi di prevenzione dell'obesità basati esclusivamente sulla modificazione di questo comportamento, gli interventi basati su riduzione della sedentarietà ed aumento dell'attività fisica si sono confermati ad oggi come i più validi ed efficaci (22).

Le raccomandazioni per la promozione di una vita attiva di adulti e bambini possono essere così sintetizzate:

Per gli adulti:

- 30 minuti di attività fisica giornaliera di intensità moderata, per tutti i giorni della settimana
- Per prevenire l'accumulo di peso e favorire la riduzione del sovrappeso sono necessari almeno 60-90 minuti di attività giornaliera di intensità moderata oppure meno minuti, ma di intensità fisica più vigorosa.
- Per prevenire il passaggio da sovrappeso a obesità occorrono circa 45-60 minuti di attività fisica giornaliera in intensità moderata.

Per i bambini occorre un tempo sicuramente maggiore

Come dimostrato da queste indicazioni, l'attività fisica non deve essere qualcosa di saltuario, ma ogni giorno adulti e bambini devono svolgere soprattutto attività fisica non organizzata e quindi nel gioco meglio se all'aria aperta ed in compagnia.

Per poter ottenere un efficace cambiamento nelle abitudini di movimento quotidiano è necessario che l'attività fisica rientri all'interno della routine quotidiana dell'intera famiglia, ci auguriamo sostenuta e favorita da una politica nazionale di supporto che preveda cambiamenti ambientali a livello delle strutture urbane, dei trasporti, delle scuole e dei posti di lavoro dei genitori (23). Proponiamo una piramide dell'attività fisica da poter impiegare nelle attività di prevenzione. Partendo dalla base, è costituita dalle attività di tipo moderato-intenso da praticare almeno 30 minuti al giorno. Il secondo livello è occupato dalle attività aerobiche che prevedono esercizio cardio-respiratorio e le attività ludico-ricreative organizzate da praticare 3-5 volte alla settimana per almeno 20-60 minuti continuativi. Al livello ancora superiore troviamo l'allenamento di forza e flessibilità e le attività fisiche leggere, piacevoli, di svago tipiche del tempo libero. All'apice, infine, le attività sedentarie a cui dedicare minor tempo possibile, cioè meno di 30 minuti consecutivi giornalieri.



I TIPI DI PREVENZIONE CHE POSSONO ESSERE REALIZZATI IN FAMIGLIA SONO MOLTEPLICI: MODIFICAZIONI NUTRIZIONALI E/O DELLO STILE DI VITA DEI GENITORI, INTERVENTI SULL'ATTIVITÀ FISICA, OPPURE INTERVENTI COMBINATI.

C. Riduzione della Sedentarietà

L'educazione alla riduzione della sedentarietà deve affiancare la promozione dell'attività fisica.

È importante, nella valutazione dell'attività svolta da ogni bambino, stabilire le ore di sedentarietà che si risolvono fondamentalmente nel tempo trascorso davanti alla TV e al computer o analogo.

È infatti dimostrato che, a parità di educazione nutrizionale, la lotta alla sedentarietà ha un effetto più positivo sulla riduzione del BMI rispetto all'incremento della sola attività fisica (24). Inoltre, un trial randomizzato ha chiaramente evidenziato che la riduzione del tempo trascorso a guardare la televisione e/o a giocare ai videogame, non associato alla promozione specifica di alcun tipo di attività fisica, è stato in grado di ridurre in maniera significativa l'aumento del BMI rispetto ad un gruppo di controllo cui non era stato proposto alcun tipo di intervento (25). Secondo un recente studio i bambini che guardano la TV per 4 o più ore al giorno hanno un BMI significativamente più elevato se paragonati con bambini che guardano la TV meno di 2 ore al giorno (26).

Gli interventi preventivi volti alla promozione dell'attività fisica e alla riduzione della sedentarietà possono essere proposti in differenti luoghi. Per ottenere maggior efficacia si suggerisce interazione ed integrazione reciproca: famiglia, scuola, pediatri e associazioni sportive devono collaborare insieme con programmi strutturati e convergenti.

Ruolo della famiglia

Il coinvolgimento della famiglia è indispensabile per effettuare interventi di prevenzione. Il ruolo centra-

le della famiglia parte dall'osservazione che esistono numerosi fattori al suo interno che aumentano il rischio per un bambino fra 5 e 7 anni di diventare obeso: l'eccesso ponderale e la sedentarietà dei genitori, il basso grado di scolarizzazione e di livello socio-economico (27).

Esiste a questo proposito una vasta ed approfondita letteratura che dimostra la maggior efficacia della prevenzione secondaria effettuata in famiglia rispetto a interventi tradizionali (sul singolo o sulla sola comunità). Per quanto riguarda, invece, la prevenzione primaria all'interno del solo nucleo familiare, senza interventi di comunità e/o sul singolo esiste un minor numero di dati.

Quello che si rileva, comunque, è che la famiglia costituisce il nucleo portante della prevenzione: bambini obesi sotto i 3 anni di età con genitori normopeso hanno un basso rischio di diventare obesi in età adulta, al contrario di bambini sia normopeso che obesi con genitori obesi che hanno un rischio doppio di diventare obesi entro i 10 anni di vita (28).

I tipi di prevenzione che possono essere realizzati in famiglia sono molteplici: modificazioni nutrizionali e/o dello stile di vita dei genitori, in-

terventi sull'attività fisica, oppure interventi combinati.

Uno studio inglese del 2003 dimostra come un intervento combinato multidisciplinare basato su: educazione nutrizionale, promozione delle corrette abitudini alimentari ed aumento dell'attività fisica effettuato su famiglie di ragazze preadolescenti abbia dato effetti positivi sulla riduzione del consumo di grassi e di bevande zuccherate, con aumento di comportamenti nutrizionali corretti all'interno delle stesse famiglie.

Per quel che riguarda gli effetti della sola educazione nutrizionale è dimostrato che miglioramenti si ottengono nella riduzione della percentuale di sovrappeso nelle sole famiglie in cui i genitori aumentano il consumo di frutta e di verdura rispetto alle famiglie in cui i genitori diminuiscono il consumo di cibi ad alto contenuto di grassi e di zuccheri (29).

Un secondo gruppo di interventi si basano sulla promozione dell'attività fisica nella famiglia, e si suddividono in 2 gruppi: interventi per l'aumento dell'attività fisica e interventi contro la sedentarietà, che significa principalmente contro le ore trascorse a guardare la televisione e a giocare ai videogame (30).



Tabella 3 - Responsabilità ed interventi dei Pediatri. Tratto da: Consensus su Prevenzione, Diagnosi e Terapia dell'Obesità essenziale del bambino e dell'adolescente (2006)

1.	Mostrare le conseguenze dei vari comportamenti ai genitori per promuovere ciò che è più vantaggioso per la salute dei loro figli, puntando sul ruolo di modello che deve essere assunto dai genitori.
2.	Incoraggiare l'allattamento al seno a richiesta più a lungo possibile, e comunque almeno per i primi sei mesi di vita.
3.	Consigliare l'inizio dello svezzamento intorno all'età di sei mesi.
4.	Consigliare un'assunzione proteica quanto più possibile in accordo a quella consigliata dai LARN (6-8% del fabbisogno calorico quotidiano dai 6 mesi ad 1 anno e successivamente il 10-12% della quota calorica con rapporto 1:1 tra proteine vegetali e animali)
5.	Consigliare una adeguata assunzione di carboidrati complessi e fibre sin dallo svezzamento (I carboidrati sono la principale fonte di energia e dopo i tre anni dovrebbero coprire il 55-60% delle calorie quotidiane, privilegiando gli zuccheri a lento assorbimento)
6.	Consigliare un'assunzione di lipidi che scenda gradualmente dal 50% dei primi sei mesi di vita al 30% all'età di tre anni.
7.	Rilevare periodicamente (almeno 1 volta all'anno) le abitudini alimentari del bambino.
8.	Consigliare di suddividere l'apporto di alimenti in 4-5 pasti al giorno evitando i digiuni.
9.	Valutare l'accrescimento staturò-ponderale del bambino con frequenza adeguata all'età ed alla velocità di accrescimento almeno una volta all'anno dopo i due anni di vita.
10.	Fornire spiegazioni esaurienti ai genitori sulle modalità fisiologiche dell'accrescimento staturò-ponderale dei bambini alle varie età.
11.	Fornire ai genitori elementi metodologici per lo sviluppo di corrette abitudini alimentari.
12.	Consigliare ai genitori di permettere ai figli un uso solo moderato della TV.
13.	Consigliare la pratica di regolare attività fisica e lo sviluppo di uno stile di vita attivo fornendo informazioni sugli effetti positivi dell'esercizio fisico sulla salute dei bambini.
14.	Spiegare ai genitori che alcune caratteristiche del bambino che sviluppa obesità quali bassa autostima, passività, depressione e sofferenza per sproporzione tra peso reale e ideale sono terreno fertile anche per lo sviluppo di disturbi del comportamento alimentare ed assunzione di sostanze stupefacenti. L'obiettivo che ci si pone è quindi quello di una "prevenzione globale" non solo nei riguardi dell'obesità.

Per la promozione del movimento, alcuni studi effettuati a partire dagli anni '90, hanno dimostrato che il livello di istruzione della madre è inversamente correlato all'inattività, che madri attive hanno bambini 2 volte più attivi rispetto a madri inattive e che padri attivi hanno bambini 3 volte più attivi rispetto a padri sedentari (31, 32).

Ruolo della scuola

Negli anni sono stati sperimentati numerosi interventi nelle scuole, con risultati discordanti, soprattutto se valutati a lungo termine. La maggior parte di questi studi ha valutato l'effetto della promozione di sane abitudini nutrizionali con programmi strutturati di educazione nutrizionale. Da questi risulta un aumento della conoscenza di corrette abi-

tudini nutrizionali, ma non sempre si sono ottenuti significativi cambiamenti nella loro applicazione concreta, quasi mai si sono ottenuti risultati favorevoli sulla salute e non è stata mai osservata riduzione del BMI, della pressione arteriosa o dei parametri metabolici, quali assetto lipidico e metabolismo glucidico.

Un interessante studio italiano è stato rivolto a ragazzi delle scuole medie dell'area di Parma. Al termine di un triennio di educazione alla salute effettuato da parte degli insegnanti precedentemente istruiti, non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella distribuzione del BMI. Tuttavia, il grande cambiamento si è dimostrato nelle conoscenze alimentari, soprattutto nel sesso femminile e si è osservata una modificazione di alcune abitudini alimentari, con un trend verso una migliore distribu-

zione dei macronutrienti dell'alimentazione.

Promettenti successi sembra possano essere ottenuti dai laboratori del gusto, rivolti a bambini tra gli 8 ed i 10 anni, in termini di consapevolezza dell'alimentazione, varietà della dieta, curiosità nei riguardi dell'alimentazione e coinvolgimento nella preparazione dei cibi. Alcuni degli obiettivi dei laboratori del gusto sono la riscoperta dei sapori, la promozione di alimenti sani e poco utilizzati nell'alimentazione quotidiana, guidata troppo spesso dalla praticità piuttosto che dalla qualità.

Esiste un ristretto gruppo di importanti lavori che ha dimostrato come anche l'educazione contro l'obesità, possa essere effettuata nella scuola con ampio successo. La caratteristica comune a questi studi è l'approccio multidisciplinare, con interventi a diversi livelli. L'esempio migliore è fornito dal

TAF, ovvero lo studio denominato "Trim and Fit" effettuato dal 1992 al 2001 a Singapore (33). Questo intervento, promosso dal Ministero della Salute, e identificato dal WHO come uno fra i più efficienti ed efficaci per migliorare lo stile di vita dei giovani (34, 35), ha coinvolto ragazzi dalle scuole elementari alle scuole superiori, in un approccio integrato comprendente educazione nutrizionale come parte del programma scolastico, controllo dei cibi e delle bevande vendute nelle scuole e nelle mense scolastiche, incentivi sull'uso dell'acqua come bevanda, premiazione delle scuole che avevano raggiunto gli obiettivi di miglioramento dello stile di vita, programmi speciali di esercizi fisici e di educazione nutrizionale riservati agli studenti sovrappeso, follow-up intensivo ad opera di medici e dietisti per i bambini obesi e infine promozione di questo stile di vita anche nelle famiglie ad opera dei bambini.

Il risultato ottenuto a Singapore, con un programma su base nazionale, è stato un incremento significativo dell'attività fisica (dal 57,8% all'80,3%) e riduzione della prevalenza di obesità (dal 14% al 10% dal 1992 al 2001). L'efficacia di studi come quello descritto meritano particolare attenzione, perché, anche se condotti con modalità di intervento diverse, dimostrano l'importanza dell'introduzione nel programma scolastico dell'educazione nutrizionale volta ad orientare i bambini a scelte alimentari corrette durante la ricreazione e nelle mense sco-

lastiche, affiancata ad interventi per l'incremento dell'attività fisica e la riduzione della sedentarietà.

Anche la distribuzione alimentare nelle scuole gioca un suo ruolo nella prevenzione dell'obesità. È necessario, infatti, che siano resi disponibili ai bambini cibi e bevande a basso contenuto calorico: mense, bar, punti di ristoro e distribuzione automatica risultano luoghi centrali di questo programma di intervento, volto alla promozione di un'alimentazione adeguata, a base di frutta, verdura e acqua (36, 37).

All'interno di programmi di educazione la ristorazione scolastica può avere un ruolo centrale, come luogo per una sana alimentazione e di educazione al gusto.

Ruolo dei Pediatri

In tutti i programmi di intervento proposti in letteratura i pediatri giocano un ruolo fondamentale. Il loro compito non è soltanto quello di intervenire nel momento in cui è già presente il sovrappeso o l'obesità, ma è quello, forse più importante, di fornire una educazione alimentare continua e di monitorare periodicamente l'accrescimento staturponderale in modo da intervenire per prevenire l'eccessivo aumento di peso.

Gli interventi che dovrebbero essere proposti dai pediatri ai loro pazienti riguardano sia la corretta educazione nutrizionale che programmi volti al-

la diminuzione della sedentarietà, con particolare riguardo alle fasi critiche: promuovendo l'allattamento esclusivo al seno nei primi 6 mesi e fornendo consigli sul corretto divezzamento. Durante il divezzamento la prosecuzione del latte materno consente inoltre di fornire al lattante una quota adeguata di proteine. Nel primo anno di vita l'assunzione esagerata di proteine rappresenta l'errore nutrizionale più diffuso non solo in Italia ma in numerosi Paesi Europei. A fronte di un apporto raccomandato di 1,87 g/kg, all'età di 12 mesi l'apporto da noi rilevato è risultato pari a 4,5 g/kg e compreso tra 3,3 e 4 in altri Paesi Europei.

Il ruolo di un eccesso di proteine nella prima infanzia sullo sviluppo di obesità, è stato ipotizzato da Roland-Cachera che aveva rilevato una significativa associazione tra elevata assunzione di proteine all'età di 2 anni sia con l'età di adiposity rebound che con lo sviluppo di obesità a 8 anni. L'ipotesi è che un precoce elevato apporto di proteine possa influenzare i livelli di IGF-1 e indurre un aumento della differenziazione dei preadipociti in adipociti determinando l'iperplasia del tessuto adiposo.

Rilevando l'anamnesi generale (comprendente statura dei genitori ed eventuale presenza di disturbi del comportamento alimentare nei familiari), l'anamnesi nutrizionale e la curva di accrescimento staturponderale del bambino il pediatra potrà individuare i soggetti ad elevato rischio di obesità (figli di genitori obesi e/o affetti da disordini del comportamento alimentare, figli di "madri nutrici", bambini che hanno assunto esagerata quota di proteine con la dieta nei primi anni di vita, bambini con early adiposity rebound) sui quali potranno essere adottate strategie preventive mirate e tempestive.



L'IPOTESI È CHE UN PRECOCE ELEVATO APPORTO DI PROTEINE POSSA INFLUENZARE I LIVELLI DI IGF-1 E INDURRE UN AUMENTO DELLA DIFFERENZIAZIONE DEI PREADIPOCITI IN ADIPOCITI DETERMINANDO L'IPERPLASIA DEL TESSUTO ADIPOSO.

Ci sembra quindi importante che il pediatra prosegua il suo impegno di prevenzione fornendo precise indicazioni nutrizionali qualitative e quantitative dal primo anno di vita fino all'adolescenza nell'obiettivo di influenzare positivamente l'alimentazione dell'intera famiglia e preveda annualmente la rilevazione dell'anamnesi nutrizionale per controllare la corretta applicazione delle indicazioni fornite. Nella tabella 3 sono elencati gli interventi preventivi suggeriti al pediatra dalla Consensus.

La gestione ambulatoriale dell'obesità incontra molteplici ostacoli, il principale dei quali è la ridotta compliance da parte dei genitori e dei bambini spesso legata alla scarsa motivazione. Per quel che riguarda le figure professionali in gioco, gli ostacoli principali riguardano la mancata o la solo parziale applicazione dei protocolli internazionali e nazionali per il trattamento e la prevenzione dell'obesità, così come la percezione da parte degli operatori sanitari della mancanza di servizi di supporto, specialmente nell'area delle strategie comportamentali e delle tecniche per la gestione familiare (38).

Ruolo dell'ambiente

Il ruolo giocato dall'ambiente sulle scelte alimentari dei bambini è molto forte, ed è andato aumentando progressivamente in questi ultimi anni, con conseguenze sulla distribuzione dei pasti nella giornata ("salto della prima colazione" ed eccessivi spuntini nel pomeriggio) e la perdita dell'alimentazione tradizionale mediterranea. Per questo motivo può essere importante un coinvolgimento dell'intera società per migliorare l'efficacia degli interventi preventivi. I programmi di intervento devono essere attuati a differenti livelli, a

partire dall'industria alimentare che dovrebbe produrre e commercializzare cibi a bassa densità calorica, con miglioramento delle qualità nutrizionali dei prodotti già in commercio evitando la promozione di alimenti attraverso l'abbinamento a gadget o piccoli regali.

Un ruolo importante nel sostegno ai programmi di prevenzione primaria è rivestito dagli interventi attuabili a livello delle autorità politico-amministrative, con la possibilità di promozione di interventi volti a classificare l'obesità come malattia, ma anche a sponsorizzare uno stile di vita più salutare, attraverso campagne di sensibilizzazione per un maggior consumo di alimenti nutrizionalmente adeguati (frutta, verdura), e dell'attività sportiva (creazione di spazi urbani adeguati ad un corretto stile di vita), e la limitazione della sponsorizzazione di fast-food sia in età pre-scolare che scolare.

Infine non vanno dimenticati i mass-media: i bambini che passano più tempo davanti alla televisione sono quelli maggiormente a rischio di diventare sovrappeso, in parte perché impiegano troppo tempo libero in attività sedentarie a discapito dell'attività fisica, ed in parte perché sono soggetti ad un "bombardamento" di informazioni nutrizionalmente scorrette in grado di condizionare le loro scelte alimentari.

Ad oggi solo Svezia e Finlandia sono dotate di legislatura che permette la trasmissione di messaggi pubblicitari ispirati a corrette abitudini alimentari (39) e che impedisca quelli legati a "cibo-spazzatura" per i bambini (40).

Conclusioni

Dato che l'obesità è una malattia multifattoriale, gli interventi preventivi devono essere attuati in mo-

do efficace e persistente su tutti i fattori causali. Nei Paesi industrializzati la maggioranza dei bambini è esposta ad un ambiente definito "tossico" per la sua capacità di favorire lo sviluppo dell'obesità, attraverso la spinta ad una alimentazione ad alta densità e ad una vita sedentaria. Data la complessità del problema, ci si rende conto che gli interventi specifici nelle famiglie, nelle scuole e nell'ambiente medico possono essere efficaci solamente se accompagnati da un approccio preventivo universale la cui responsabilità spetta di diritto-dovere all'amministrazione politica, in accordo con le Società Scientifiche.

A causa del rapido incremento dell'obesità cui si sta assistendo in questi ultimi anni, è sempre più importante la programmazione e l'applicazione di questi interventi, nella speranza che possano essere attuati a livello nazionale entro breve.

Bibliografia

1. www.scottibassani.it
2. Tabelle di riferimento: CDC 2000 da sito internet: www.cdc.gov
3. Cole TJ, Bellizzi MC. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320 (7244): 1240-3
4. Barlow SE, Dietz WH: Obesity and Treatment: Expert Committee recommendations. *Pediatrics* 1998; 102(3): E29
5. McCarthy HD, Jarrett KV. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5,0-16,9 years. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 902-7
6. Iacobellis G, Ribaldo MC. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res* 2005; 13(6): 1116-22
7. Maffei C, Consolaro A. Prevalence of overweight and obesity in 2- to 6-years-old Italian children. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 (5): 765-9
8. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (suppl 1): S14-S34
9. Jebb SA, Lambert J. Overweight and obesity in European children and adolescents.

- Eur J Pediatr 2000; 159 (supp 1): S2-S4
10. Diets WH: Periods of risk in childhood for the development of adult obesity: what we need to learn? *J Nutr* 1997; 127(9): 1884S-1886S
 11. Diets WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(5): 955-9
 12. Dietz WH. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *JAMA* 2001; 285(19): 2506-7
 13. Quigley MA. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 163(9): 870-2
 14. Rolland-Cachera MF, Deheeger M. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(8): 573-8
 15. Scaglioni S, Agostoni C. Early macronutrients intake and overweight at five years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(6): 777-81
 16. Rolland-Cachera MF, Deheeger M. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30 Suppl 4: S11-7
 17. Freedman DS, Khan LK. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001; 108(3): 712-8
 18. Ludwig DS. Relation between consumption of sugar sweetened drinks and childhood obesity: a prospective observational analysis. *Lancet* 2001; 357: 505-8
 19. Orlet Fisher J, Rolls BJ. Children's bite size and intake of an entree are greater with large portions than with age-appropriate or self-selected portions. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1164-70
 20. Epstein LH, Gordy CC. Increasing fruit and vegetable intake and decreasing fat and sugar intake in families at risk for childhood obesity. *Obes Rev* 2001; 9: 171-8
 21. Steinbeck KS. The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: a review and an opinion. *Obes Rev* 2001; 21: 117-30
 22. Campbell K, Waters E. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001871
 23. Goran MI, Reynolds KD. Role of physical activity in the prevention of obesity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: S18-S33
 24. Epstein LH, Myers MD. Treatment of pediatric obesity. *Pediatrics* 1998; 101: 554-70
 25. Robinson TN. Behavioural treatment of childhood and adolescent obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23: S52-S57
 26. Anderson HA; Woodned D. Consumption of sugar and the regulation of short-term satiety and food intake. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 843S-849S
 27. Danielzik S, Langnase K. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children. *Eur J Nutr* 2002; 41: 132-8
 28. Whitaker RC, Wright JA. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 869-73
 29. Epstein LH, Gordy CC. Increasing fruit and vegetable intake and decreasing fat and sugar intake in families at risk for childhood obesity. *Obes Rev* 2001; 9: 171-8
 30. Dennison BA, Erb TA. Television viewing and television in bedroom associated with overweight risk among low-income preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 1028-35
 31. Moore LL, Lombardi DA. Influence of parent's physical activity levels on activity levels of young children. *J Pediatr* 1991; 118: 215-9
 32. Gordon-Larsen P, McMurray RC. Determinants of adolescent physical activity and inactivity patterns. *Pediatrics* 2000; 105: e83
 33. Toh T, Vydykhan TN. School based intervention has reduced obesity in Singapore; *BMJ* 2002; 324: 427
 34. World Health Organization. School health component of WHO'mega country network for health promotion. Improving health through school: national and international strategies. WHO, Geneva, 1999
 35. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Manila, Philippines. November 2002
 36. Bell AC, Swinburn BA. What are the key food groups to target for preventing obesity and improving nutrition in school?; *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 258-63
 37. American Academy of Pediatrics Committee on School Health. Soft drinks in school. *Pediatrics* 2004; 113: 152-4
 38. Story MT, Neumark-Stzainer DR: Management of child and adolescent obesity: attitudes, barriers, skills, and training needs among health care professionals. *Pediatrics* 2002; 110: 210-4
 39. Wilson N, Quigley R. Foods ads on TV: a health hazard for children? *Aust NZJ Public Health* 1999; 23: 647-50
 40. Kaiser Family Foundation's website. www.kff.org: The role of media in childhood 2004

Alcune misure per limitare la diffusione delle infezioni nosocomiali da Rotavirus

G. Cannalire, F. Brambillasca, M. Odoni, G. Barera, G. Weber

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

Introduzione

Le infezioni nosocomiali da Rotavirus costituiscono un problema sanitario importante perché allungano la durata della degenza in Ospedale di molti bambini ricoverati per altre patologie complicandone il decorso ospedaliero.

Il Rotavirus è il maggior responsabile di gastroenterite acuta dell'infanzia: negli Stati Uniti vengono riportati 3,5 milioni di nuovi casi di diarrea acuta da Rotavirus ogni anno, in Europa si stima che ogni anno gli episodi di gastroenterite acuta nei bambini di età inferiore ai 5 anni siano 2,8 milioni con 700.000 visite ambulatoriali e 87.000 ricoveri (vedi Fig.1). In Italia si calcola che il 30-40% dei ricoveri ospedalieri per problemi gastroenterici acuti siano causati da Rotavirus (1).

Per quanto riguarda le infezioni nosocomiali, un recente studio retrospettivo ne stima un'incidenza pari all'1,9% ed una durata dell'ospedalizzazione aumentata mediamente di circa 5 giorni (2, 3).

Alle nostre latitudini l'insorgenza è prevalente durante la stagione invernale (carattere distintivo rispetto ad altre infezioni orofecali); un altro recente studio riguardante la diffusione nosocomiale del Rotavirus riporta un tasso di prevalenza del 16,8% nei bambini ricoverati nel periodo

invernale (4). Questo picco di incidenza si sovrappone con il picco stagionale virale di altre infezioni tipiche dell'infanzia quali bronchiolite ed influenza, determinando un forte carico assistenziale ospedaliero, ambulatoriale e a domicilio.

L'incidenza della gastroenterite da Rotavirus è prevalente entro i 4 anni di età ed ha una frequenza particolarmente elevata nei lattanti tra i 6 ed i 24 mesi (4). Le infezioni neonatali sono frequenti, ma spesso asintomatiche grazie alla protezione degli anticorpi e dell'allattamento materni. Nonostante ciò, è possibile che il Rotavirus provochi un'infezione neonatale, soprattutto durante il ricovero in terapia intensiva (5); tutta-

via l'infezione dopo i tre mesi di età ha maggiori possibilità di essere sintomatica (5, 6).

Le reinfezioni sono frequenti, ma la gravità della malattia diminuisce ad ogni recidiva di infezione. Per questo motivo infezioni gravi da Rotavirus sono relativamente rare nei bambini più grandi e negli adulti (12). Dopo 2 infezioni, infatti, i pazienti sviluppano una protezione immunitaria nei confronti del virus, presentano sintomi in forma meno grave e guariscono più rapidamente. Tuttavia i Rotavirus possono causare malattie nei genitori ed in coloro che si prendono cura dei bambini ammalati e devono essere presi in considerazione nella diagnosi differen-

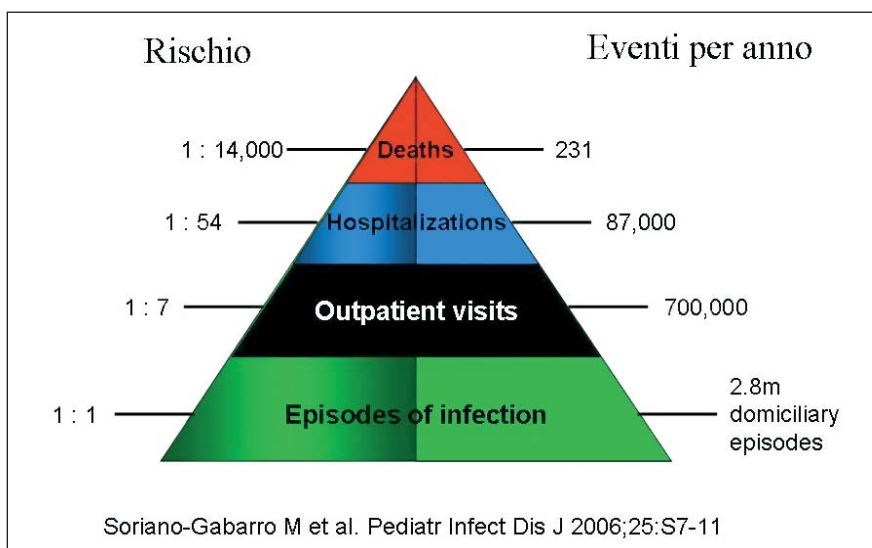


Fig. 1 - Impatto della gastroenterite da Rotavirus in Europa in bambini di età inferiore a 5 anni

ziale delle gastroenteriti degli adulti. I Rotavirus sono virus ad RNA particolarmente resistenti al calore, ai detergenti di uso comune ed a variazioni del pH tra 3 e 10. La dose minima infettante è molto bassa, soprattutto se rapportata alla concentrazione virale a livello fecale che è molto alta. Queste caratteristiche determinano un forte potere diffusivo ed infettivo in ambiente ospedaliero e limitano la possibilità di un intervento preventivo efficace.

La principale via di trasmissione del virus è quella oro-fecale, ma qualche volta la diffusione può avvenire anche per contatto o per via respiratoria. Poiché il virus è stabile nell'ambiente, la trasmissione può avvenire anche attraverso l'ingestione di cibo e acqua contaminati o a causa del contatto con superfici contaminate. La diffusione attraverso la contaminazione delle mani è probabilmente la più diffusa negli ambienti comunitari: nelle mense per esempio, il Rotavirus può essere trasmesso quando un operatore che ha contratto l'infezione maneggia, senza essersi prima lavato accuratamente le mani, alimenti che non richiedono la cottura.

La malattia ha un periodo di incubazione di circa due giorni, dopo i quali insorgono febbre, disturbi gastrici, vomito e diarrea acquosa per 3-8 giorni. Nella maggior parte dei casi, quando si sviluppa una forma blanda di diarrea, i malati guariscono senza alcun trattamento. Tuttavia, si può verificare la persistenza dell'alvo diarroico e del vomito per molti giorni ed arrivare ad una grave disidratazione,

particolarmente rischiosa nei neonati e nei lattanti. In questo caso, l'organismo perde quantità eccessive di acqua e di sali.

La diagnosi viene effettuata ricercando antigeni specifici del Rotavirus all'interno di campioni fecali prelevati dal paziente. Il ceppo coinvolto può essere caratterizzato tramite saggi immunoenzimatici e molecolari, ma si tratta in quest'ultimo caso di analisi che vengono effettuate raramente.

In media, circa 1 bambino su 54 necessita del ricovero in ospedale (Fig. 1) per la somministrazione di fluidi per via endovenosa per compensare la perdita di liquidi, ma di solito il trattamento è aspecifico e consiste nella reidratazione per os. In particolare la reidratazione per via endovenosa è necessaria per i soggetti con grave disidratazione o che non possono assumere i liquidi per via orale a causa del vomito frequente (5). È dibattuta l'efficacia clinica degli agenti probiotici in questo tipo di infezioni.

Caso clinico 1: Lattante di 11 mesi giungeva alla nostra attenzione nel mese di Gennaio 2007 per la comparsa di alvo diarroico, vomito incoercibile che impediva l'alimentazione per os, da circa 2 giorni.

La visita rilevava bambino vivace e reattivo, piretico (temperatura ascellare 37.8°C), non segni di interessamento meningei, mucose lievemente disidratate, obiettività cardiaca, toracica e addominale nella norma; orofaringe lievemente iperemico, non essudato tonsillare, condotti

uditivi e membrane timpaniche indenni. Veniva somministrato paracetamolo per os e veniva posta infusione endovenosa reidratante con soluzione elettrolitica pediatrica.

Gli esami ematochimici documentavano modesto incremento degli indici di flogosi (PCR: 20.6 mg/l), in assenza di diselettrolitemia e di ipertransaminasemia. Veniva inoltre eseguita la ricerca del Rotavirus nelle feci che risultava positiva. La coprocoltura e la ricerca dei parassiti fecali dava esito negativo

Durante il ricovero veniva proseguita infusione con elettrolitica pediatrica e si assisteva a sfebbramento già in seconda giornata. Le condizioni cliniche e la sintomatologia gastroenterica andavano progressivamente migliorando, pur persistendo alvo diarroico nei primi giorni di ricovero. Nel corso della degenza il bambino riprendeva gradualmente ad alimentarsi spontaneamente e veniva sospesa la terapia reidratante infusionale. La dimissione avveniva in quinta giornata. Gli esami ematochimici di controllo pre-dimissione risultavano nella norma.

Caso clinico 2: Lattante di 9 mesi giungeva alla nostra attenzione, sempre nel mese di Gennaio 2007, per comparsa di tosse secca, rinite ed inappetenza. Alla visita si presentava in buone condizioni generali, apiretica, orofaringe lievemente iperemico, deterso, condotti uditivi e membrane timpaniche indenni, cute e mucose ben idratate. All'auscultazione del torace si rilevava murmure vescicolare presente su tutto l'ambito e qualche rumore umido diffuso. Veniva inizialmente intrapresa terapia aerosolica con broncodilatatore e cortisonico ed umidificazione ambientale e ricoverata per le cure del caso. Veniva contemporaneamente effettuato tampone nasale per la ri-



LA PRINCIPALE VIA DI TRASMISSIONE DEL VIRUS È QUELLA ORO-FECALE, MA QUALCHE VOLTA LA DIFFUSIONE PUÒ AVVENIRE ANCHE PER CONTATTO O PER VIA RESPIRATORIA.

cerca del Virus Respiratorio Sinciziale, risultato positivo, e tampone faringeo risultato negativo.

Durante la degenza si assisteva a graduale miglioramento dell'obiettività respiratoria e delle condizioni generali. In quarta giornata di ricovero si verificava la comparsa di alcuni episodi di vomito che rendeva difficoltosa l'alimentazione per os, seguito da alvo diarroico per cui veniva iniziata infusione con soluzione elettrolitica pediatrica, somministrazione di probiotici e veniva effettuata la ricerca del Rotavirus nelle feci che dava esito positivo.

Nel corso della degenza in reparto, si assisteva ad un graduale miglioramento del quadro clinico, alla diminuzione e successivamente alla scomparsa degli episodi di vomito ed ad un graduale incremento dell'alimentazione.

La piccola paziente veniva quindi dimessa dopo 8 giorni di ricovero in buone condizioni generali, con obiettività clinica generale nei limiti di norma, non rumori umidi aggiunti né broncospasmo; alvo caratterizzato da feci semiformate. Gli esami ematochimici effettuati pre-dimissione mostravano elettroliti nella norma ed indici di flogosi negativi.

Discussione

I casi clinici presentati descrivono due casi di gastroenteriti da Rotavirus: nel primo caso è presumibile che l'infezione sia stata contratta in comunità, nel secondo caso si tratta di un'infezione nosocomiale ha allungato notevolmente il tempo della degenza in Ospedale di una piccola paziente, ricoverata per altre patologie.

Il Rotavirus, a causa delle proprie caratteristiche intrinseche è un agente infettivo altamente contagio-



IL ROTAVIRUS, A CAUSA DELLE PROPRIE CARATTERISTICHE INTRINSECHE È UN AGENTE INFETTIVO ALTAMENTE CONTAGIOSO, STABILE NELL'AMBIENTE, E PUÒ PRODURRE PICCOLI FOCOLAI EPIDEMICI.

so, stabile nell'ambiente, e può produrre piccoli focolai epidemici.

Attualmente non esistono misure efficaci per eliminarne completamente la contagiosità ma l'utilizzo di alcune norme igieniche assistenziali può aiutare a limitarne la diffusione. Recenti acquisizioni in materia igienistica, infatti, hanno evidenziato come la prevenzione di molte infezioni, tra cui l'infezione da Rotavirus, si debba fondare non tanto su misure di controllo a fronte dei casi, ma sull'adozione di norme comportamentali, ovvero di precauzioni universali da utilizzare indipendentemente dalla presenza di casi di malattia (6). Le precauzioni universali sono procedure estremamente semplici ma molto utili per evitare la diffusione dell'agente infettivo portato dal paziente agli operatori sanitari e agli altri ricoverati.

La prima di queste precauzioni riguarda l'igiene delle mani: anche se lavarsi le mani con il sapone o con altri detergenti non uccide il virus, può aiutare a limitarne la diffusione. Il lavaggio delle mani va effettuato im-

mediatamente e con accuratezza, soprattutto se si verifica un contatto accidentale con secreti, escreti e oggetti contaminati e comunque obbligatoriamente sia prima di assistere il malato sia tra una procedura assistenziale e l'altra. È necessario prevenire e curare screpolature, abrasioni e piccole ferite della cute (creme emollienti e idratanti) e mantenere le unghie corte, pulite e prive di smalto. Inoltre è corretto evitare di indossare anelli, bracciali ed altri monili durante l'assistenza al malato. Infine è opportuno il lavaggio antisettico delle mani prima di eseguire procedure invasive sul paziente e dopo la rimozione dei guanti.

I guanti devono essere indossati della misura adeguata e del tipo idoneo alla prestazione da effettuare, prima di venire a contatto con sangue, fluidi corporei, secreti, escreti, mucose, cute non intatta dei pazienti e oggetti contaminati. Devono essere sostituiti durante i contatti tra un paziente e l'altro e durante procedure effettuate sullo stesso paziente, ma in zone differenti. Devono inoltre essere immediatamente rimossi



LA PRIMA DI QUESTE PRECAUZIONI RIGUARDA L'IGIENE DELLE MANI: ANCHE SE LAVARSI LE MANI CON IL SAPONE O CON ALTRI DETERGENTI NON UCCIDE IL VIRUS, PUÒ AIUTARE A LIMITARNE LA DIFFUSIONE.

quando si rompono o si verifica una puntura o una lacerazione.

Inoltre devono essere prontamente rimossi dopo l'uso ed eliminati nei contenitori per rifiuti potenzialmente infetti. Dopo la rimozione dei guanti, le mani devono essere sempre lavate.

Camici ed indumenti protettivi devono essere indossati per proteggere la cute e prevenire l'imbrattamento degli abiti. Se si prevedono grosse contaminazioni, devono essere indossati camici idrorepellenti. Devono essere rimossi prima di lasciare la stanza. Devono essere monouso e smaltiti nel contenitore per rifiuti potenzialmente infetti. Dopo aver tolto il camice e/o gli indumenti protettivi si devono lavare le mani (7).

Tutte le attrezzature impiegate per l'assistenza al paziente che risultano essere contaminate (escreti, sangue, liquidi corporei...) devono essere manipolate con attenzione in modo da prevenire l'esposizione di cute, mucose ed indumenti. I materiali sanitari sporchi devono essere decontaminati negli appositi contenitori e sanificati in un lavello adibito a tale scopo: deve essere sempre fatta una corretta diluizione dei detergenti e dei disinfettanti e devono essere sempre rispettati i tempi d'azione.

I campioni biologici (es, sangue, urine, feci...) devono essere prelevati in provette e contenitori a chiusura ermetica e non devono essere imbrattati di liquido biologico. Devono essere manipolati utilizzando i dispo-

sitivi di protezione (visiere, guanti, camici...). Vanno trasportati negli appositi contenitori a chiusura ermetica; questi ultimi dopo l'uso devono essere decontaminati, sanificati, disinfettati e/o sterilizzati.

La sanificazione ambientale deve essere svolta quotidianamente e correttamente. La decontaminazione ambientale deve essere fatta in presenza di superfici contaminate da schizzi di sangue e materiale organico. La sanificazione e la disinfezione vanno sempre eseguite alla dimissione e/o al trasferimento. Deve essere sempre fatta una corretta diluizione dei detergenti e dei disinfettanti e devono essere sempre rispettati i tempi d'azione dei disinfettanti.

Collocazione del paziente: il paziente affetto da malattia infettiva quale la gastroenterite da Rotavirus, deve essere collocato in una camera singola con servizi igienici, anticamera e con porte a chiusura a tenuta. Il paziente deve rimanere nella sua stanza e la porta deve rimanere sempre chiusa. Vanno limitate le visite (8). Inoltre è opportuno che, quando possibile, si effettui la dimissione del paziente affetto precocemente per ridurre al minimo il rischio di diffusione all'interno dell'ospedale della malattia.

Protezione respiratoria: tutte le persone che entrano nella camera del paziente devono indossare maschere dotate di respiratore (9).

Trasporto del paziente: il paziente deve lasciare la stanza solo per scopi essenziali. Se il paziente deve lasciare la stanza, anche per breve tempo,

deve indossare una mascherina chirurgica.

Infine il paziente e i genitori, possibili veicoli di infezione, devono essere istruiti sulle norme igieniche da osservare per prevenire la diffusione di microrganismi ad altri degenti o all'ambiente.

In conclusione, per prevenire la diffusione delle malattie infettive in generale, e dell'infezione da Rotavirus in particolare, è fondamentale mantenere buone condizioni igieniche e la corretta attuazione di queste misure precauzionali standard.

Tuttavia, data la sovrapposibilità dei dati di incidenza tra paesi industrializzati ed in via di sviluppo, si deduce che i miglioramenti delle condizioni igieniche e sanitarie non sono sufficienti, da soli, a ridurre l'incidenza di questa malattia (10).

La vera misura preventiva risulterebbe il vaccino. Allo stato attuale sono in corso molte ricerche finalizzate a preparare vaccini preventivi per i Rotavirus. Nel 1998 è stato reso commerciabile negli Stati Uniti un vaccino orale per i neonati, molto efficace nella prevenzione del virus. Il vaccino però è stato ritirato quasi subito per l'insorgenza di alcune complicanze a livello intestinale. Nel 2000, l'Oms ha lanciato un programma di ricerca per lo sviluppo di nuovi vaccini per riuscire a ridurre il carico della malattia soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Nel 2006 è stata autorizzata la messa in commercio sia negli Stati Uniti che in Europa di un nuovo vaccino orale (11, 12). Attualmente in Italia è disponibile un vaccino contenente un ceppo umano di Rotavirus vivo ed attenuato. Questo vaccino è stato studiato su un ampio campione di pazienti provenienti dall'America Latina e dalla Finlandia. Si è dimostrato che il vaccino è altamente



PER PREVENIRE LA DIFFUSIONE DELLE MALATTIE INFETTIVE IN GENERALE, E DELL'INFEZIONE DA ROTAVIRUS IN PARTICOLARE, È FONDAMENTALE MANTENERE BUONE CONDIZIONI IGIENICHE E LA CORRETTA ATTUAZIONE DI QUESTE MISURE PRECAUZIONALI STANDARD

protettivo perché si è notata una diminuzione dell'85% della frequenza attesa di gastroenteriti da Rotavirus in assenza di prevenzione. Tale dato è stato confermato da uno studio su bambini europei. Inoltre il vaccino è risultato sicuro: non sono stati osservati episodi di invaginazione intestinale né altri eventi avversi severi oltre la frequenza attesa (13).

Il vaccino si somministra per via orale in due dosi a distanza di quattro settimane una dall'altra, a partire dalla sesta settimana di vita e comunque entro i sei mesi di vita (14). Si auspica che tale vaccino ed adeguate strategie vaccinali permettano in futuro di prevenire efficacemente questa infezione.

Bibliografia

1. Widdowson MA et al. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005 Jan;21(1): 26-31
2. Biermann KP et al. Incidence of nosocomial Rotavirus infections in a period hospital over a 3-years period. *Miner. Ped* 2006 Oct; 58: 477-82
3. Lepage MD. Rotavirus infection in Europe. *Pediatr Infect Dis J*, Volume 25(1) Suppl. Jan 2006. S5-S6
4. Gianino P et al. Incidence of nosocomial Rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non breast fed infants. *J Hosp Infect* 2002; Jan; 50: 13-17
5. Gleizes O et al. Nosocomial Rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan; 25: S12-21
6. Umesh D et al. Rotavirus. *Emerg Infect Dis.* 1998 Oct-Dec; 4(4): 561-70
7. Hospital Infections Control Practices Advisory Committee (HICPAC) (reperibili in internet sul sito web: www.cdc.gov/ncidod/hip/Guide/guide.htm)
8. Programma nazionale linee guida (reperibile in internet al sito web: <http://www.pnlg.it>)
9. Cepeda JA et al. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet* 2005 Feb; 365: 295-304
10. Beck M et al. Wearing masks in a pediatric hospital: developing practical guidelines. *Can J Public Health* 2004 Sep; 95: 256-7
11. Kaoutar B et al. Nosocomial infections and Hospitality: a multicentre epidemiology study. *J Hosp Infect* 2004; 58: 268-75
12. Franco MA et al. Immunità and correlates of protections for rotavirus vaccine. *Vaccine* 2006; 24: 2718-31
13. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* Jan, 2006; 354: 23-33
14. Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* Jan 5, 2006; 354: 11-22

Le vaccinazioni

Parte seconda: i vaccini raccomandati

G.V. Zuccotti, C. Figini, D. Frasca, L. Schneider, G. Di Mauro¹

Clinica Pediatrica, Università di Milano – AO Luigi Sacco

¹Presidente SIPPS

Morbillo-parotite-rosolia

Morbillo

Il morbillo è una malattia causata da un virus altamente contagioso che può da solo essere responsabile di elevata mortalità in età pediatrica a causa delle sue temibili complicanze. Queste ultime sono più frequenti nei bambini <5 anni di età e includono cecità, encefalite (1/1000 casi), severa diarrea (con elevato rischio di disidratazione) otite media acuta (5-15% dei casi) e polmonite severa (5-10% dei casi), che è la più comune causa di morte associata al morbillo (Fig. 1) (1).

I decessi legati all'insorgenza di complicanze severe si registrano nel 98% dei casi nei paesi in via di sviluppo a bassa copertura vaccinale, dove è comune il riscontro in età pediatrica di malnutrizione, insufficiente apporto di vitamina A e compromissione del sistema immunita-

rio da virus HIV o da altre patologie. Nel 2001 le stime dell'OMS riportano un'incidenza di casi nei paesi in via di sviluppo pari a circa 30 milioni con una mortalità pari a 745.000 bambini di età inferiore a 15 anni (4).

Nonostante la disponibilità del vaccino contro il morbillo da ormai più di 40 anni, nel 2004 l'OMS ha registrato nella regione europea ancora 29.000 casi di morbillo associati a 4850 decessi (2); nel 2001, in paesi con copertura vaccinale <85% come il Giappone, veniva stimata un'incidenza di circa 100.000 casi/anno con 20-50 decessi (3).

Negli Stati Uniti, in epoca prevaccinale, veniva registrata un'incidenza di 3-4 milioni di casi di morbillo ogni anno, associato ad elevata mortalità (4). L'introduzione nel 1963 del programma di immunizzazione nei confronti del morbillo e nel 1971 del vaccino combinato morbillo-parotite-rosolia (MPR), ha portato in pochi anni ad una riduzione >99% dei casi di morbillo negli USA (Fig. 2) (1). Dal 1989 l'American Academy of Pediatrics e l'Advisory Committee on Immunization Practices raccomanda l'esecuzione di due dosi di vaccino dopo i 12 mesi di vita, di cui la seconda entro l'età prescolare (5, 6). Ciò ha permesso di giungere all'importante obiettivo di eliminare la trasmissione del virus e

di dichiarare nel 2002 il morbillo non più endemico nel paese. Nonostante ciò si continuano a registrare casi di morbillo importati da altre paesi (dal 1993 al 2001 il 37% dei casi di morbillo segnalati in USA è stato importato dalla regione europea), a sottolineare l'importanza di una strategia di prevenzione unitaria tra le diverse regioni.

Parotite

La parotite epidemica è una infezione virale che interessa le ghiandole salivari; colpisce prevalentemente i bambini tra i 5 e i 9 anni ma può interessare anche la popolazione adulta. Generalmente è un'affezione di grado moderato in età pediatrica ma quando interessa la popolazione adulta è più frequentemente gravata da complicanze. Tra le complicanze più severe ricordiamo l'orchite, che insorge nel 20-50% dei giovani adulti che contraggono la malattia

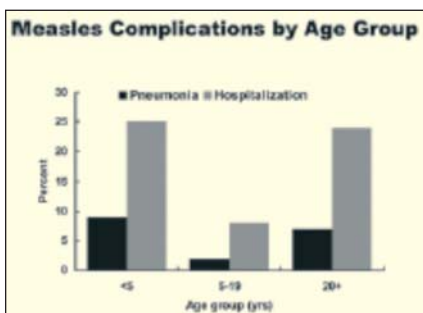


Fig. 1 - Complicanze del morbillo divise per età. Pink Book, 9 th edition (7)

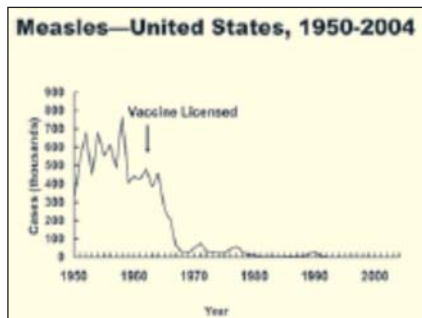


Fig. 2 - Incidenza del morbillo negli USA, 1950-2004. Pink Book, 9 th edition (7)

ma è solo raramente associata a sterilità, la meningite asettica (15%), generalmente di grado lieve, e l'encefalite, riportata nel 0.02-0.3% dei casi. Anche se i casi di encefalite sono associati a bassa mortalità, possono portare a gravi sequele permanenti che includono paralisi, ictus, convulsioni, paralisi dei nervi cranici, stenosi dell'acquedotto, idrocefalo, sordità neurosensoriale acquisita (5/100.000 casi di parotite epidemica). L'acquisizione dell'infezione nel primo trimestre di gravidanza è associata ad elevata incidenza di aborto spontaneo (25%), mentre non è associata a malformazioni congenite del feto (7).

L'obiettivo primario dell'introduzione del vaccino contro la parotite epidemica è la prevenzione delle complicanze severe associate alla patologia. A partire dagli anni '60, nei paesi in cui è stato introdotto il vaccino, si è assistito ad una drastica diminuzione dei casi di malattia. Negli Stati Uniti il vaccino è stato introdotto nel 1967 ed ha portato ad una diminuzione del 99% dei casi, in particolare dopo l'introduzione della seconda dose obbligatoria (Fig. 3) (8).

In Africa e nei paesi a bassa copertura vaccinale l'incidenza della patologia rimane alta, con picchi epidemici ogni 2-5 anni soprattutto nella fascia di età compresa tra i 5 e i 9 anni (WHO 2005) (Fig. 4).

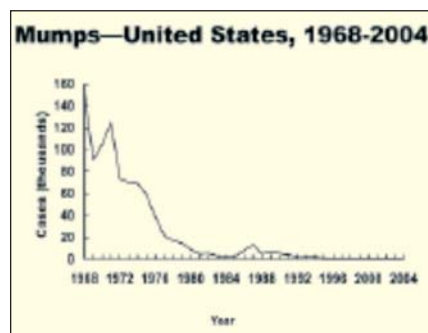


Fig. 3 - Incidenza del morbillo negli USA, 1950-2004. Pink Book, 9 th edition (8)

Rosolia

La rosolia è una malattia virale più lieve e meno contagiosa rispetto al morbillo ma costituisce un problema di salute pubblica di elevata importanza a causa degli effetti teratogeni che possono derivare dall'acquisizione dell'infezione congenita da virus della rosolia (sindrome della rosolia congenita, CRS).

Ogni anno nei paesi in via di sviluppo si registrano più di 100.000 casi di CRS; negli Stati Uniti, con l'introduzione nel 1969 del vaccino contro la rosolia e le raccomandazioni sempre più incalzanti per ampliare la copertura vaccinale, si è assistito ad una significativa diminuzione dei casi di malattia, passando da 57.600 a 752 casi tra il 1969 ed il 1984, e dei casi di rosolia congenita, da 69 nel 1970 a 2 casi nel 1984 (Fig. 5, 6) (9, 10).

Attualmente in USA si registrano <200 casi/anno di malattia e sporadiche segnalazioni di rosolia congenita e i dati indicano come fascia di età a maggior rischio quella dei giovani adulti e delle donne in età fertile non precedentemente vaccinati o con titolo non protettivo di anticorpi indotti dal vaccino (9).

L'obiettivo primario della vaccinazione contro la rosolia è la prevenzione dei casi di CRS.

Situazione italiana

In Italia le vaccinazioni contro morbillo, rosolia e parotite sono raccomandate dalla fine degli anni '70; dall'inizio degli anni '90 vengono utilizzati vaccini combinati MPR ma solo nel 1999, in accordo con le indicazioni dell'OMS, tale vaccinazione è stata inclusa nel calendario nazionale delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate in età pediatrica, riconoscendo nella prevenzione del morbillo e della rosolia congenita una tra le principali priorità nel campo delle malattie prevenibili con vaccino (11).

Dal 2000 al 2005 la copertura vaccinale italiana è notevolmente aumentata, passando da una media nazionale del 74.1% nel 2000 all'87.3% nel 2005 (Ministero della Salute) (Fig. 7, 8).

Vaccini

I vaccini contro morbillo, parotite e rosolia sono disponibili singolarmente o combinati (morbillo-parotite-rosolia, morbillo-rosolia, roso-

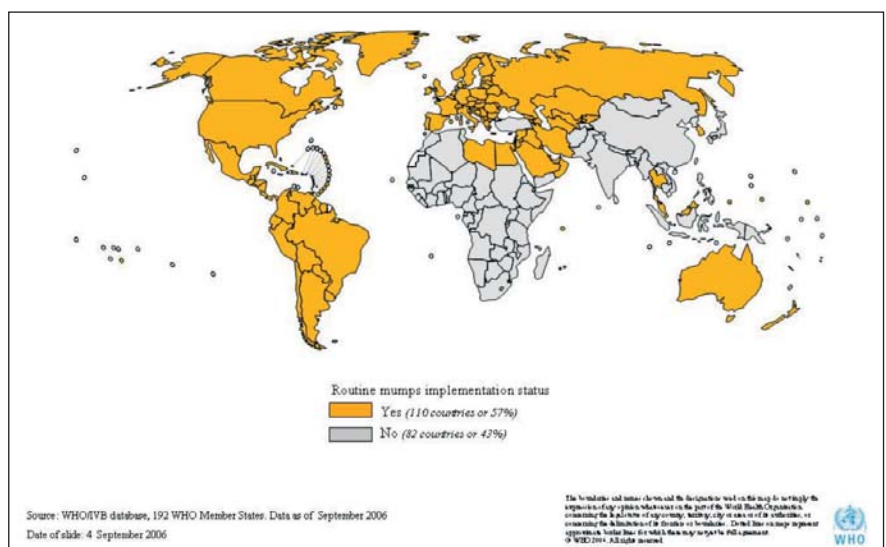


Fig. 4 - Paesi in cui è stata introdotta la vaccinazione routinaria contro la parotite epidemica, WHO 2005

lia-parotite, morbillo-parotite-rosolia-varicella).

Quando vi sia l'indicazione a ciascuna delle componenti, l'Advisory Committee on Immunization Practices raccomanda fortemente l'utilizzo di vaccini combinati, mentre non è raccomandata la somministrazione dei singoli vaccini in formulazione monovalente (9).

Morbillo

Il vaccino contro il morbillo è stato introdotto per la prima volta negli Stati Uniti nel 1963. In quell'anno furono introdotti un vaccino inattivato, ritirato poi nel 1967 perché dotato di scarso potere immunogeno, ed un vaccino vivo attenuato (catena Edmonston B), ritirato nel 1975 a causa dell'elevata frequenza di effetti collaterali. Nel 1965 fu introdotto

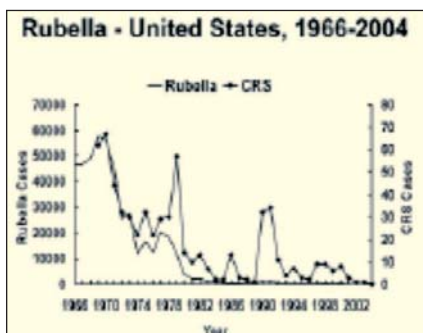


Fig. 5 - Incidenza della rosolia e della sindrome della rosolia congenita (CRS) negli USA, 1966-2004. Pink Book, 9 th edition (10)

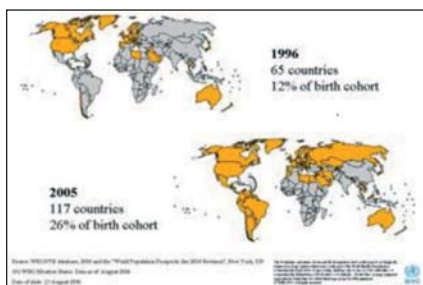


Fig. 6 - Paesi in cui è stata introdotta la vaccinazione routinaria contro la rosolia, WHO 2005.

un vaccino ulteriormente attenuato (catena Schwarz) ma anch'esso non è più utilizzato.

Attualmente negli Stati Uniti viene utilizzato un unico tipo di vaccino vivo attenuato contro il morbillo (una formulazione ulteriormente attenuata della catena Enders-Edmonston, chiamato "Moraten"), coltivato su fibroblasti di embrione di pollo (1).

Il vaccino produce una forma lieve o addirittura asintomatica di malattia, non contagiosa.

Il vaccino è altamente immunogeno: l'immunità si sviluppa nel 95% dei soggetti che ricevono la prima dose di vaccino a 12 mesi di vita e nel 98% dei soggetti che si vaccinano entro il 15° mese. Dopo la seconda dose di vaccino >99% dei soggetti sierocverte e sviluppa un titolo anticorpale protettivo (1, 9).

Anche se il titolo anticorpale indotto dal vaccino è inferiore a quello conseguente alla malattia, evidenze epidemiologiche e sierologiche indicano che l'immunità vaccino-indotta sembra essere di lunga durata e probabilmente persistente per tutta la vita.

Il 2-5% dei soggetti che assumono una singola dose di vaccino combinato MMR o MMRV non sviluppa immunità (primary vaccine failure), mentre una secondary vaccine failure (sviluppo di malattia in un soggetto con precedente documentata sierocconversione dopo 2 dosi di vaccino) è un evento estremamente raro e non sembra avere effetti sulla trasmissione del virus e sulla sua ri-emergenza epidemica (1, 9).

Per quanto riguarda la profilassi post-esposizione, il vaccino può prevenire l'insorgenza della malattia se somministrato entro 72 ore dall'esposizione al virus.

Tra gli effetti collaterali ascritti al vaccino MPR ed in particolare alla componente anti-morbillo vi sono febbre (5-15%), rash cutanei transitori (5%)

7-10 giorni dopo la vaccinazione, trombocitopenia per lo più transitoria e benigna nei 2 mesi successivi (<1/30.000-40.000), sintomi gastroenterostinali, rare reazioni allergiche (9).

Ad oggi non vi è evidenza di correlazione tra l'esecuzione della vaccinazione MPR (in particolare la componente anti-morbillo) e l'insorgenza di autismo o disordini associati. Alla fine degli anni '90 è stata ipotizzata tale correlazione sulla base di due osservazioni: la prima, un aumento dei casi di autismo durante un periodo in cui era in aumento il numero di bambini a cui veniva somministrata la vaccinazione MPR, la seconda, si era notato che i bambini che mostravano perdita progressiva delle abilità linguistiche tra i 12 ed i 24 mesi di vita come risultato di un autismo regressivo tendevano a sviluppare i primi chiari sintomi di malattia nello stesso periodo in cui veniva effettuata la vaccinazione MPR.

A tale riguardo, due importanti gruppi non governativi, l'Institute of Medicine (IOM) e l'American Academy of Pediatrics (AAP) hanno concluso indipendentemente che le evidenze disponibili non sono sufficienti a supportare l'ipotesi che il vaccino MPR causi l'insorgenza di autismo o disordini associati (1, 4, 9).

La somministrazione del vaccino non aumenta il rischio di panencefalite sclerosante subacuta (SSPE). In rarissimi casi è stata riportata l'insorgenza di SSPE in bambini senza precedente infezione naturale ma che avevano ricevuto il vaccino (9).

Parotite

Il primo vaccino inattivato contro la parotite è stato sviluppato nel 1948 ma successivamente ritirato nella metà degli anni '70 in quanto incapace di generare un'immunità persi-

Controindicazioni (1, 8, 10)

Controindicazioni all'utilizzo del vaccino MPR sono:

- reazioni allergiche severe a componenti del vaccino o conseguenti alla somministrazione della prima dose del vaccino stesso;
- donne in stato di gravidanza (evitare una gravidanza per almeno 4 settimane dopo l'esecuzione della vaccinazione);
- pazienti gravemente immunocompromessi;
- pazienti in terapia con elevate dosi giornaliere di corticosteroidi sistemici (2 mg/kg/die o più oppure 20 mg/die o più di prednisone) per più di 14 giorni. In tal caso il vaccino va evitato per almeno 1 mese dopo la cessazione della terapia corticosteroidica ad alte dosi;
- pazienti con infezione da HIV con

- di una possibile reazione allergica al vaccino stesso pertanto MPR va somministrato ai bambini allergici alle proteine dell'uovo senza effettuare prima il prick test e senza seguire speciali protocolli operativi;
- possono essere vaccinati i contatti stretti di donne gravide;
- l'allattamento al seno non è una controindicazione all'esecuzione del vaccino nella mamma e nel neonato allattato;
- possono essere vaccinati i soggetti in terapia sistemica corticosteroidica a basse dosi o per periodo <14 giorni o per via inalatoria;
- non è necessario eseguire il test della tubercolina prima di effettuare la vaccinazione MPR; se il vaccino è stato eseguito recentemente è consigliato ritardare l'esecuzione di PPD di 4 settimane in

complicanze ad essa legate (9). Sempre nel 1998, la Commissione Regionale dell'OMS per l'Europa ha puntualizzato le strategie vaccinali per 9 malattie prevenibili attraverso vaccino, includendo tra le priorità l'eliminazione del morbillo entro il 2007 e il raggiungimento di <1 caso di CRS per 100.000 nati vivi entro il 2010. Successivamente, nel 2004, è stato inserito anche l'obiettivo dell'eliminazione della rosolia endemica (13, 14). L'ultima revisione degli obiettivi per il 2010 del "WHO European Region strategic plan 2005-2010 for eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection" (2) prevede quindi:

- eliminazione del morbillo endemico (<1 caso/1.000.000)
- eliminazione della rosolia endemica
- prevenzione della sindrome da rosolia congenita (<1 caso di CRS per 100.000 nati vivi).

Per raggiungere tali obiettivi i paesi membri, tra cui l'Italia, sono chiamati a stilare programmi di immunizzazione nazionali atti ad ottenerli.

Nel Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e nel Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 (11) sono indicati gli obiettivi di copertura da raggiungere entro il 2007 e sono:

- raggiungere e mantenere, in ogni regione italiana, una copertura vaccinale media del 95% per una dose di MPR entro i due anni di vita, con coperture medie non inferiori al 90% in ogni distretto;
- raggiungere, in ogni regione italiana, una copertura vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini tra 3 e 15 anni di età;
- raggiungere e mantenere, in ogni regione italiana, una copertura vaccinale del 90% almeno per la seconda dose di morbillo somministrata all'età di 5-6 anni, a partire dal 2007.



ANCHE IL VACCINO CONTRO LA ROSOLIA RISULTA ESSERE MOLTO SICURO; LE REAZIONI AVVERSE PIÙ COMUNI INSORGONO SOPRATTUTTO NELLE DONNE ADULTE E SONO FEBBRE, ARTRALGIE, TROMBOCITOPENIA PER LO PIÙ TRANSITORIA E BENIGNA

evidenza di grave immunosoppressione; viene invece consigliato in caso di infezione asintomatica o lievemente sintomatica;

- da valutare in pazienti con storia di porpora trombocitopenica o trombocitopenia.

Invece:

- i dati suggeriscono che le possibili reazioni anafilattiche post-vaccino non sono associate all'ipersensibilità alle proteine dell'uovo ma ad altre componenti del vaccino (gelatina) e pertanto il vaccino MPR risulta sicuro nei bambini con allergia alle proteine dell'uovo; inoltre il prick test con il vaccino non è predittivo

quanto la componente anti-morbillo può transitoriamente sopprimere la risposta al PPD in persone infettate con BK.

Obiettivi vaccinali e schema vaccinale

Nel 1998 l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha pubblicato l'ultima revisione delle raccomandazioni per l'utilizzo del vaccino combinato MPR al fine di ottenere l'eliminazione del morbillo, della rosolia e della sindrome della rosolia congenita. L'utilizzo del vaccino trivalente viene indicato inoltre per ottenere il controllo della parotite epidemica permettendo di ridurre in modo significativo le

Nel 2002 la copertura vaccinale nazionale è aumentata del 47% rispetto al '98, raggiungendo l'81.3%; si è inoltre notevolmente ridotto il divario esistente tra le diverse aree geografiche del paese grazie all'incremento delle coperture vaccinali ottenuto in tutte le regioni del centro-sud. Nonostante tali incoraggianti risultati la copertura nazionale è ancora assai distante dai valori necessari per interrompere la trasmissione dell'infezione (95%). Non sono disponibili dati sull'esecuzione della seconda dose, sulle attività di recupero dei non vaccinati e sulla vaccinazione antirosolia delle adolescenti (11).

Per incrementare il tasso di copertura vaccinale nazionale vengono indicate le seguenti strategie:

Ai nuovi nati somministrazione di due dosi di vaccino MPR, di cui:

- prima dose a 12 mesi compiuti di vita, contemporaneamente alla somministrazione della terza dose delle altre vaccinazioni dell'infanzia, e comunque entro il 15° mese;
- seconda dose a 5-6 anni di età, contemporaneamente alla somministrazione della quarta dose di vaccino DTPa e IPV.

Ai soggetti suscettibili in età prescolare:

- valutazione dello stato vaccinale e somministrazione di una dose di MPR durante le occasioni opportune rappresentate dalle altre vaccinazioni: quarta dose di antipolio nel 3° anno di vita e quarta dose DTPa a 5-6 anni.

Ai soggetti suscettibili in età scolare:

- offerta attiva di una dose di MPR nel corso dell'anno scolastico 2004-2005, a tutti i ragazzi che frequentano la seconda e la terza media non vaccinati in precedenza o che abbiano ricevuto una sola dose di vaccino;
- valutazione dello stato vaccinale e

somministrazione della prima dose di MPR contemporaneamente alla effettuazione del richiamo dT, a 13-15 anni;

- offerta della seconda dose di MPR ai soggetti in età adolescenziale.

Azioni aggiuntive per l'eliminazione della rosolia:

1. Donne in età fertile:

- vaccinazione di tutte le donne in età fertile che non hanno una documentazione di vaccinazione o di sierologia positiva per rosolia;
- vaccinazione delle puerpere e delle donne che effettuano una interruzione di gravidanza che non hanno una evidenza sierologica di immunità o una documentazione di vaccinazione.

2. Personale esposto a rischio professionale:

- Vaccinazione di tutti gli operatori sanitari suscettibili;
- Vaccinazione di tutte le donne suscettibili esposte a elevato rischio professionale (scuole)

3. Miglioramento della sorveglianza di morbillo e rosolia congenita, inclusa la conferma di laboratorio;

4. Attuazione di un sistema di anagrafi vaccinali informatizzate;

5. Sorveglianza degli eventi avversi a vaccino, con valutazione del nesso di causa-effetto;

6. Formazione ed aggiornamento degli operatori in merito al piano di eliminazione;

7. Informazione e comunicazione, all'interno dei servizi e rispetto alla popolazione generale.

Varicella

La varicella è una malattia virale acuta provocata dal virus a DNA alpha Herpesvirus 3, o virus Varicella-Zoster, appartenente alla famiglia delle Herpesviridae. Solitamente ha un decorso benigno caratterizzato da un'eruzione cutanea maculo-papulosa con successiva evoluzione in vescicole, pustole e croste, accompagnata da febbre di solito di lieve entità e malessere generalizzato.

È una malattia ad andamento endemo-epidemic ed attualmente è la malattia esantematica più diffusa in Italia (11).

Per quanto la varicella possa essere considerata una patologia solitamente benigna, in età pediatrica le complicanze compaiono nel 3-5% dei casi e sono rappresentate principalmente da infezioni quali polmonite, otite, fascite necrotizzante, ascessi, artrite piogenica, osteomielite e cellulite orbitaria. Le forme più gravi sono quelle a carico del SNC: atassia cerebellare (1 caso ogni 4000 di varicella), encefalite (molto rara), meningite e paralisi del facciale di tipo periferico, della quale il virus della varicella rappresenta uno dei principali agenti eziologici. L'incidenza di complicanze gravi (encefalite, osteomielite, artrite piogenica) è pari a 8,5 casi/100000 per anno (15). Fra i bambini ospedalizzati per complicanze da varicella, nel 38.7% dei casi intervengono cause infettive (Fig. 9) e nel 61.3% si riconosce un coinvolgimento nervoso (Fig. 10).



NEL 2002 LA COPERTURA VACCINALE NAZIONALE È AUMENTATA DEL 47% RISPETTO AL '98, RAGGIUNGENDO L'81.3%; SI È INOLTRE NOTEVOLMENTE RIDOTTO IL DIVARIO ESISTENTE TRA LE DIVERSE AREE GEOGRAFICHE DEL PAESE

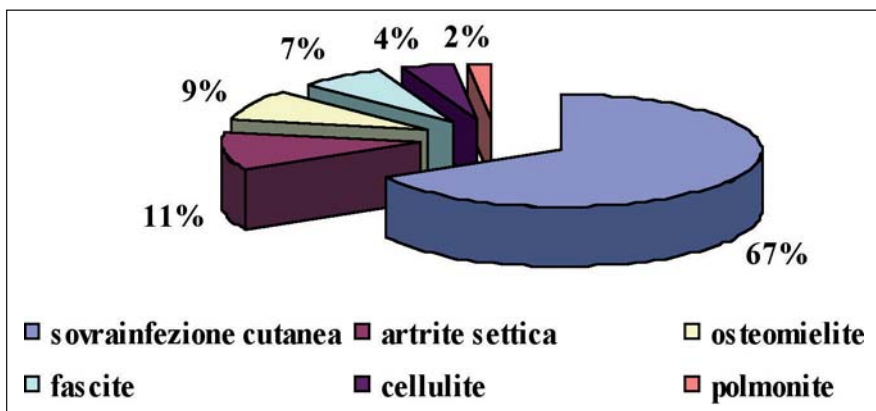


Fig. 9 - Complicanze infettive da varicella in bambini ospedalizzati

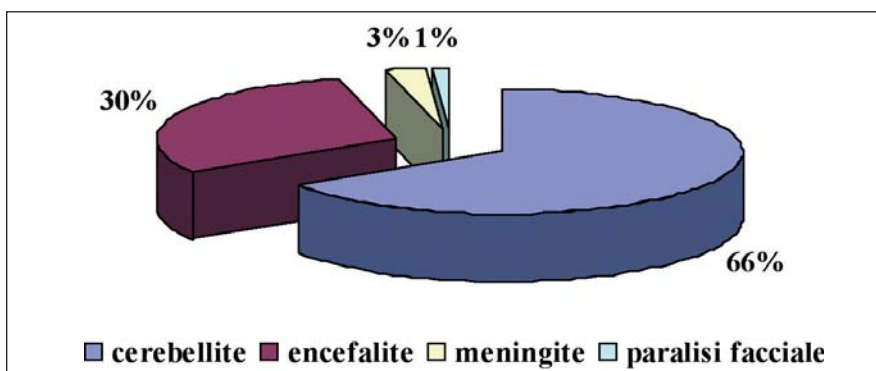


Fig. 10 - Complicanze neurologiche da varicella in bambini ospedalizzati

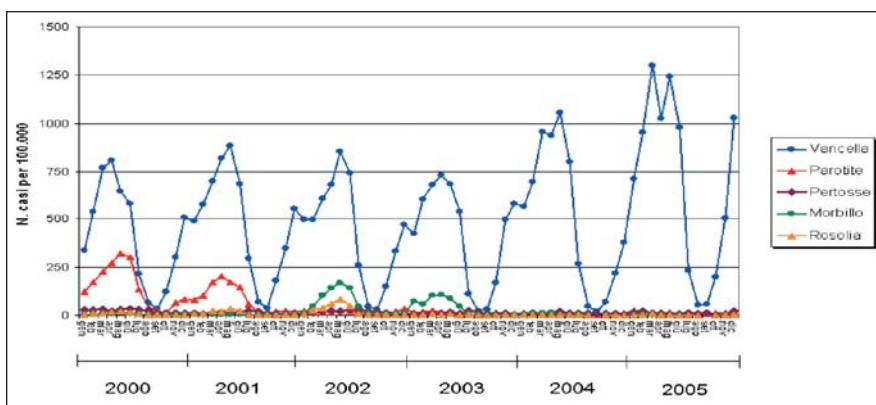


Fig. 11 - Dati epidemiologici della varicella di SPES

Tabella 1 - Numero di casi ed incidenza annuale (per 100000) di varicella per area geografica e fascia di età

Età	Varicella		Distribuzione geografica	Varicella	
	N° casi	Incidenza		N° casi	Incidenza
<1 aa	351	1.946	Italia	8.297	4.053
1-4 aa	4.313	7.357	Nord	3.134	3.802
5-9 aa	2.973	4.055	Centro	1.930	5.462
10-14 aa	491	963	Sud	3.233	3.719

Complicanze importanti della varicella contratta da donne in gravidanza possono ricadere sul feto o sul nascituro per trasmissione del virus nel primo e secondo trimestre di gestazione, con possibilità di aborto spontaneo o di sindrome da varicella congenita, che colpisce fino al 2% dei nati da madre infettata fra la 13^a e la 30^a settimana di gestazione. La varicella neonatale colpisce il 17-30% dei nuovi nati la cui madre si sia infettata nei 5 giorni precedenti il parto o nelle 48 ore successive, con un tasso di mortalità neonatale che arriva fino al 30%.

Epidemiologia

In Italia vengono segnalati ogni anno da 60.000 a 120.000 casi di varicella.

La SPES (Fig. 11) (rete italiana di sorveglianza sentinella delle malattie prevenibili da vaccino, basata su pediatri di libera scelta ed avviata a livello nazionale nel gennaio 2000) riporta per il 2005 un'incidenza di 40 casi per 1000, leggermente diminuita rispetto al 2004, senza rilevanti differenze per area geografica e con un picco di incidenza nei bambini tra 1 e 4 anni di età (Tab. 1) (16).

Complicanze si sono verificate nel 3.5-5% dei casi, prevalentemente a carico delle vie aeree superiori (1.3%) e della cute (0.9%), con un tasso di ospedalizzazione pari a 0.2-0.35% (Fig. 12) (16).

Per quanto riguarda la letalità essa è piuttosto bassa: 0,6/100000; il tasso di mortalità nel 1997 è risultato pari a 0,005/100000.

Da un punto di vista sociale, considerando le spese per consultazioni mediche, farmaci, ospedalizzazioni e giorni di lavoro persi, i costi diretti ed indiretti annuali per varicella si aggirano attorno a 120 milioni di euro.

Negli USA, secondo il CDC di Atlanta, in epoca pre-vaccinale (1980-

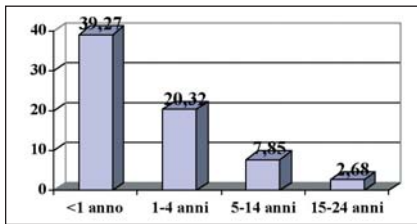


Fig. 12 - Incidenza ospedalizzazione per varicella in Italia (2002)

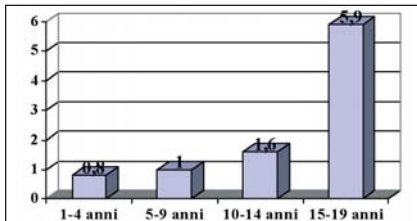


Fig. 13 - Tasso di letalità per varicella in USA (191-1994)

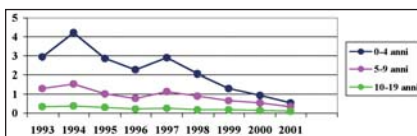


Fig. 14 - Incidenza ospedalizzazione per varicella in USA (1993-2001)

1990) l'incidenza di varicella era pari a 1498 casi su 100000 abitanti, con una percentuale di soggetti immuni a 15 anni di età superiore al 90% (17); prima del 1995 si registravano 4 milioni di casi di varicella all'anno e 90% di essi colpiva soggetti < 14 anni di età (18).

Per quanto riguarda la letalità in epoca pre-vaccinale, prima del 1994 essa era pari a 2,6/100000 abitanti (Fig. 13) (15).

Per quanto riguarda l'ospedalizzazione, negli USA in era pre-vaccinica (prima del 1995) l'incidenza annuale di ricovero per varicella era pari a 4,1/100000; nel 53% dei casi si trattava di soggetti di età inferiore a 14 anni e nel 69% dei casi essi erano immunocompetenti (15).

Dal 1995 negli USA è stata introdotta la vaccinazione di massa in tutti i bambini fra i 12 ed i 18 mesi di età: si è quindi assistito ad una

drammatica riduzione dell'incidenza di malattia e del tasso di ospedalizzazione, soprattutto nelle aree in cui si è raggiunta una maggiore copertura vaccinale; il maggior decremento si è registrato fra i bambini in età prescolare, ma si è verificata anche una significativa riduzione della morbilità nei soggetti di età adulta non vaccinati (herd immunity) (18). Dal 1995 al 2000, con una copertura vaccinale del 74-84% negli USA si è ottenuta una riduzione dell'incidenza di varicella da 4.1-10.3 a 0.6-2.5 casi/1000 abitanti, riduzione pari al 71-84% (16, 19-20).

Per quanto riguarda l'ospedalizzazione per varicella negli USA, essa è passata da 0.5 ogni 10000 abitanti nel 1993 a 0.13/10000 nel 2001, con un decremento pari al 75%; tale riduzione ha riguardato tutte le fasce di età, ma in particolare quella prescolare (Fig. 14) (19).

Il tasso di mortalità si è ridotto di circa 20 volte, nonostante una copertura vaccinale non ottimale (80% al 1° anno di vita e 50% al 12° anno) (Fig. 15).

Vaccino

La WHO raccomanda la vaccinazione universale in età pediatrica nei paesi in cui la varicella rappresenta un problema di sanità pubblica; essa è inoltre suggerita per gli adulti e gli adolescenti con anamnesi negativa per varicella (16).

Dal 1995 negli Stati Uniti, secondo l'indicazione della AAP e del ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), la vaccinazione anti-varicella è stata introdotta per tutti i bambini sani di età compresa fra 12 e 18 mesi, adolescenti ed adulti con anamnesi negativa per varicella (16, 18, 21).

Secondo il CDC di Atlanta negli USA nel 1999 è stata raggiunta una copertura vaccinale pari al 59%; tale

copertura ha raggiunto il 67,8% nel 2000 e l'85% nel 2003 (16, 21).

Per quanto riguarda l'Italia, dal 2004 la Regione Sicilia ha proposto una vaccinazione universale anti-varicella, allo scopo di ridurre la frequenza della malattia e di limitarne il costo socio-sanitario (18).

Efficacia ed immunogenicità

L'immunogenicità del vaccino anti-varicella è elevata, tuttavia risulta più bassa rispetto a quella che si osserva dopo la malattia: la media di IgG post-vaccinazione è di 10-30 volte inferiore a quella che si ha dopo l'infezione naturale e ciò dipende sia dalla quantità di PFU presente nel vaccino, che dall'età dell'immunizzazione (15). In bambini sani di età compresa fra 2 e 12 anni, un'unica dose vaccinale determina una sierconversione in più del 97% dei casi, mentre nell'adulto tale percentuale si abbassa al 78-82% (90% dopo 2 dosi di vaccino).

Nei soggetti vaccinati l'immunità umorale persiste nel 95% dei casi a 8-20 anni di distanza (nel 95-99.5% a 4-6 anni), mentre quella cellulare persiste nel 87-94% dei soggetti a 5 anni (15). In alcuni soggetti il titolo anticorpale aumenta nel tempo: fino ad alcuni anni fa si riteneva che ciò dipendesse dal contatto del soggetto vaccinato con il virus selvaggio (richiamo subclinico, con conseguente reinfezione esogena), mentre recentemente è stato ipotizzato che tale fenomeno sia legato ad una riattivazione endogena del ceppo vaccinico del virus, con conseguente prolungamento nel tempo dell'immunità.

Per quanto riguarda l'immunità cellulo-mediata, studi condotti sull'adulto hanno dimostrato che la risposta dei linfociti T citotossici è sovrapponibile a quella che si osserva dopo la varicella naturale.

Secondo uno studio caso-controllo del 2001, complessivamente il vacci-

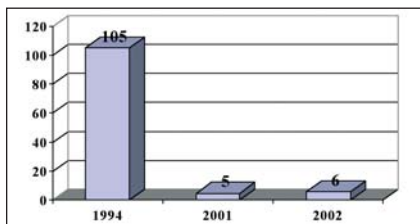


Fig. 15 - Decessi per anno in USA (1994-2002)

no anti-varicella possiede un'efficacia elevata, pari all'85% (97% per quanto riguarda le forme moderate e gravi) (15).

Uno studio recente riporta un'efficacia del vaccino pari al 94,4% nel caso in cui venga somministrata una sola dose e 98,3% nel caso di 2 dosi: il richiamo determina quindi un aumento dell'efficacia (18, 21).

Malattia post-vaccino (breakthrough varicella)

In uno studio condotto in Carolina nel 1999 è stata documentata un'incidenza di varicella post-vaccinale pari a 1,01 casi su 1000 soggetti/mese (15).

Il periodo di incubazione dell'infezione da virus vaccinico è pari a 7-21 giorni, con un picco al 14° giorno; generalmente la malattia si manifesta con la comparsa di vescicole a livello della sede di inoculo del vaccino, tuttavia talvolta si sviluppa viremia e le lesioni compaiono a distanza dalla sede di vaccinazione.

La cosiddetta "breakthrough" varicella: si manifesta da mesi (minimo 6 settimane) ad anni dopo la vaccinazione, con un tasso pari al 10-20% (in alcuni studi fino al 34%); essa è dovuta all'infezione da parte del virus wild-type, piuttosto che alla riattivazione del virus vaccinico e presenta un decorso lieve, con comparsa di meno di 50 vescicole (16, 18). Il rischio di "breakthrough" varicella è correlato al tempo trascorso dalla vaccinazione (≥ 3 anni) e dall'età in cui viene effettuata la vaccinazione (12-15 mesi di vita) (19).

Vaccini disponibili

Il vaccino anti-varicella attualmente utilizzato nel mondo è un vaccino vivo attenuato, costituito a partire da un ceppo selvaggio (Oka) nel 1970 in Giappone; esso ha un'elevata efficacia ed una bassa incidenza di reazioni avverse. Dal 1995 è stato approvato dalla FDA.

In Italia la somministrazione del vaccino anti-varicella è regolata dalla circolare n.8 del 10/03/92.

Schema vaccinale

Attualmente il calendario vaccinale italiano per l'età evolutiva consiglia, limitatamente alle regioni con programmi vaccinali specifici in grado di garantire coperture superiori all'80%, di effettuare la vaccinazione solo ai soggetti a rischio ed ai loro familiari. L'OMS suggerisce che la vaccinazione anti-varicella in età pediatrica venga introdotta quando si può raggiungere una copertura vaccinale elevata (80-90%) e duratura. Una copertura vaccinale più bassa rischia infatti di modificare l'epidemiologia della malattia, con uno spostamento in avanti dell'età di acquisizione dell'infezione ed un aumento dei casi nei bambini più grandi e negli adulti, in cui sono più frequenti le complicanze e maggiore la mortalità (11).

Lo schema vaccinale prevede:

- Nei bambini da 1 a 12 anni di vita, in particolare nel 2° anno, 1 dose pari a 0.5 ml (pari a circa 1350 PFU di VVZ) di vaccino antivari-cella, da somministrare sottocute
- Nelle persone al di sopra dei 12 anni di vita la somministrazione di due dosi pari a 0.5 ml/dose (pari a circa 1350 PFU di VVZ per dose) di vaccino antivari-cella, da somministrare sottocute

Tra l'11° e il 15° anno di vita, contemporaneamente ad altre vaccinazioni, si consiglia in particolare la vaccinazione degli adolescenti con

anamnesi negativa per varicella.

Categorie a rischio e controindicazioni (11):

1. La vaccinazione è consigliata per le persone suscettibili che vivono con persone immunodepresse, quali persone con AIDS o altre manifestazioni cliniche dell'infezione da HIV, neoplasie che possono alterare i meccanismi immunitari (leucemie, linfomi, neoplasie che interessano il midollo o il sistema linfatico), con deficit dell'immunità cellulare, ipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia o in trattamento immunosoppressore di lunga durata.

2. La vaccinazione è consigliata per le persone senza precedenti di varicella con patologie ad elevato rischio: con leucemia linfatica acuta in remissione, con insufficienza renale cronica e trapianti renali, epatici e midollari, persone con HIV senza segni di immunodeficienza e con una proporzione di $CD4 \geq 25\%$.

La vaccinazione anti-varicella è sconsigliata in soggetti che assumano terapia corticosteroidica a dose piena (≥ 2 mg/kg/die di prednisone) per un periodo ≥ 14 giorni; in tali casi la vaccinazione deve essere rimandata di almeno un mese. La terapia corticosteroidica può essere nuovamente assunta 2 settimane dopo la somministrazione del vaccino.

Essendo costituita da un virus vivo attenuato, la vaccinazione anti-varicella è controindicata in soggetti gravemente immunodepressi (immunodeficienze congenite, discrasie ematiche, leucemie, linfomi, infezione sintomatica da HIV e tumori in terapia immunosoppressiva).

Per quanto riguarda i soggetti leucemici, essi possono essere vaccinati se presentano remissione da

almeno 1 anno ed hanno terminato la terapia immunosoppressiva da almeno 3 mesi; in tali soggetti sono consigliate 2 dosi a 3 mesi di distanza l'una dall'altra (con una dose la sierconversione si ottiene nell'85% dei casi, con 2 dosi nel 95%). In particolare, per quanto riguarda i bambini con LLA, la vaccinazione è consigliata dopo una remissione di almeno 1 anno, con un numero di linfociti > 700 cellule/mm³ e con piastrine > 100000/mm³.

3. La vaccinazione è consigliata alle donne in età fertile senza precedenti di varicella. La vaccinazione è invece controindicata in gravidanza, in quanto non sono ancora noti i possibili effetti sul feto; si sconsiglia inoltre di programmare la gravidanza per i 3 mesi successivi alla vaccinazione. La vicinanza con una donna in gravidanza non controindica la vaccinazione di un bambino sano, in quanto la contagiosità del virus vaccिनico è bassissima e il 90% degli adulti è immune; tuttavia alcuni autori, per maggiore sicurezza, consigliano di rimandare la vaccinazione del bambino al 3° trimestre di gravidanza o dopo il parto.

4. Le persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario.

5. I lavoratori suscettibili che lavorano nei seguenti ambienti:

- asili nido, scuole materne, comunità della prima infanzia;
- scuole primarie;
- scuole secondarie;

6. Essendo possibile un'interferenza delle Ig con la risposta alla vaccinazione, in caso di recente somministrazione di Ig o emoderivati (escluse le emazie lavate), si consiglia di aspettare 3-6 mesi per la vaccinazione; inoltre è bene aspettare 3 settimane dalla somministrazione del vaccino prima di effettua-



LA VACCINAZIONE POST-ESPOSIZIONE, ESEGUITA ENTRO 72-120 ORE DAL CONTAGIO, PREVIENE O ATTENUA LA MALATTIA; QUANDO SOMMINISTRATO ENTRO 36 ORE, IL VACCINO PREVIENE LA MALATTIA NEL 95% DEI CASI

re una somministrazione di Ig.

7. La vaccinazione è controindicata in caso di ipersensibilità alla neomicina, all'albumina o alla gelatina.

Prevenzione post-esposizione

La vaccinazione post-esposizione, eseguita entro 72-120 ore dal contagio, previene o attenua la malattia; quando somministrato entro 36 ore, il vaccino previene la malattia nel 95% dei casi (22). L'immunizzazione post-esposizione potrebbe quindi determinare una riduzione della diffusione delle epidemie sia a livello generale che nelle scuole.

Trasmissibilità del virus del vaccino

La trasmissione del virus vaccino a soggetti suscettibili è piuttosto rara e comporta lo sviluppo di una forma clinica lieve o addirittura subclinica.

Complicanze della vaccinazione anti-varicella

Le complicanze post-vaccinazione compaiono nel 5-35% dei casi ed in genere sono lievi (reazione cutanea pomfoide in sede di inoculo); 5-26 giorni dopo la vaccinazione nel 6-10% compare un esantema o in sede di iniezione (costituito da poche vescicole), o generalizzato. Nel 10-15% dei casi compare febbre (39°C). La vaccinazione anti-varicella è quindi da considerarsi sicura.

In rari casi può manifestarsi a distanza di anni una reazione simil-zoster, associata a scarsi sintomi sistemici, mai grave, dovuta a riatti-

vazione del VVZ latente: essa ha un'incidenza pari a 13 casi su 100000 persone/anno a 7 anni di distanza dalla vaccinazione (tasso inferiore rispetto a quello che si osserva dopo la malattia naturale: 77 casi su 100000 persone/anno); è opportuno comunque considerare che non tutti i casi di Zoster che si manifestano in soggetti vaccinati dipendono dalla riattivazione del virus vaccिनico.

L'incidenza di Zoster in bambini immunodeficienti (leucemici) vaccinati è inferiore a quella di soggetti che hanno presentato la malattia naturale (16).

Costo-beneficio della vaccinazione anti-varicella

I dati in letteratura non sono univoci: sebbene per la maggior parte degli autori l'analisi costi/benefici sia nettamente a favore della vaccinazione universale nell'infanzia (indice 6,9:1 - 5,4:1), alcuni autori italiani non evidenziano per il nostro paese un vantaggio (15).

È stato calcolato che con una copertura vaccinale pari all'80%, per un periodo di 30 anni, in Germania la vaccinazione universale potrebbe prevenire ogni anno 17,7 milioni di nuovi casi e 171000 complicanze maggiori, con un rapporto costo-beneficio pari a 4,4 (15).

Un modello economico adattato alla realtà italiana ha mostrato che una copertura vaccinale media pari al 90% a 6 anni di età ridurrebbe l'inci-

denza di varicella dell'82%, con una riduzione dei costi sociali del 40% in un periodo pari a 50 anni (18).

Conclusioni e prospettive future

In futuro è auspicabile che la vaccinazione anti-varicella diventi universale anche in Italia, con una copertura vaccinale elevata (85-90%), ottenibile mediante la vaccinazione di tutti i bambini di età compresa fra 12 e 18 mesi e di tutti i bambini suscettibili prima del compimento dei 13 anni. Una copertura vaccinale non adeguatamente elevata potrebbe determinare la selezione di una popolazione adulta non vaccinata a rischio di malattia severa (shift epidemiologico) (16); il rischio di tale shift è di solito legato alla difficoltà di raggiungere velocemente elevate coperture vaccinali, a causa sia dell'organizzazione delle strutture sanitarie deputate, sia della necessità di acquisire una sufficiente compliance alla vaccinazione. Tuttavia alcuni modelli matematici indicano che anche una copertura non ottimale (50%) non sarebbe associata ad un aumento significativo della morbilità (69). Inoltre, un programma di catch-up fra i 19 mesi ed i 12 anni di vita (come previsto negli USA) potrebbe ridurre tale rischio (16).

Alcuni autori hanno inoltre sollevato il dubbio che la vaccinazione universale, riducendo la circolazione del virus selvaggio, possa determinare un aumento dell'incidenza di Zoster nella popolazione adulta non vaccinata: in effetti tale conseguenza sembra possibile, ma riguarderebbe solo la popolazione di 40-60 anni nel periodo dell'introduzione della vaccinazione universale; inoltre, sebbene la maggiore protezione verso lo Zoster sia garantita da un effetto boosting sull'immunità dato dalla circolazione del virus selvaggio, è stato dimostrato che anche il virus vaccिनico persiste in vivo, e ciò po-

trebbe prevenire successive infezioni da Zoster. Sebbene esista una segnalazione di aumento dell'incidenza di Zoster in giovani adulti, altri studi indicano come negli USA, dopo l'introduzione della vaccinazione di massa, non sia stato rilevato un aumento dei casi di Zoster (16, 20).

Attualmente in Italia sembra opportuno promuovere la vaccinazione non più solo nei soggetti ad alto rischio, ma anche negli adolescenti suscettibili: tale strategia, pur non modificando l'epidemiologia dell'infezione, consentirebbe di prevenire i casi più gravi di malattia, impedendo lo spostamento in avanti dell'età media di acquisizione della stessa (shift epidemiologico).

Sebbene la sierologia per varicella risulti positiva nell'80% dei soggetti di 18 anni con anamnesi negativa per varicella (15), la vaccinazione di soggetti che hanno già presentato la malattia non è associata ad alcun rischio, per cui si può pensare di effettuare la vaccinazione in tutti i soggetti suscettibili, senza la necessità di eseguire la determinazione della sierologia.

Nel caso della vaccinazione anti-morbillo l'elevata incidenza di malattia "breakthrough" nei soggetti in età scolare ha messo in evidenza la necessità di una seconda somministrazione del vaccino: dopo l'introduzione del richiamo si è registrato un notevole vantaggio sia in termini di efficacia che di rapporto costi/benefici (21). Poiché è stato dimostrato che la somministrazione della seconda dose di vaccino anti-morbillo fra i 4 ed i 6 anni di età comporta un tasso di copertura molto basso (5-15%), in alcuni Paesi il richiamo è stato anticipato al 2° anno di vita, con una conseguente notevole riduzione dei casi di morbillo (21).

Sulla base di tali considerazioni, parrebbe opportuna la somministrazione di un vaccino combinato MPRV som-

ministrato in 2 dosi entro il 2° anno di vita; a tal proposito un recentissimo studio tedesco ha dimostrato un'immunogenicità determinata dall'applicazione di tale programma vaccinale sovrapponibile a quella che si ottiene con l'esecuzione di 2 vaccinazioni anti-morbillo più una anti-varicella separate fra loro (21). Il richiamo vaccinale determina lo sviluppo di un maggior titolo anticorpale ed una riduzione del rischio di breakthrough varicella di 3.3 volte (23).

Pneumococco

Premessa

L'emanazione, nell'aprile 2005, del Piano Nazionale Vaccini, come è noto, ha raccomandato l'adozione della vaccinazione al di sotto dei 3 anni di età, in relazione a specifici programmi regionali. E', dunque, sulla base di tutte le nuove evidenze scientifiche, che la maggior parte dei Paesi Europei (inclusi Francia, Regno Unito e Germania) ha deliberato in favore di una offerta universale ai nuovi nati, inserendo il vaccino pneumococcico nel calendario vaccinale dell'età evolutiva.

Analogamente, diverse Regioni Italiane hanno adottato un programma di raccomandazione universale ed offerta attiva della vaccinazione ai nuovi nati, ritenendo che il vaccino pneumococcico coniugato possa e debba a pieno titolo essere inserito in un calendario raccomandato, al pari di altri vaccini già introdotti ad un uso diffuso (Liguria, Veneto, Emilia Romagna, Valle d'Aosta, Puglia, Molise, Calabria, Basilicata, Sicilia).

Dimensione del problema

Streptococcus pneumoniae è un batterio gram-positivo in grado di infettare adulti e bambini in tutto il mondo. Il microrganismo, isolato per la prima volta da Pasteur nel 1881, è un

comune commensale del tratto respiratorio superiore (può essere isolato nel nasofaringe del 5-70% della popolazione adulta sana) e nella maggior parte dei casi colonizza tali mucose in modo asintomatico. In altri casi diffonde localmente dal rinofaringe determinando l'insorgenza di sinusite o di otite media (è la causa più frequente di otite media batterica nel mondo), oppure è in grado di raggiungere le basse vie aeree causando polmonite. La diffusione sistemica di alcuni sierotipi può infine causare gravi forme invasive con batteriemia e meningite.

Ad oggi sono conosciuti più di 90 sierotipi differenti ma solo quelli capsulati, cioè ricoperti da una capsula esterna antigenica composta da polisaccaridi complessi, sono patogeni per l'uomo. Proprio tali polisaccaridi complessi sono alla base della patogenicità del microrganismo nei confronti dell'uomo. La maggioranza dei casi di infezione è sostenuta da una minoranza di sierotipi: al di sotto dei 6 anni di età l'80% dei casi, nel nord America, è sostenuta da 6 sierotipi (14-6-19-18-23-4-9), contenuti nel vaccino PCV7.

Tra le forme non invasive, *S. pneumoniae* è la causa più comune in età pediatrica di polmonite acquisita in comunità, otite media acuta e sinusite, con notevoli risvolti economici legati alle cure. Nel primo anno di vita il 60% dei bambini ha almeno un episodio di otite media e nel 28-55% dei casi è dovuta a *S. pneumoniae*, pari a circa 5 milioni di casi di otite media/anno.

Per quanto riguarda le forme invasive, negli Stati Uniti *S. pneumoniae* è responsabile ogni anno di circa 17.000 casi di malattia invasiva nei bambini di età <5 anni, di cui 13.000 casi di batteriemia, 700 casi di meningite e 200 decessi. L'incidenza maggiore si registra nei bambini di

età < 2 anni, con un picco tra i 6 e gli 11 mesi di vita. La malattia invasiva da *S. pneumoniae* nei bambini di età <2 anni si presenta nel 70% dei casi sotto forma di batteriemia senza una precisa sede d'infezione e nel 12-16% con polmonite.

In Italia i dati disponibili più completi riguardanti l'epidemiologia della malattia da pneumococco riguardano l'incidenza di meningite, raccolti a partire dal 1994 attraverso un sistema di sorveglianza passivo condotto in collaborazione tra Ministero della Salute ed Istituto Superiore di Sanità, e coordinato da quest'ultimo. Rappresenta alla popolazione presente l'incidenza età-specifica è più alta nei soggetti di età compresa tra 0 e 4 anni, e soprattutto con età inferiore ad 1 anno. Dal 1994 al 2003 il pneumococco è stato il patogeno più frequentemente identificato nel totale dei casi di meningite segnalati, in particolare del 24% delle forme nel 1994 e fino al 40% delle forme nel 2003 (crescita attribuibile in parte anche alla concomitante riduzione dei casi dovuti a Hib). La meningite da pneumococco ha un'elevata letalità (nel 2003 è stata del 10,5% del totale) specialmente se associata ad altre infezioni batteriche. Nel 2002 l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato un programma pilota di sorveglianza attiva delle patologie invasive in due Regioni Italiane (Piemonte e Puglia). I risultati hanno mostrato come, con un ragionevole e metodico ricorso all'approfondimento diagnostico mediante emocolture, l'incidenza stimata raggiungesse un'incidenza effettiva di 11,3/100.000 bambini nei primi due anni di vita, valore ben superiore a quelli sino allora disponibili (24). Nell'ambito di una rete di sorveglianza attiva ospedaliera, patrocinata dalla Società Italiana di Pediatria e dall'Associazione Italiana per lo Studio degli Antimicrobici e delle Resisten-

ze si è poi dimostrato che la proporzione di forme invasive da pneumococco (incluse le batteriemie) è pari all'1,2% di tutte le emocolture eseguite su bambini febbrili: tale valore appare molto significativo, soprattutto in confronto ai dati più esaurienti disponibili, ad esempio, nelle casistiche USA, dove la prevalenza si aggira intorno all'1,6% (25).

Questo dato è ulteriormente rafforzato dai risultati di due studi: uno, del Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica dell'Università di Verona e della Federazione Italiana Medici Pediatrici (FIMP) di Veneto, Friuli Venezia Giulia e Trentino Alto Adige/Sud Tyrol, ha evidenziato un'incidenza di 58,9 casi/100.000 bambini <3 anni d'età (26); l'altro, realizzato dall'Istituto d'Igiene dell'Università di Sassari in collaborazione con la Clinica Pediatrica e con la FIMP della Sardegna, ha permesso di stimare un'incidenza annua altrettanto elevata, pari a 46,1/100.000 bambini <5 anni d'età (27). Questi risultati indicano un'inci-

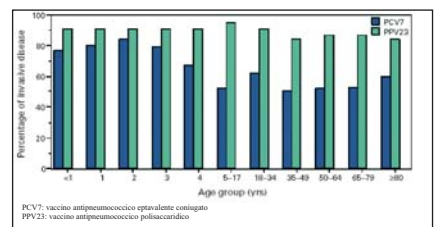


Fig. 16 - Distribuzione dei sierotipi invasivi di *S. pneumoniae* divisi per età e copertura vaccinale. Stati Uniti, 1998 (25)

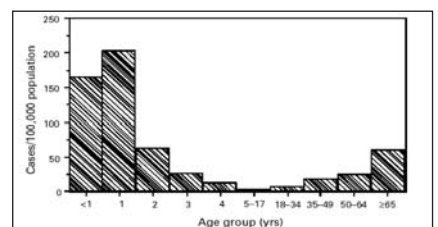


Fig. 17 - Incidenza di patologia invasiva da *S. pneumoniae* per età negli Stati Uniti, 1998 (25)

denza del tutto comparabile a quelle segnalate da altri Paesi europei.

Vaccini

I primi vaccini antipneumococcici introdotti erano composti da antigeni polisaccaridici capsulari purificati; la prima formulazione vaccinale, adottata nel 1977, era composta da 14 differenti antigeni e fu poi sostituita nel 1983 da una formulazione contenente ben 23 polisaccaridi capsulari (Pneumovax), contenente l'85-90% dei sierotipi in grado di causare patologia invasiva in età pediatrica ed adulta.

Tali vaccini non si sono poi però dimostrati in grado di produrre un'efficace risposta immune in età pediatrica (soprattutto prima dei 2 anni di vita), poichè gli antigeni polisaccaridici capsulari sono di tipo T-indipendente, in grado cioè di stimolare la risposta B-linfocitica ma non quella T-linfocitica. Il sistema immunitario acquisisce la capacità di sviluppare risposte immunitarie ad antigeni T-indipendenti dopo i 2 anni di vita, ma alcuni tra i sierotipi che causano la maggior parte delle infezioni invasive rimangono poco immunogeniche fino ai 5 anni di età.

La coniugazione dei polisaccaridi capsulari con proteine crea invece un complesso antigenico in grado di modificare la risposta immunitaria, rendendola da T-indipendente a T-dipendente.

Nel 2000 negli Stati Uniti è stato introdotto il primo vaccino antipneumococcico coniugato (Prevenar, PCV7), formato dai 7 sierogruppi batterici maggiormente responsabili di infezioni invasive nell'infanzia (14-6-19-18-23-4-9) coniugati con una variante non tossica della tossina difterica (CRM197).

In seguito all'introduzione del vaccino, dal 1999 al 2003 si è osservato che nei bambini di età < 5 anni,

Tabella 2 - Casi di meningite da Pneumococco in Italia dal 1994 al 2006 distribuiti per classi di età. Fonte: Sistema di sorveglianza dedicato alle meningiti batteriche SIMI-ISS (27)

Anni	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	Totale
1994	9	10	3	7	2	42	34	1	108
1995	14	15	11	3	9	87	37	2	178
1996	10	15	5	7	6	90	48	2	183
1997	20	18	9	2	14	97	68	2	230
1998	19	25	4	7	14	105	82	2	258
1999	13	22	5	2	13	153	95	3	306
2000	17	20	6	6	7	124	62	1	243
2001	16	30	4	4	6	104	65	3	232
2002	22	24	9	2	6	98	63	4	228
2003	22	31	7	7	11	120	108	2	308
2004	19	19	6	3	5	131	112	5	300
2005*	17	25	3	5	7	124	106	4	291
2006*	7	11	3	2	5	77	68	2	175
Totale	205	265	75	57	105	1352	948	33	3040

* dati non definitivi aggiornati al 2 novembre 2006

Legenda: ni=non identificati

Tabella 2 - Casi di meningite segnalati nel 2006 (dati non definitivi, aggiornati al 2 novembre 2006), suddivisi per regione e agente eziologico e totale dei casi segnalati nel 1994 2000 e 2003. Fonte: Sistema di sorveglianza dedicato alle meningiti batteriche SIMI-ISS (27)

Regioni	S	P	M	H	T	L	a	n.i.	Totale
Abruzzo	0	1	2	0	0	1	0	4	8
Basilicata	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Calabria	0	1	1	0	0	0	1	1	4
Campania	1	20	11	0	0	0	1	2	35
Emilia Romagna	1	24	8	2	1	1	5	11	53
Friuli Venezia Giulia	0	5	3	0	0	1	3	1	13
Lazio	0	0	8	0	0	0	1	0	9
Liguria	1	7	4	1	0	1	2	4	20
Lombardia	4	52	30	3	1	5	9	21	125
Marche	0	0	4	0	0	1	0	2	7
Molise	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Piemonte	0	31	15	1	1	3	16	19	86
Puglia	1	4	1	1	0	0	2	4	13
Sardegna	0	3	6	1	0	0	1	3	14
Sicilia	3	2	5	1	0	0	0	6	17
Toscana	3	11	12	1	0	1	5	1	34
P.A. Bolzano	0	1	4	0	0	0	1	4	10
P.A. Trento	0	1	3	0	0	1	0	1	6
Umbria	0	0	3	0	0	0	0	0	3
Val d'Aosta	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Veneto	1	11	7	0	0	2	4	8	33
Totale 2006	15	175	127	11	3	17	51	94	493
Totale 2003	21	308	278	35	18	26	79	202	967
Totale 2000	26	243	250	57	33	39	65	197	910
Totale 1994	26	108	164	86	31	27	28	140	610

Legenda: S: *Streptococcus agalactiae* (GBS); P: pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*); M: meningococco (*Neisseria meningitidis*); H: *Haemophilus influenzae*; T: *Mycobacterium tuberculosis*; L: batteri del genere *Listeria*; a: altri agenti eziologici; ni: agenti eziologici non identificati

l'incidenza di patologie invasive (IPD) da sierotipo vaccinale è diminuita del 94% (I.C. 92-96%), passando da 80 casi su 100.000 a 4,6 casi su 100.000. L'incidenza totale delle forme invasive (tutti i sierotipi) è diminuita del 75% (I.C. 72-78%) passando da 96,7 su 100.000 a 23,9 su 100.000. (MMWR, 2005, 54, n. 6).

Per quanto riguarda la popolazione non considerata obiettivo vaccinale (tutti i soggetti di età > 5 anni), il tasso di incidenza delle IPD è diminuito del 62% (I.C. 59-66%) dal 1999 al 2003 e la riduzione più importante è stata registrata nei soggetti con età > 65 anni (da 33,6 su 100.000 a 11,9 su 100.000 nel 2003) (28).

Il tasso delle IPD dovute a ceppi con ridotta sensibilità alla penicillina e resistente a più antibiotici ha registrato negli USA un picco nel 1999 e, successivamente, è diminuito nel 2004, rispettivamente, da 6,3 a 2,4 su 100.000 (riduzione del 57%) e da 4,1 a 1,7 su 100.000 (riduzione del 59%). Nei bambini di età < 2 anni, l'incidenza delle IPD dovute a ceppi resistenti è passata da 70,3 a 13,1 su 100.000 (riduzione dell'81%). Nei soggetti di età > 65 anni, l'incidenza delle IPD da ceppi resistenti è passata da 16,4 a 8,4 su 100.000 (riduzione del 49%) (29).

Dall'esperienza pubblicata dagli epidemiologi statunitensi (30) è emerso che una campagna vaccinale estesa a

tutti i neonati non solo fa ridurre drammaticamente l'incidenza di patologie invasive nella popolazione pediatrica, ma anche nella popolazione generale non vaccinata: questi dati sono tra i primi a suggerire che i neonati ed i bambini troppo piccoli (< 2 mesi di età) per ricevere il vaccino, beneficiano di un evidente effetto di "herd immunity".

Sulla base di nuove evidenze scientifiche, la maggior parte dei Paesi Europei (inclusi Francia, Regno Unito e Germania) ha deliberato in favore di una offerta universale ai nuovi nati, inserendo il vaccino pneumococcico nel calendario vaccinale dell'età evolutiva

In Italia il vaccino eptavalente coniugato (PCV7) è stato registrato nel 2001.

Schema vaccinale

Attualmente in Italia è disponibile solo 1 tipo commerciale di vaccino eptavalente coniugato antipneumococcico (Prevenar), a somministrazione intramuscolare a partire dal 3° mese di vita.

Il vaccino coniugato può essere somministrato contemporaneamente alle altre vaccinazioni ma non va mai mescolato ad esse.

Data l'incidenza più elevata nel primo anno di vita si consiglia la vaccinazione con vaccino coniugato in tale periodo.

Nel febbraio 2000 l'Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) ha emanato le raccomandazioni per l'adozione della vaccinazione (Tab. 1) e nel gennaio 2001 la vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica è stata formalmente in-

serita nel calendario USA come descritto di seguito (MMWR 21 Gen 2001). In Italia, il Piano Nazionale Vaccini 2005/07 ha riconosciuto la validità di una schedula semplificata a tre dosi a partire dal 3° mese di età (Ciclo primario al 3° e 5° mese e booster all'11-12° mese): analogo schema a 2 + 1 dosi è stato raccomandato in Scandinavia e Regno Unito.

Controindicazioni ed effetti collaterali

Il vaccino eptavalente ha dimostrato una buona tollerabilità; è controindicata la somministrazione del vaccino in caso di:

- Ipersensibilità accertata ad uno dei componenti del vaccino, in particolare al tossoide differico, usato come carrier;
- Soggetto con sintomi riferibili a malattia infettiva all'atto della vaccinazione (potrebbe causare problemi di interpretazione del nesso di causalità con la vaccinazione in caso di evento avverso).

I bambini prematuri vanno vaccinati sulla base della loro età cronologica. Gli effetti collaterali più frequenti consistono in dolore, eritema e tumefazione nel sito di inoculo, febbre moderata, irritabilità, torpore, mialgie, astenia, rash cutanei.

Obiettivi futuri

Come definito dal Piano Nazionale Vaccinazioni 2005/07, obiettivo del programma di vaccinazione è ridurre le infezioni invasive da pneumococco nei bambini nei primi 5 anni di vita.

A tale scopo, tra le azioni previste, si definisce l'estensione di una offerta attiva a tutti i bambini nei primi tre

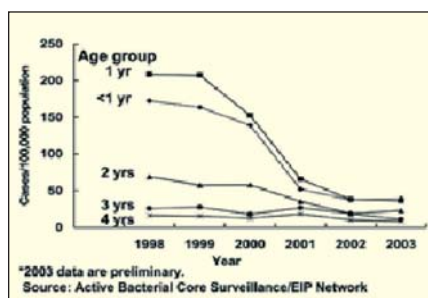


Fig. 18 - Invasive pneumococcal Disease by Age and year-children <5 years, 1998-2003*

Età	Ciclo di base	Richiamo
< 6 mesi	3 dosi con intervallo di 2 mesi l'una dall'altra	12-15 mesi
7-11 mesi	2 dosi con intervallo di 2 mesi l'una dall'altra	12-15 mesi
12-23 mesi	2 dosi con intervallo di 2 mesi l'una dall'altra	
≥ 24 mesi	1 dose	

anni di vita, secondo uno specifico programma a livello regionale.

Sulla base di tutte le nuove evidenze scientifiche, la maggior parte dei Paesi Europei (inclusi Francia, Regno Unito e Germania) ha deliberato in favore di una offerta universale ai nuovi nati, inserendo il vaccino pneumococcico nel calendario vaccinale dell'età evolutiva. Questo tipo di strategia, oltre ad incidere in maniera rilevante sulla morbosità, potrebbe innescare anche un effetto "herd immunity", che acquisterebbe maggior evidenza man mano che si accumulano le coorti di vaccinati.

Analogamente, diverse Regioni Italiane hanno adottato un programma di raccomandazione ed offerta attiva della vaccinazione, ritenendo che il vaccino pneumococcico coniugato possa e debba a pieno titolo essere inserito in un calendario raccomandato, al pari di altri vaccini già introdotti ad un uso diffuso.

Proprio recentemente è stata espressa la posizione dell'OMS su questo argomento (31), decisamente favorevole all'introduzione del vaccino pneumococcico coniugato – ed, in particolare, il vaccino attualmente disponibile, costituito da sette sierotipi (PCV7) – in programmi di immunizzazione universali.

Nell'aprile 2006 l'OMS ha cominciato a rivedere la rilevante quantità di letteratura sul vaccino contro lo pneumococco (PCV7), per valutare criticamente tutti i possibili benefici della vaccinazione ed, innanzitutto, la reale dimensione della patologia prevenibile nel mondo.

La patologia pneumococcica è, di fatto, la prima causa di mortalità prevenibile da vaccino in bambini di età < 5 anni in tutto il mondo (32). Infatti, l'OMS ha stimato che ne muoiono ogni anno 1,6 milioni di persone, inclusi 0,7-1 milione di bambini (31). Una significativa adozione della posi-

zione dell'OMS ha il potenziale di salvare vite umane ed è importante per raggiungere l'obiettivo del "Millennium Development Goal" dell'ONU, vale a dire ridurre di due terzi la mortalità infantile entro il 2015.

Non si tratta della sola meningite, ma anche di altre importanti malattie quali sepsi, batteriemie, polmoniti ed otiti. La persistenza di alti tassi di morbilità e mortalità deve spingere a considerare l'immunizzazione attiva nella prevenzione delle malattie da pneumococco in un quadro di beneficio di tutta la popolazione, in considerazione del rilevante effetto di "herd immunity", vale a dire di protezione significativa anche nei soggetti non vaccinati della stessa comunità. Inoltre, la resistenza dello pneumococco agli antibiotici (in primis, penicillina e macrolidi) è un grave e crescente problema in tutto il mondo. Basti ricordare che, dopo l'introduzione del PCV-7, negli Stati Uniti è stato osservato un declino delle malattie invasive dovute a ceppi di pneumococco resistenti alla penicillina dell'80%. E' questa una delle ragioni dell'importanza della prevenzione della malattia pneumococcica grazie alla vaccinazione.

In base a queste considerazioni, l'OMS considera che debba essere una priorità l'inclusione del PCV7 nel programma sanitario di tutti i Paesi.

Il documento sottolinea anche come il vaccino possa essere facilmente integrato nei calendari vaccinali routinari e, tra l'altro, può essere somministrato contemporaneamente agli altri vaccini: dunque, la posizione relativa all'implementazione del PCV7 è consistente con la posizione dell'OMS su tutti i nuovi vaccini, nell'intento di offrire la maggiore probabilità di realizzazione di un programma realistico.

Meningococco

La *Neisseria meningitidis* è la principale causa di meningite batterica dopo la riduzione dei casi dovuti ad *Haemophilus influenzae* tipo B e *Streptococcus pneumoniae*, in seguito all'introduzione dei vaccini coniugati per questi patogeni, dei casi da *Listeria*, grazie agli sforzi fatti per ridurre la contaminazione dei cibi, e dei casi da *Streptococcus B*, per l'uso di profilassi intrapartum in donne selezionate (34, 35-38). La malattia meningococcica invasiva (MMI) rappresenta un importante problema in età pediatrica. E' frequentemente misconosciuta in quanto si presenta con una variabilità di segni e sintomi e l'evoluzione della malattia può essere molto rapida per cui il tempo a disposizione per iniziare un'adeguata terapia che eviti eventuali sequele o il decesso è breve (37). Alcuni pazienti, quali soggetti con deficit del complemento (C5-C9) e con asplenia anatomica o funzionale, hanno un rischio maggiore di MMI. Anche i bambini sani, in occasione di viaggi o soggiorno in zone in cui il meningococco è endemico, possono essere a rischio maggiore di malattia meningococcica (36). La colonizzazione asintomatica delle alte vie respiratorie è frequente e costituisce la fonte di diffusione del germe. La trasmissione avviene da persona a persona attraverso le goccioline di saliva. Il periodo di incubazione è di 1-10 giorni, più spesso meno di 4 giorni (35).

Epidemiologia

L'OMS calcola che ogni anno si verificano nel mondo circa 300.000 casi con circa 30.000 decessi. Epidemie da meningococco sono tuttora frequenti nei Paesi poveri del pianeta ed in particolare nella fascia africana sub-sahariana. Nei paesi sviluppati la malattia si presenta generalmente in forma sporadica o come

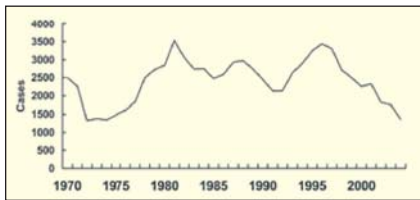


Fig. 19 - Meningococcal Disease-United States, 1972-2004

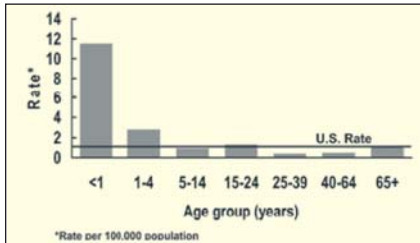


Fig. 20 - Meningococcal Disease, 1998 Incidence by Age Group

cluster circoscritti.

Negli Stati Uniti in più del 98% dei casi la MMI nei bambini e negli adulti è sporadica, ma dal 1991 la frequenza di epidemie localizzate è aumentata, specialmente nelle scuole (Fig. 19, 20). Ogni anno si verificano 1.400-3.000 casi di MMI con un'incidenza di circa 0,5-1,1/100.000. Sebbene l'incidenza annuale sia relativamente bassa, il tasso di mortalità e di sequele tra i sopravvissuti è rilevante (36). Il tasso di letalità è del 10%-14% (36) ed è più alto nei bambini più piccoli: 20% tra 1 e 4 anni di età, 25% tra i 5 ed i 14 anni (37). Importanti sequele, quali amputazione di dita o degli arti, sordità, convulsioni, alterazioni neurologiche si verificano nel 10-20% dei casi (39).

Dei 13 sierogruppi conosciuti di *Neisseria meningitidis*, 5 (A, B, C, W135, Y) sono patogeni per gli es-

seri umani. Essi si distribuiscono in modo diverso da un continente all'altro. In Europa e in America del Nord predominano i sierogruppi B, C ed Y (36), in Africa sub-Sahariana, Sud America e India il meningococco A (36, 40).

Negli Stati Uniti la proporzione dei casi legati ai diversi sierogruppi è cambiata negli ultimi 15 anni. Dal 1988 al 1991, la maggior parte dei casi era dovuta ai sierogruppi B e C, il sierogruppo Y era responsabile di circa il 2% dei casi. Dal 1996 al 2001, i casi dovuti al sierogruppo Y sono stati circa il 21%, quelli dovuti ai sierogruppi B e C sono stati rispettivamente il 31% e il 42% (34). Da rilevare è il recente aumento di frequenza di infezioni sostenute dal sierogruppo Y, che ora costituisce circa il 40% dei casi di MMI rispetto al 2% degli anni '80 (37-38).

La proporzione dei casi attribuibili ad ogni sierogruppo varia anche in base alle fasce di età.

Nel 2001 il 65% dei casi nei bambini di età inferiore ad un anno erano dovuti al sierogruppo B, per il quale non vi è un vaccino disponibile (Tab. 4) (36). Nei bambini tra 2 e 5 anni i sierogruppi A, C, Y e W-135 causano circa il 48% dei casi; gli stessi sierogruppi sono responsabili di circa il 65% dei casi nella fascia di età 6-11 anni. I sierogruppi C, Y e W-135 sono responsabili di circa due terzi di casi di malattia meningococcica nei soggetti tra 2 e 22 anni (37). Tra i soggetti di età compresa tra 18 e 34 anni 41% dei casi è attribuibile al sierogruppo B, il 25% al sierogruppo C

e il 14% al sierogruppo Y (34).

La distribuzione per gruppi di età indica che l'incidenza di MMI nei pazienti pediatrici ha due picchi. L'incidenza è maggiore nei bambini di età inferiore ai 12 mesi (9,2/100.000); un secondo picco (1,2/100.000) si verifica durante l'adolescenza, nella fascia di età 15-19 anni, che dovrebbe essere inclusa in attività di catchup fino ai 20 anni. Gli adolescenti di 15 anni o più grandi hanno maggior probabilità rispetto ai lattanti ed ai bambini di avere una meningococcemia senza meningite (40% vs 20%), shock (69% vs 27%) ed una prognosi negativa (22,5% vs 4,6%) (41). La letalità è più elevata nelle fasce di età più elevate.

Importanti epidemie dovute al sierogruppo A si verificano in Africa, in un'area che si estende dall'Etiopia al Senegal (Fig. 21). L'incidenza di MMI in questa area è molto più elevata rispetto a quella dei paesi industrializzati (500-1000 casi/100.000) e le epidemie si ripetono ogni 8-12 anni (34).

In Europa il sierogruppo C è la causa prevalente di MMI e dal 1990 ha determinato diverse epidemie nelle scuole (38). Negli anni '90 si sono verificate epidemie da sierogruppo C nel Regno Unito e in Spagna (42). Dai dati dell'anno 2002 relativi al Regno Unito e all'Irlanda si evidenzia l'impatto della vaccinazione in quelle fasce di età per le quali è stata promossa una campagna vaccinale con vaccino coniugato per il sierogruppo C (42-43). Dall'introduzione del vaccino anti-meningococcico coniugato nel Regno Unito si è avuta una riduzione del 86,7% dell'incidenza di casi da sierogruppo C, con una concomitante riduzione del numero di decessi, passati da 67 nel 1999 a 5 nel 2001. In Irlanda l'offerta di vaccinazione è stata estesa con un programma di

Tabella 4 - Meningococcal Disease in the United States

• Distribution of cases by serogroup varies by time and age group
• In 1996-2001
-21% serogroup Y
-31% serogroup B
-42% serogroup C
-65% of cases among children <1 year of age due to serogroup B

catch-up a tutti i soggetti con meno di 22 anni ed il vaccino coniugato per il sierogruppo C è stato inserito nel ciclo di vaccinazione primaria per l'infanzia. Il grande sforzo di vaccinare un terzo della popolazione del paese ha portato ad un rilevante calo nel numero di casi di infezione da meningococco C: da 3,76/100000 nel 1999-2000 a 0,94/100000 nel 2001 pari ad una riduzione del 75%. Nel 2001 ci sono stati otto casi mortali in meno causati dal sierogruppo C e quattro fallimenti vaccinali, inoltre non si è osservato nessun aumento nell'incidenza di altri sierogruppi o in altre classi di età (43).

Dal 1999 altre nazioni europee hanno introdotto la vaccinazione; tutte avevano incidenze di meningite meningococcica superiori a 3 per 100.000, ed una percentuale di casi da gruppo C del 30% almeno (44-45). Ogni nazione ha adottato strategie basate sulla propria situazione epidemiologica. In Olanda, ad esempio, l'incidenza nei bambini sotto l'anno di età è stata considerata insufficiente a giustificare la vaccinazione estesa (2,4 per 100.000) ed è stato quindi deciso di vaccinare i bambini nel secondo anno di vita (46). In tali paesi europei le campagne di vaccinazione di massa hanno ridotto la morbilità e la mortalità associate alla malattia invasiva menin-

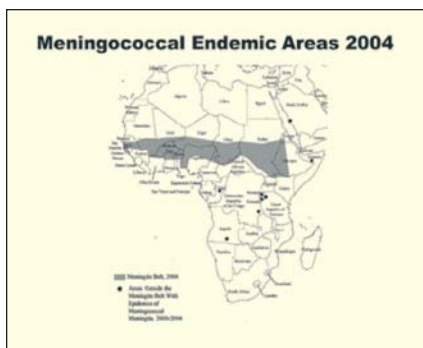


Fig. 21 - Meningococcal Endemic Areas 2004

gococcica (Fig. 22) (47). Un'evoluzione inattesa della vaccinazione di massa contro il meningococco di tipo C si è avuta in Spagna, dove, dopo estesa campagna vaccinale, è stata riscontrata la presenza di un tipo B molto virulento che i ricercatori ipotizzano possa essere derivato da una mutazione genetica del tipo C "vaccinabile" (48).

In Italia, il 30% circa delle meningiti batteriche è dovuto a *Neisseria meningitidis*, con una media di 215 casi annuali segnalati nel periodo 1995-2003 al Sistema Nazionale di Sorveglianza. L'incidenza è circa tre volte inferiore rispetto alla media europea (nel 2002: 0,4 /100.000 rispetto ad 1,4/100.000). Tale incidenza si è mantenuta costante negli ultimi 7 anni (40). Nel periodo 2000-2004, sono stati segnalati in totale 1296 casi di meningite e sepsi meningococcica, pari ad una media di 260 casi per anno (range 203-342). Dei 1296 casi totali, 808 erano segnalati come sola meningite (62%), 269 come sepsi (21%), e 218 come meningite e sepsi (17%). La letalità è stabile negli anni, con una media del 14%. La prognosi varia invece a seconda del quadro clinico: le forme settiche, infatti, sono caratterizzate, in un'elevata percentuale di casi, da un decorso fulminante, con una letalità del 30%; i casi con meningite e sepsi hanno una letalità intermedia (13%), mentre i casi segnalati come sola meningite hanno una letalità ben più bassa, attestandosi attorno al 2,4% (49-50). Non ci sono invece differenze significative nella letalità osservata per sierogruppo (gruppo B: 10%; gruppo C: 14% $p=0,09$). Come nel resto di Europa, anche in Italia la maggioranza dei casi è attribuibile ai gruppi B e C (44). Dall'esame dei dati disponibili dal 1994 al 2002 risulta che il sierogruppo B ha sempre nettamente

predominato sul sierogruppo C; tuttavia dal 2002 vi è stato un evidente cambiamento nel rapporto C/C+B: dal 25% nel 2001, al 43% nel 2003 fino al 58,66% del 2004 (dati provvisori, forniti in data 27 gennaio 2005) (44-45, 51-52). Nel 2004 il numero dei casi dovuti al sierogruppo C ha superato nettamente il numero dei casi da sierogruppo B; soprattutto nell'area 0-4 anni nella quale si manifesta il numero più elevato dei casi (51-52). Dai dati forniti dal Sistema Informatizzato Malattie Infettive (SIMI) dell'ISS, si ricava che il numero di casi di meningite presenta, oltre il picco tra 0 e 4 anni (soprattutto nel 1° anno), una seconda curva di frequenza, in corrispondenza della pubertà: nel 2004 si sono avuti 12 casi di meningite nel gruppo di età 10-14 anni (con il 75% di meningococco C) e 28 casi nel gruppo di età 15-24 anni (con un'incidenza del 50% di meningococco C) (Tab. 5, 6) (51).

Vaccini disponibili

I vaccini per il meningococco a disposizione possono essere polisaccaridici non coniugati o coniugati. I vaccini polisaccaridici sono T-cell indipendenti e stimolano i linfociti B maturi che producono anticorpi, ma non la memoria immunologica. I vac-

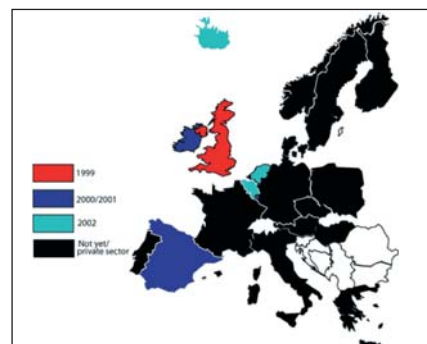


Fig. 22 - Stato della vaccinazione contro il meningococco C in Europa, per nazione ed anno di introduzione (31)

cini coniugati covalenti uniscono il polisaccaride ad un carrier proteico, rendendolo T-cell dipendente e capace di stimolare una memoria immunologia che risulta in un'immunità maggiore e più duratura (53).

Il vaccino polisaccaridico tetravalente (MPSV4) contiene antigeni polisaccaridici verso i gruppi A, C, Y e W-135. E' disponibile negli Stati Uniti dal 1982 ed è utilizzabile per la vaccinazione di individui di età superiore ai 2 anni (37).

Il sierogruppo B non è contenuto nel vaccino, poiché il suo polisaccaride capsulare è poco immunogeno negli umani, ha un'analogia strutturale per il tessuto neuronale fetale umano (teorico rischio di generare autoimmunità) e gli anticorpi anticapsulari del sierogruppo B hanno un'attività battericida scarsa. Quindi il vaccino MPSV4 non conferisce protezione verso l'infezione da sierogruppo B che è responsabile per circa il 30% di tutte le forme di MMI negli Stati Uniti (53).

Può essere usato in soggetti immunodepressi o in trattamento con immunosoppressori: da ricordare che in questi casi la risposta immunitaria al vaccino può essere ridotta. Il vaccino può essere usato insieme ad altri vaccini e anche alla immunoglobuline, purché vengano utilizzati una siringa, un ago e una sede di iniezione differenti (54).

Vaccino coniugato: per il vaccino meningococcico avviene quanto è accaduto per il vaccino contro l'Hib e contro lo pneumococco: tutti i vaccini inizialmente preparati con i polisaccaridi capsulari, sono poco o non sono immunogeni per soggetti di età inferiore ai 2 anni. Tale comportamento è strettamente legato alla T indipendenza degli antigeni polisaccaridici. Questa deficienza immuno-

logia, così importante quando si vogliono combattere, con la vaccinazione, malattie che colpiscono prevalentemente le prime età della vita, può essere superata copulando alcune proteine immunogeniche con i polisaccaridi o con gli oligosaccaridi, per convertire queste sostanze in antigeni T dipendenti (54).

Inizialmente l'attenzione dei ricercatori si è rivolta alla preparazione di vaccini coniugati con i polisaccaridi A e C. Sono state usate come proteine vettrici quelle già impiegate nella preparazione dei vaccini contro l'-Hib, come l'anatossina difterica, l'anatossina tetanica, la proteina della membrana esterna del meningococco e quella di una mutante non tossica della tossina difterica CRM 197.

Dal 2005 negli Stati Uniti è stato approvato un vaccino che contiene i sierogruppi A, C, Y, W-135 coniugato al tossoide difterico (MCV4) per l'immunizzazione attiva di adolescenti ed adulti di età compresa tra gli 11 ed i 55 anni (34, 36-37).

Immunogenicità ed efficacia

Vaccino polisaccaridico tetravalente: è T-cell indipendente, per cui è scarsamente immunogeno e non è efficace nei bambini di età inferiore ai due anni, ma ha un'efficacia dell'85%

verso i sierogruppi A e C nei bambini di età superiore ai 4 anni e negli adulti. Verso i sierogruppi Y e W-135 l'efficacia non è stata documentata (36, 38).

I livelli di anticorpi protettivi si raggiungono entro 7-10 giorni dalla vaccinazione e gli effetti collaterali sono modesti (37). L'immunità si riduce dopo tre anni dalla somministrazione iniziale (53). Sebbene i bambini vaccinati tra 1 e 4 anni di vita abbiano una buona risposta immunologia iniziale, i titoli anticorpali progressivamente si riducono durante il follow-up e tale declino non è significativamente influenzato da dosi booster somministrate due anni dopo la vaccinazione. I livelli anticorpali tornano ai livelli pre-vaccinazione entro 5 anni, soprattutto nei bambini tra i 2 ed i 6 anni di età (37). In caso di persistenza di alto rischio vanno effettuati richiami ogni 3-5 anni. Anche negli adulti sani i livelli anticorpali si riducono, ma gli anticorpi sono rilevabili anche dopo 10 anni dalla vaccinazione (34).

Vaccino coniugato: i vaccini coniugati che contengono il sierogruppo C oppure il sierogruppo C ed A sono sicuri e stimolano la memoria immunologia (53).

Tabella 5 - Casi annuali di meningite segnalati da Neisseria Menigitidis, suddivisi per classi di età (* Dati non definitivi, aggiornati al 6 aprile 2006)

	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	TOTALE
1994	17	42	17	12	28	31	11	6	164
1995	27	39	18	6	60	40	9	1	200
1996	27	29	14	13	35	42	8	1	169
1997	24	39	18	14	39	34	12	2	182
1998	17	31	24	11	30	33	9	0	155
1999	34	41	29	17	51	78	25	0	275
2000	27	42	30	16	58	68	8	1	250
2001	16	40	23	16	42	50	16	0	203
2002	22	50	16	11	53	55	9	1	217
2003*	29	56	22	19	59	77	12	4	278
2004*	33	83	27	33	63	90	10	3	342
2005*	29	48	33	14	61	70	26	2	283
2006*	5	12	4	1	10	13	2	0	47

Tabella 6 - Neisseria Meningitidis per sierogruppo (* Dati non definitivi, aggiornati al 6 aprile 2006)

	Sierogruppo	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	TOTALE
1994	B	4	10	2	3	11	6	0	4	40
	C	1	5	0	2	3	1	2	0	14
1995	B	9	13	7	2	26	15	1	1	74
	C	1	1	2	0	6	1	1	0	12
1996	B	16	11	5	2	10	15	2	1	62
	C	0	6	1	4	5	0	0	0	16
1997	B	10	11	5	2	13	8	2	1	52
	C	2	3	2	3	6	5	1	0	22
1998	B	2	7	8	0	10	6	1	0	34
	C	3	3	1	1	9	6	1	0	24
1999	B	16	19	8	4	25	20	6	0	98
	C	1	3	1	1	5	14	2	0	27
2000	B	12	17	12	3	18	27	1	0	90
	C	1	5	2	3	17	8	0	0	36
2001	B	6	21	6	5	13	13	2	0	66
	C	1	3	5	1	4	5	3	0	22
2002	B	10	15	8	3	12	15	3	1	67
	C	2	19	3	3	9	9	1	0	46
2003*	B	12	16	9	6	18	24	5	0	90
	C	7	16	5	5	17	16	1	0	67
2004*	B	11	14	3	5	17	24	1	1	76
	C	11	36	6	12	14	20	2	1	102
2005*	B	8	14	11	3	25	22	3	2	88
	C	10	24	10	5	27	24	10	0	110
2006*	B	1	4	1	0	6	5	1	0	18
	C	1	4	1	0	1	3	0	0	10

Gli anticorpi battericidi e gli anticorpi specifici rimangono allo stesso livello per 12 mesi nell'83% dei vaccinati per gli anticorpi verso il polisaccaride A e nel 52% per il C (54). La più estesa esperienza è stata condotta nel Regno Unito. Nel novembre 1999 il Regno Unito è stato il primo paese che ha introdotto su larga scala il vaccino coniugato per il meningococco C, responsabile ogni anno circa 1.500 casi di malattia e 150 decessi (42, 44, 53). La vaccinazione, avviata nel 1999 per tutti i nuovi nati ed associata nel 1999-2000 ad una campagna di recupero rivolta a bambini e ragazzi fino a 18 anni, ha garantito un rapido controllo dei casi, con una riduzione di incidenza del 86.7% dal 1999 al 2001 nella popolazione fino a 20 anni di età (42, 53). Il follow-up di quattro anni ha dimostrato un'efficacia del vaccino superiore al 82% in tutti i

bambini vaccinati; in particolare l'efficacia del vaccino è stata stimata del 97% per gli adolescenti e del 92% per i bambini di età inferiore ai due anni e per gli adolescenti. Un altro studio ha stimato una riduzione del 67% nei casi di malattia meningococcica da sierogruppo C nei bambini non vaccinati (53). Le morti da malattia meningococcica invasiva sono diminuite da 67 a 5 dal 1999 al 2001 (37).

- Uno studio recente ha confrontato il vaccino MCV4 ed il vaccino MPSV4 nei bambini dai 2 ai 10 anni. Il vaccino MCV4 ha un profilo di sicurezza simile e produce una risposta anticorpale battericida maggiore e più persistente nei confronti dei sierogruppi A, C, Y e W-135 rispetto al vaccino MPSV4 (53, 55). I livelli di anticorpi protettivi generalmente sono individuabili da 7 a 10 giorni dopo la vaccinazione (39).

Effetti collaterali

- Gli effetti collaterali del vaccino polisaccaridico tetravalente sono poco frequenti e per lo più consistono in sintomi e segni a carico della sede d'inoculazione: eritema, piccolo indurimento o lieve dolore in sede di iniezione; sono rare le reazioni sistemiche (febbre, malessere, mal di testa) che vengono osservate nelle prime 24 ore dalla somministrazione. Le reazioni anafilattiche sono eccezionali.
- La sicurezza del vaccino coniugato è stata dimostrata in uno studio clinico controllato (56, 44, 57); successivamente, la sorveglianza degli eventi avversi condotta in Inghilterra durante la campagna di vaccinazione ha confermato che il vaccino è sicuro, con una frequenza di segnalazioni di reazioni avverse pari ad 1 caso ogni 2.875 dosi (57). Si trattava quasi esclusiva-

mente di reazioni lievi (cefalea, reazioni nella sede di iniezione, febbre); la frequenza stimata di reazioni anafilattoidi è stata di 1 caso ogni 500.000 dosi (44).

- Uno studio recente ha confrontato il vaccino MCV4 ed il vaccino MPSV4 nei bambini dai 2 ai 10 anni. I più comuni effetti collaterali negli adolescenti e negli adulti sono il dolore locale, mal di testa e stanchezza (53). Le reazioni locali che compaiono entro 7 giorni dalla vaccinazione sono comparabili a quelle del vaccino polisaccaridico (58.8% e 58.3% rispettivamente). Anche le reazioni sistemiche, soprattutto febbre, sono sovrapponibili (53.5% e 52%). Sono stati notificati 5 casi di Sindrome di Guillain Barrè (GBS) in ragazzi dai 17 ai 18 anni entro 14-31 giorni dalla vaccinazione con MCV4. Il CDC stabilisce che per ora non ci sono evidenze sufficienti per definire una relazione causale tra GBS e il vaccino MCV4 (39, 53).

Calendario vaccinale in Italia

In Italia attualmente si utilizza la schedula vaccinale a due dosi entro il 1° anno di vita (3° e 5° mese), seguite da un booster dopo l'anno (13° mese). Se il bambino inizia il ciclo vaccinale a un anno compiuto, può bastare una singola somministrazione. Secondo alcuni, per ottenere il massimo beneficio andrebbe utilizzata l'associazione tra vaccino coniugato da somministrare sotto i 2 anni di vita (con calendari diversi a seconda dell'età in cui effettivamente si inizia l'immunizzazione), seguito da una dose di vaccino polisaccaridico sopra il secondo anno di vita, quando cioè l'organismo diventa in grado di produrre un'adeguata risposta immunitaria a un antigene non proteico (40).

Indicazioni

Esistono alcune situazioni a rischio che rendono consigliabile la vaccina-

zione, con i vaccini coniugati o non coniugati, contro il meningococco a seconda dell'età:

- tutti i soggetti, sopra 2 anni di età, che vivono in aree nelle quali la malattia meningococcica, e in particolare la meningite, sono iperendemiche, nelle quali l'incidenza della malattia meningococcica supera i 10 casi/100.000 nel corso di tre mesi;
- le reclute al momento dell'arruolamento;
- soggetti con asplenia anatomica o funzionale (talassemia, drepanocitosi, Gaucher o altro): in questi la risposta in IgG è normale, mentre la risposta in IgM risulta deficitaria;
- soggetti con deficit di fattori del complemento; la vaccinazione deve essere ripetuta ogni 3 anni;
- soggetti che si accingono a partire per soggiorni in aree gravate da elevata incidenza di malattia meningococcica o nelle quali è in atto un'epidemia di forti proporzioni;
- soggetti che sono stati esposti al contagio (conviventi o compagni di asilo, di scuola materna o di scuola dell'obbligo): in questi la vaccinazione antimeningococcica deve essere presa in considerazione come risorsa complementare. Non deve mai sostituire la profilassi con chemioterapici, ma può servire per ridurre i casi secondari (54).

Nel 2005 l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) del CDC ha indicato che il vaccino MCV4 è raccomandato nei giovani adolescenti tra gli 11 ed i 12 anni, negli adolescenti che iniziano la scuola superiore, nei ragazzi che frequentano il college e che vivono negli alloggi universitari e nei pazienti di età superiore agli 11 anni che presentano un maggior rischio di malattia meningococcica (deficit del complemento, asplenia anatomica o funzionale, adolescenti che si recano

in luoghi dove N.Meningitidis è endemico) (36, 39, 53). La licenza del vaccino tra i 2 ed i 10 anni dovrebbe essere disponibile dal 2007 (37).

Il richiamo è indicato per le persone che hanno ricevuto il vaccino polisaccaridico e rimangono ad alto rischio per infezione meningococcica. Per i bambini di età inferiore ai 4 anni al momento della prima vaccinazione con vaccino polisaccaridico, l'ACIP consiglia il richiamo dopo 2-3 anni. Per gli altri bambini e per gli adulti lo consiglia dopo 3-5 anni con vaccino polisaccaridico tra i 2 ed i 10 anni e dopo i 55 anni, con vaccino coniugato tra i 10 ed i 55 anni (38).

Obiettivi da raggiungere

Secondo l'OMS l'attuazione di campagne di immunizzazione di massa ha contribuito a controllare le epidemie da sierogruppi A e C in tutto il mondo. In molte aree è però necessario sviluppare un'adeguata sorveglianza per individuare eventuali epidemie ed eseguire vaccinazioni di emergenza con vaccini che contengano i sierogruppi A e C o i sierogruppi A, C, Y, W-135 per ottenere il massimo beneficio da questi interventi. Oltre a campagne di vaccinazione di emergenza, si raccomanda l'uso dei vaccini antimeningococco per i gruppi a rischio: persone che fanno parte di unità militari o di campi di addestramento, viaggiatori in aree endemiche, soggetti con deficit immunitari. La vaccinazione di routine di bambini in età scolare è stata adottata in diversi paesi, anche se non si conosce la durata esatta della protezione (58).

Per l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) del CDC negli Stati Uniti l'obiettivo è che entro il 2008 tutti gli adolescenti a partire dagli 11 anni di età siano vaccinati con il vaccino MCV4 (39, 53).

Nella situazione Italiana una vacci-



GLI EFFETTI COLLATERALI DEL VACCINO POLISACCARIDICO TETRAVALENTE SONO POCO FREQUENTI E PER LO PIÙ CONSISTONO IN SINTOMI E SEGNI A CARICO DELLA SEDE D'INOCULAZIONE

nazione estensiva di tutti i nuovi nati entro il 2° anno di vita potrebbe prevenire, nel giro di 4-5 anni, circa 20 casi all'anno di meningite. Le analisi costo-benefici non sono in favore della vaccinazione; tuttavia, si ritiene necessario rendere l'informazione preventiva disponibile a tutta la popolazione e rendere il vaccino disponibile in tutte le Aziende Sanitarie Locali. Il monitoraggio dell'incidenza della malattia nella popolazione generale consentirà di individuare le fasce di età maggiormente a rischio in cui attuare programmi mirati di vaccinazione (11).

Influenza

L'influenza è una malattia respiratoria acuta dovuta alla infezione da virus influenzali. È una malattia stagionale che, nell'emisfero occidentale, si verifica durante il periodo invernale. Il primo isolamento di virus influenzale nell'uomo risale al 1933 in Inghilterra (in precedenza erano stati isolati virus influenzali sia da polli che da suini). Da allora, ne sono stati identificati tre tipi differenti, costituenti il genere Orthomixovirus: il virus tipo A e il virus tipo B, responsabili della sintomatologia influenzale classica, e il tipo C, di scarsa rilevanza clinica (generalmente asintomatico).

I virus di tipo A circolano sia nell'uomo che in altre specie animali e sono ulteriormente suddivisi in sottotipi, distinti in base alle differenze tra le proteine di superficie emag-

glutinina (HA) e neuramminidasi (NA), verso le quali si indirizza la risposta immunitaria dei soggetti infettati o vaccinati. Ad oggi sono stati identificati 15 sottotipi di emagglutinina e 9 di neuramminidasi (Fig. 23). I virus di tipo B sono presenti solo nell'uomo e non esistono sottotipi distinti.

L'infezione decorre nella maggior parte dei casi senza complicanze. Tuttavia in alcuni gruppi di età (anziani e bambini <2 anni) e negli individui con malattie croniche, la probabilità di sviluppare complicanze è più elevata (59).

I soggetti in età pediatrica rappresentano la fonte principale di diffusione dell'infezione sia a livello familiare, sia a livello di comunità, contribuendo in modo determinante ad incrementare l'impatto socioeconomico della malattia nella popolazione generale. Sul piano economico, l'assenteismo lavorativo e la perdita di giornate produttive rappresentano una voce sostanziosa dei costi complessivi. Inoltre le complicanze, come l'incremento dei casi di ospedalizzazione, tendono ad aumentare notevolmente la richiesta di assistenza sanitaria e, quindi, i costi indiretti della malattia. (60-62).

Epidemiologia

Alla base della epidemiologia dell'influenza vi è la marcata tendenza di tutti i virus influenzali a variare, cioè ad acquisire cambiamenti nelle proteine di superficie che permetto-

no loro di aggirare la barriera costituita dalla immunità presente nella popolazione che in passato ha subito l'infezione influenzale. Questo significa che le difese che l'organismo ha messo a punto contro il virus dell'influenza che circolava un anno, non sono più efficaci per il virus dell'anno successivo.

Per questi motivi la composizione del vaccino deve essere aggiornata tutti gli anni e la sorveglianza è fondamentale per preparare il vaccino per la stagione successiva in base ai ceppi che hanno avuto maggior diffusione nell'ultimo periodo epidemico (11, 62).

I cambiamenti antigenici possono avvenire secondo due meccanismi distinti:

1. Deriva antigenica (antigenic drift). Si tratta di una graduale modifica della sequenza degli aminoacidi che compongono le proteine in grado di stimolare una risposta immune. Questo fenomeno riguarda sia i virus A che i B (ma negli A avviene in modo più marcato e frequente) ed è responsabile delle epidemie stagionali. Infatti le nuove varianti diventano sufficientemente irrecognoscibili agli anticorpi nella maggior parte della popolazione, così da rendere un ampio numero di individui suscettibile al nuovo ceppo.

2. Spostamento antigenico (antigenic shift). È un fenomeno che riguarda solo i virus influenzali di tipo A e consiste nella comparsa nell'uomo di un nuovo ceppo virale con una proteina di superficie (HA e/o NA) appartenente a un sottotipo diverso da quelli comunemente circolanti nell'uomo. Gli shift antigenici sono dovuti o a riassortimenti tra virus umani e animali (aviari o suini) oppure alla trasmissione diretta di virus non umani all'uomo (l'esempio più recente è quello verificatosi ad HongKong nel 1997). Quindi la fonte dei nuovi

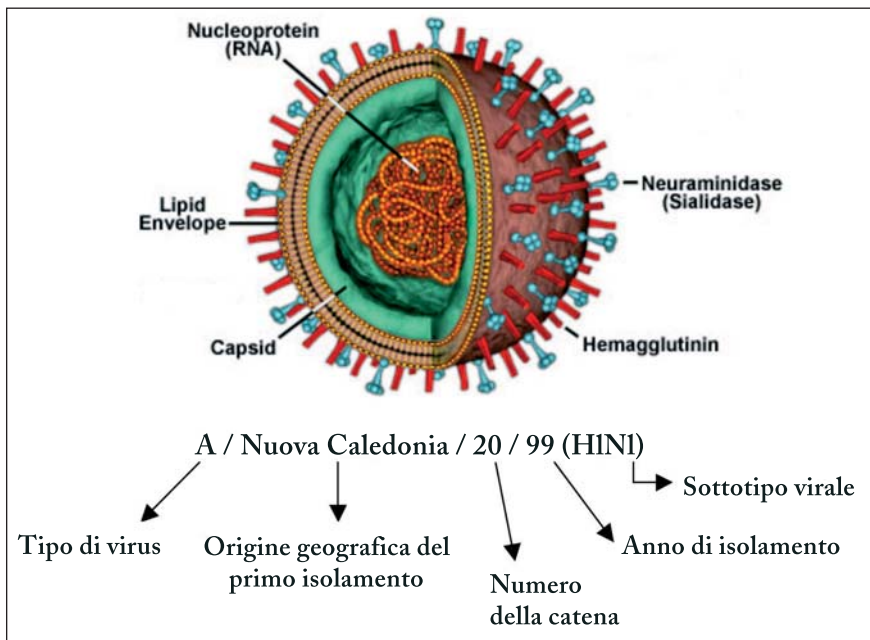


Fig. 23 - Anatomia ed esempio di nomenclatura del virus influenzale

sottotipi sono sempre virus animali. Poiché la popolazione non ha mai incontrato prima questi antigeni, in determinate circostanze questi cambiamenti di maggiore entità possono provocare una infezione improvvisa e invasiva in tutti i gruppi di età, su scala mondiale, che prende il nome di "pandemia" (59).

Le pandemie si verificano ad intervalli di tempo imprevedibili e in questo secolo sono avvenute nel 1918 (Spagnola, sottotipo H1N1), nel 1957 (Asiatica, sottotipo H2N2) e nel 1968 (Hong Kong, sottotipo H3N2). La più severa, nel 1918, ha provocato almeno 20 milioni di morti.

È comunque importante sottolineare che la comparsa di un ceppo con proteine di superficie radicalmente nuove, quindi di un virus influenzale completamente diverso da quelli precedenti, non è di per sé sufficiente per dire che si è verificata una pandemia. Occorre anche che il nuovo virus sia capace di trasmettersi da uomo a uomo in modo efficace. E i virus di sottotipo H5N1 isolati da vari individui ad Hong Kong nel 1997 non possedevano, fortuna-

tamente, questa caratteristica. Un evento simile si è avuto nel 1999, quando due bambini, sempre di Hong Kong risultarono affetti da influenza causata dal virus sottotipo A(H9N2), solitamente infettivo sugli uccelli. Anche in questo caso, però, il virus non si è trasmesso ad altri individui e nessun nuovo caso è stato segnalato dopo l'aprile 1999.

La frequenza con cui insorgono casi di influenza, pur essendo assai diverso da epidemia a epidemia, si aggira per lo più intorno al 10-20% della popolazione generale.

Negli USA si stima che ogni anno muoiano più di 90 bambini <5 anni ad ogni stagione influenzale a causa della malattia (63-64). Per quanto riguarda il tasso di ospedalizzazione associato ad influenza, i valori più elevati sono stati riscontrati nella fascia 0-2 anni, nella quale l'incidenza stimata è risultata superiore ad 1 su 1000 per anno (60).

In Italia, l'andamento stagionale delle Sindromi simili all'Influenza (ILI) è rilevato attraverso una rete di medici sentinella, denominata "InfluNet", coordinata dal Ministero

della Salute, che è attiva fin dal 1999 e concordata con le Regioni. Della rete fanno parte 1000 medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, che segnalano i casi di sindrome influenzale (ILI) a partire dall'inizio della 42° settimana dell'anno fino all'ultima settimana del mese di aprile dell'anno successivo.

La sorveglianza ha mostrato un ripetuto ciclo biennale di intensità epidemica: infatti, ad un anno con elevata incidenza delle sindromi influenzali regolarmente segue un anno a bassa incidenza. La stagione epidemica 2005-2006 è stata quella a più bassa incidenza negli ultimi 6 anni ed è quindi verosimile che la prossima stagione 2006-2007 sarà ad alta incidenza (67).

Nella figura 24-25 è riportata l'incidenza delle sindromi influenzali nel periodo 1999-2005 (67).

Alla sorveglianza epidemiologica affianca la sorveglianza virologica, che mira a verificare la circolazione dei diversi ceppi di virus influenzali e fornire dati utili all'aggiornamento della composizione vaccinale. L'attività di monitoraggio virologico viene coordinata dal Centro Nazionale Influenza (NIC) dell'Istituto Superiore di Sanità, che si avvale della collaborazione di una rete di 15 laboratori regionali.

Le informazioni sui ceppi circolanti ed il trend epidemiologico dei singoli paesi sono poi raccolti dal Global Influenza Surveillance Network dell'OMS.

I dati ottenuti nella stagione epidemica 2005-2006 hanno suggerito un cambiamento nel vaccino antinfluenzale per l'emisfero settentrionale che, quindi, avrà, per la stagione 2006-2007, la seguente composizione:

- antigene analogo al ceppo A/Nuova Caledonia/20/99 (H1N1);
- antigene analogo al ceppo A/Wisconsin/67/2005 (H3N2);

- antigene analogo al ceppo B/Malaysia/2506/2004.

Il sistema di sorveglianza epidemiologica e virologica ha stimato un'incidenza nella popolazione generale pari al 5%, mentre nella fascia d'età 0-14 anni, che è quella più colpita, l'incidenza è stata circa del 15% (120-250 casi su 1000) (65). Durante le pandemie l'incidenza può raggiungere anche il 50% della popolazione generale.

Il vaccino

La prevenzione dell'influenza si basa su misure per contenere la diffusione del virus e sulla vaccinazione. La vaccinazione antinfluenzale rappresenta il mezzo più efficace e sicuro per prevenire la malattia e le sue complicanze, agendo come protezione individuale nei confronti del virus e come prevenzione collettiva rallentando la diffusione e la circolazione del virus, con ricadute che riguardano sia il soggetto vaccinato che i contatti.

Il vaccino è efficace nella prevenzione dell'influenza trasmessa dai virus appartenenti agli stessi ceppi utilizzati per l'immunizzazione. Questo significa che non protegge né da virus influenzali appartenenti a ceppi diversi da questi né, tantomeno, da altri virus che provocano malattie respiratorie (come il raffreddore) con sintomi simili a quelli dell'influenza. Tuttavia, il monitoraggio internazionale sui ceppi in circolazione, coordinato dall'OMS, permette di presumere che la probabilità di contrarre l'infezione da virus di altri ceppi sia piuttosto bassa.

I vaccini antinfluenzali hanno un'evidenza di efficacia nei soggetti adulti sani variabile dal 70 al 90%; negli anziani riducono la mortalità legata alla malattia del 40-75%. In età pediatrica è indicata un'efficacia intorno al 70% (67). Qualora l'immunità non sia completa in ogni caso il soggetto vaccinato anche se contrae l'influenza sviluppa sintomi lievi.

La protezione indotta dal vaccino comincia due settimane dopo l'inoculazione e perdura per un periodo di sei-otto mesi, poi tende a declinare. Per questo, e perché possono cambiare i ceppi in circolazione, è necessario ripetere la vaccinazione all'inizio di ogni stagione influenzale.

Il periodo più indicato per la vaccinazione annuale va da ottobre a fine novembre.

La somministrazione avviene per via intramuscolare; in tutti i soggetti di età superiore ai 12 anni l'iniezione va effettuata nel muscolo deltoide (braccio), mentre per i più piccoli è consigliato il muscolo antero-laterale della coscia.

Vaccini disponibili

Tutti i vaccini antinfluenzali sono trivalenti (virus A H1N1 e H3N2, virus B), inattivati intramuscolari, ben tollerati e presentano un buon livello di immunogenicità.

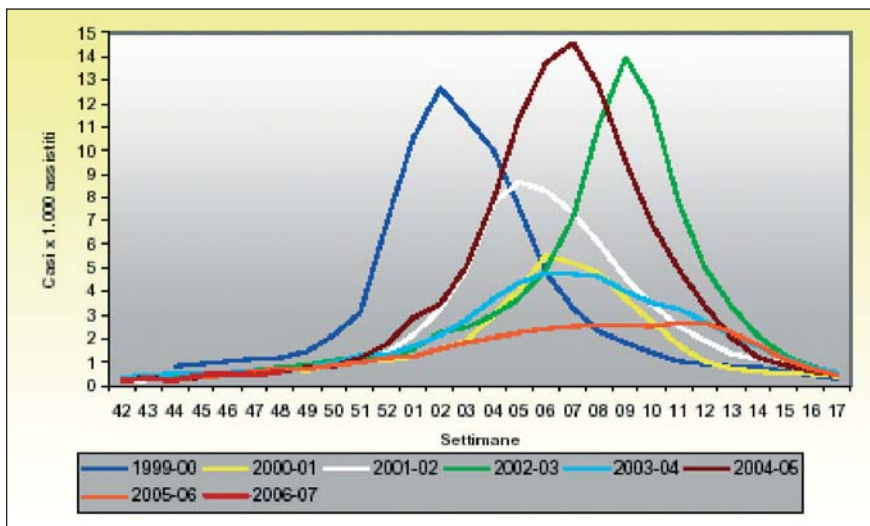


Fig. 24 - Incidenza dell'influenza totale nelle stagioni 1999-200 2000-2007

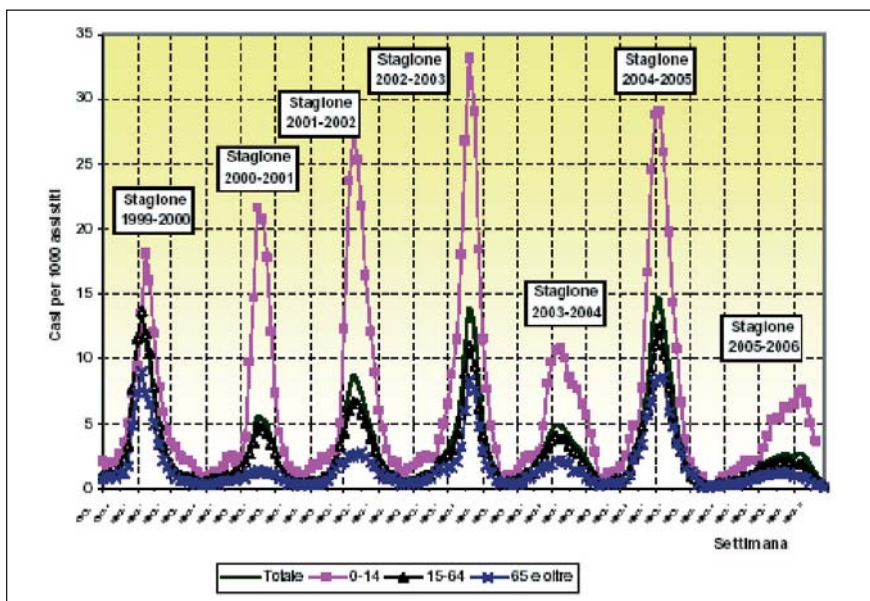


Fig. 25 - Incidenza delle ILI in Italia dal 1999 al 2006 (totale e per classi di età)

Sono attualmente disponibili in Italia 3 tipi di vaccino:

- vaccino split: contiene virus influenzale frammentato;
- vaccino a subunità: contiene solo gli antigeni di superficie purificati, emoagglutinina e neuroaminidasi;
- vaccino adiuvato: vaccino a subunità in cui alla componente virale vengono aggiunti adiuvanti (es. MF59, usato negli anziani) oppure la componente virale viene veicolata da virosomi.

Programma attuale di vaccinazione in età pediatrica

Attualmente in Italia viene consigliato in età pediatrica lo schema vaccinale riportato nella tabella seguente:

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione:

L'OMS indica, quale obiettivo primario della vaccinazione antinfluenzale, la prevenzione delle forme gravi e complicate di influenza e la riduzione delle morti precoci nei gruppi ad aumentato rischio di malattia severa.

Ulteriori obiettivi sono (11):

- riduzione dei costi sociali connessi con morbosità e mortalità;
- riduzione dell'assenteismo nei servizi essenziali per la collettività
- riduzione dei rischi connessi con l'attività lavorativa.

Nel 2004 l'American Academy of Pediatrics raccomandava negli USA l'uso routinario della vaccinazione antinfluenzale nei bambini sani tra i 6 e i 24 mesi di vita, evidenziando l'elevata incidenza di ospedalizzazione dovuta a influenza in questa fascia d'età anche in assenza di patologie croniche sottostanti (66).

In ambito europeo, pur con qualche differenza nell'individuazione dei gruppi a rischio a cui la vaccinazione va offerta in via prioritaria, esiste sostanziale accordo sul fatto che i prin-

cipali destinatari dell'offerta del vaccino debbano essere i soggetti ≥ 65 anni e tutte le persone con patologie di base che aumentano il rischio di malattia complicata.

In Italia, in accordo con il Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 (11), le categorie di soggetti cui deve essere offerta prioritariamente la vaccinazione antinfluenzale sono le seguenti:

1. *Soggetti in età infantile* o adulta affetti da:
 - Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa la malattia asmatica), circolatorio, uropoietico, ovvero altre severe condizioni patologiche che aumentino il rischio di complicanze;
 - Malattie degli organi emopoietici;
 - Diabete ed altre malattie dismetaboliche;
 - Sindromi da malassorbimento intestinale;
 - Fibrosi cistica;
 - Malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, inclusa l'infezione da HIV;
 - Patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici.

2. *Bambini* reumatici soggetti a ripetuti episodi di patologia disreattiva che richiede prolungata

somministrazione di acido acetilsalicilico e a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale;

3. *Bambini* affetti da patologie neurologiche e neuromuscolari;

4. *Soggetti* ≥ 65 anni;

5. Donne che saranno nel secondo e terzo trimestre di gravidanza durante la stagione epidemica;

6. Personale sanitario di assistenza;

7. Contatti familiari di soggetti ad alto rischio;

8. Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo;

9. Personale che, per motivi occupazionali, è a stretto contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali.

Il Ministero della Salute sottolinea che per ridurre significativamente la morbosità per influenza e le sue complicanze nonché gli eccessi di mortalità è necessario raggiungere coperture molto elevate (vicine al 100%) nei soggetti a rischio di tutte le età, ponendo come obiettivo di copertura minimo perseguibile il 75% della popolazione.

Controindicazioni alla vaccinazione:

- < 6 mesi a scarsi dati clinici disponibili, risposta immunologica modesta, elevata incidenza di reazioni febbrili;
- malattie acute febbrili in atto;
- soggetti che abbiano manifestato reazioni anafilattiche alle proteine dell'uovo o ad altri componenti del vaccino;
- soggetti che hanno sviluppato severe reazioni al vaccino antinfluenzale in passato;
- soggetti che abbiano presentato una sindrome di Guillain-Barré

Età	Vaccino	Somministrazione
6-36 ms	split o subunità	<ul style="list-style-type: none"> • 1/2 dose (0.25 ml) ripetuta a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta • 1/2 dose (0.25 ml) se già vaccinati in precedenza
3-9 aa	split o subunità / virosomale	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dose (0.50 ml) ripetuta a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta • 1 dose (0.50 ml) se già vaccinati in precedenza
>9 aa	split o subunità / virosomale	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dose (0.50 ml)

entro 6 settimane da una precedente somministrazione.

La condizione di sieropositività per HIV non costituisce di per se una controindicazione al vaccino; nei soggetti HIV positivi con quadro immunitario gravemente deficitario il vaccino potrebbe non evocare una risposta anticorpale protettiva, ma non sono stati dimostrati incrementi sostanziali della replicazione virale, deterioramento dei livelli di CD4+ e progressione clinica di malattia in soggetti HIV positivi vaccinati.

Effetti collaterali:

Soprattutto si tratta di reazioni locali quali dolore, eritema, tumefazione nel punto di inoculo; possibile il riscontro di malessere generalizzato, febbre, mialgie, con esordio da 6 a 12 ore dalla somministrazione e della durata di 1-2 giorni.

Rarissimi eventi avversi riferiti sono trombocitopenia transitoria, nevralgie, parestesie, disordini neurologici.

Attuale copertura vaccinale in Italia: Nelle tabelle 7-8 ed in figura 26 sono indicate le coperture vaccinali registrate in Italia nella scorsa stagione 2005-2006 divise per fasce d'età e relative all'intera popolazione.

In seguito alla campagna vaccinale 2005-2006, stime indirette indicano un'utilizzo del vaccino antinfluenzale pari al 20% in più rispetto alla stagione 2004-2005 (11). Nonostante ciò, e nonostante le forti raccomandazioni dell'OMS all'utilizzo del vaccino soprattutto nei soggetti a rischio, tale incremento non è comunque sufficiente al raggiungimento degli obiettivi di copertura proposti, e la copertura vaccinale deve essere ancora molto migliorata.

Possibili motivi di riluttanza verso la vaccinazione sono:

- scarsa consapevolezza dell'impatto

clinico, sociale ed economico dell'influenza;

- timore degli effetti collaterali del vaccino;
- efficacia immunogenica non assoluta dei preparati disponibili;
- aggiunta ogni anno di una vaccinazione alla già ricca schedula vaccinale pediatrica;
- necessità di effettuare 2 dosi di vaccino nei soggetti vaccinati per la prima volta;
- mancanza di studi clinici controllati che evidenziano una reale utilità della vaccinazione nel ridurre o eliminare il rischio di complicanze dovute all'influenza nei gruppi a rischio.

Azioni da intraprendere:

- Offrire attivamente ai gruppi a rischio la vaccinazione;
- predisporre registri di soggetti a rischio per l'offerta stagionale;
- monitorare l'offerta di vaccinazione alla popolazione bersaglio e identificare gli ostacoli al raggiungimento dell'obiettivo di copertura;
- migliorare la sorveglianza delle complicanze dell'influenza anche in età pediatrica;
- mettere a punto sistemi di offerta di vaccinazione in caso di pandemia.

Rotavirus

Epidemiologia e caratteristiche

La gastroenterite rappresenta una delle patologie più frequenti in età pediatrica. Ogni anno si verificano nel mondo oltre 2 miliardi di episodi di diarrea nei bambini, con 18 milioni di ospedalizzazioni e circa 3 milioni di decessi. Mentre la mortalità è una conseguenza tipica dei Paesi in Via di Sviluppo - 17% di tutte le morti in bambini < 5 anni - nei paesi industrializzati il problema è legato essenzialmente agli elevati costi sociali ed economici.

In tutti i paesi del mondo il principale agente eziologico singolo della diarrea grave nei neonati e nella prima infanzia (0-5 anni) è il rotavirus. Si stima che globalmente i rotavirus siano responsabili di più di 125 milioni di casi di gastroenterite infantile e di circa 1 milione di decessi l'anno (Fig. 27) (68). L'82% dei decessi avviene nei Paesi in Via di Sviluppo (Fig. 27) (68).

Nel 2003 uno studio di Parashar et al. ha evidenziato che ogni anno il rotavirus causa approssimativamente 111 milioni di episodi di gastroenterite che richiedono solo cure domestiche, rende necessarie circa 25 milioni di visite mediche e 2 milioni di ricoveri ospedalieri e provoca 352.000-592.000 decessi (mediana 440.000 decessi) in bambini < 5 anni (Fig. 28) (68).

Negli Stati Uniti il rotavirus è responsabile ogni anno di circa 2.7 milioni di casi di gastroenterite, più di 400.000 visite mediche domiciliari, 205.000-272.000 visite urgenti, 55-70.000 ospedalizzazioni e 20-60 decessi (Fig. 29) (69, 70-72).

Si stima che un terzo circa di tutti i ricoveri associati a rotavirus sia rappresentato dalle infezioni nosocomiali (27% nei paesi industrializzati e 32% nei paesi in via di sviluppo). Una review di studi europei ha evidenziato che il rotavirus è uno dei principali agenti eziologici della diarrea nosocomiale in età pediatrica ed è responsabile del 31-87% di tutti questi casi. Mentre l'infezione da rotavirus contratta in comunità ha una prevalenza maggiore nei bambini di 6-23 mesi, le infezioni da rotavirus nosocomiali sono principalmente associate ai bambini di età inferiore ai 5 mesi (75).

In Italia mancano dati certi sull'esatto numero di casi di diarrea da rotavirus ma, considerando che l'infezione interessa il 70% dei bambini al di

sotto dei 5 anni di età, possiamo stimare un'incidenza di circa 250.000-350.000 episodi all'anno. I dati otte-

nuti dall'analisi dei codici di dimissione negli anni 2001-2003 indicano che l'84% dei ricoveri per enteriti vi-

rali e il 17% di quelli per malattie infettive intestinali nella fascia d'età 0-4 anni sono da attribuire a rotavirus, corrispondenti ad un numero di ricoveri pari a 4.758. Tali numeri, pur dimostrando il ruolo importante ricoperto dalle infezioni da rotavirus nel determinare gravi infezioni intestinali, sono ampiamente inferiori ai valori attesi in base alla letteratura, probabilmente perché ampiamente sottostimati a causa dell'elevato numero di enteriti "mal definite" (54%), alla scarsa sensibilità del sistema SDO e all'analisi della sola diagnosi principale di dimissione (73). Stime indirette indicherebbero

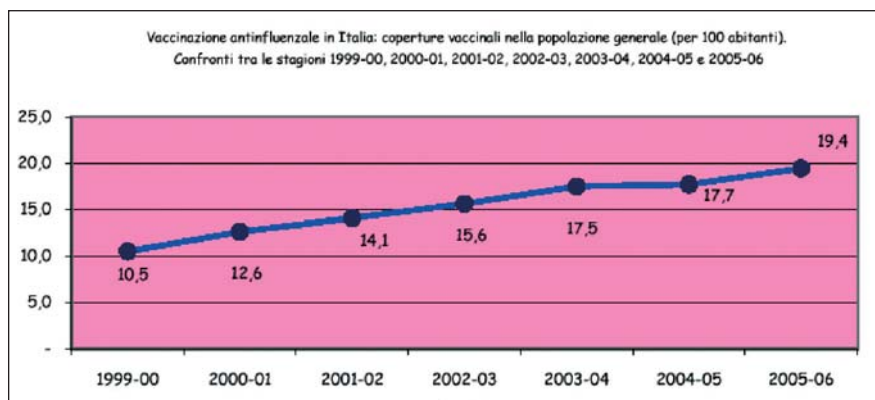


Fig. 26 -

Regione	< 5 anni	5-14 anni	15-24 anni	25-64 anni	>=65 anni	Totale
Piemonte	2,7	2,2	1,8	6,5	58,8	17,2
Valle d'Aosta	3,0	2,1	1,6	8,5	63,1	18,0
Lombardia	3,7	3,0	1,6	5,9	64,0	16,2
P.A. Bolzano	2,6	1,8	1,1	5,1	55,2	12,4
P. A. Trento	2,8	2,4	0,9	5,0	67,6	15,8
Veneto	4,0	3,5	7,5		73,2	19,4
FVG	2,5	2,4	1,8	7,9	72,1	21,0
Liguria	4,4	6,5	3,4	9,7	65,3	24,1
Emilia Romagna	5,1	5,4	4,3	11,9	75,1	24,8
Toscana	11,0	7,2	4,2	10,6	67,6	22,9
Umbria	2,4	1,9	1,9	9,9	65,9	21,2
Marche	4,5	3,9	2,4	8,8	68,0	20,8
Lazio	3,1	3,8	3,1	10,7	73,3	20,7
Abruzzo	8,1	5,7	2,8	7,5	69,9	20,0
Molise	7,1	6,0	4,3	13,3	71,4	24,0
Campania	9,3	6,1	3,3	11,6	72,9	18,9
Puglia	13,7	9,8	5,0	11,4	75,4	21,3
Basilicata	3,0	3,4	1,9	12,2	64,5	19,9
Calabria	4,9	3,0	2,9	6,7	66,3	16,4
Sicilia	5,0	4,2	3,0	11,0	67,5	18,9
Sardegna	7,6	5,7	3,4	7,4	56,1	15,1
Italia (medie)	5,8	4,7	2,8	8,4	68,3	19,4

Fonte: elaborazione del Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ufficio V Malattie Infettive, sui dati forniti dalle Regioni e Province Autonome

Tabella. 7 -

Regione	1999-00	2000-01	2001-02	2002-03	2003-04	2004-05	2005-06
	Totale	Totale	Totale	Totale	Totale	Totale	Totale
Piemonte	8,7	11,3	12,4	13,9	15,5	15,4	17,2
Valle d'Aosta	9,0	13,1	13,3	13,8	13,9	13,9	18,0
Lombardia	9,1	10,4	12,2	13,5	14,7	15,7	16,2
P.A. Bolzano	n.p.	8,7	8,2	9,6	10,9	9,5	12,4
P. A. Trento	9,3	10,4	10,8	12,4	n.p.	13,4	15,8
Veneto	11,3	12,1	14,8	n.p.	17,4	n.p.	19,4
FVG	17,4	18,2	18,8	19,3	23,6	19,7	21,0
Liguria	11,7	13,0	17,5	20,0	22,0	22,4	24,1
E. Romagna	13,8	16,8	18,0	20,2	21,8	22,3	24,8
Toscana	10,2	14,6	14,4	16,6	19,4	19,3	22,9
Umbria	13,1	14,4	15,6	17,2	18,6	18,5	21,2
Marche	15,0	16,4	17,4	18,5	19,6	19,7	20,8
Lazio	5,3	10,1	13,9	16,4	17,9	18,3	20,7
Abruzzo	11,4	12,6	13,8	16,3	18,7	18,5	20,0
Molise	14,4	17,2	17,9	20,2	22,7	22,4	24,0
Campania	7,5	10,8	n.p.	16,6	17,0	16,9	18,9
Puglia	8,7	n.p.	13,0	14,6	16,7	17,5	21,3
Basilicata	n.p.	14,3	14,2	15,4	18,3	17,8	19,9
Calabria	5,7	6,7	n.p.	10,4	13,8	13,5	16,4
Sicilia	n.p.	n.p.	10,7	14,5	16,4	16,7	18,9
Sardegna	7,7	8,9	10,8	12,4	11,8	23,7	15,1
Italia (Medie)	10,5	12,6	14,1	15,6	17,5	17,7	19,4

Tabella. 8 - Vaccinazione antinfluenzale: coperture nella popolazione generale

circa 40.000 ricoveri/anno per gastroenterite acuta nella fascia 0-5 anni e di questi circa 10.000-15.000 ricoveri/anno dovuti a rotavirus.

I rotavirus sono ubiquitari; la fascia d'età colpita dall'infezione è quella <

5 anni con un picco d'incidenza tra i 4 ed i 36 mesi, periodo nel quale è maggiore anche il rischio di contrarre infezioni severe che necessitano l'ospedalizzazione. Nell'adulto l'infezione è spesso asintomatica anche

se occasionalmente può provocare sintomi gastrointestinali in parenti a contatto con bambini con infezione da rotavirus, nei pazienti immunocompromessi (compresi i pazienti con infezione da HIV), nelle persone anziane e nei viaggiatori che si dirigono in zone in via di sviluppo. Nelle zone a clima temperato l'infezione si sviluppa soprattutto in autunno ed inverno; nei paesi tropicali ed in quelli in via di sviluppo la stagionalità dell'epidemia è meno marcata. Negli USA il picco di attività dell'infezione segue un andamento costante, rappresentato in figura 30 (74).

Il contagio avviene prevalentemente per via oro-fecale, in misura minore per via respiratoria, per contatto persona-persona o attraverso il contatto con superfici infette. Non esiste trasmissione da animale ad uomo.

Il rotavirus è un virus a RNA a struttura icosaedrica appartenente alla famiglia dei reoviridae. E' composto da un capsido interno che con-

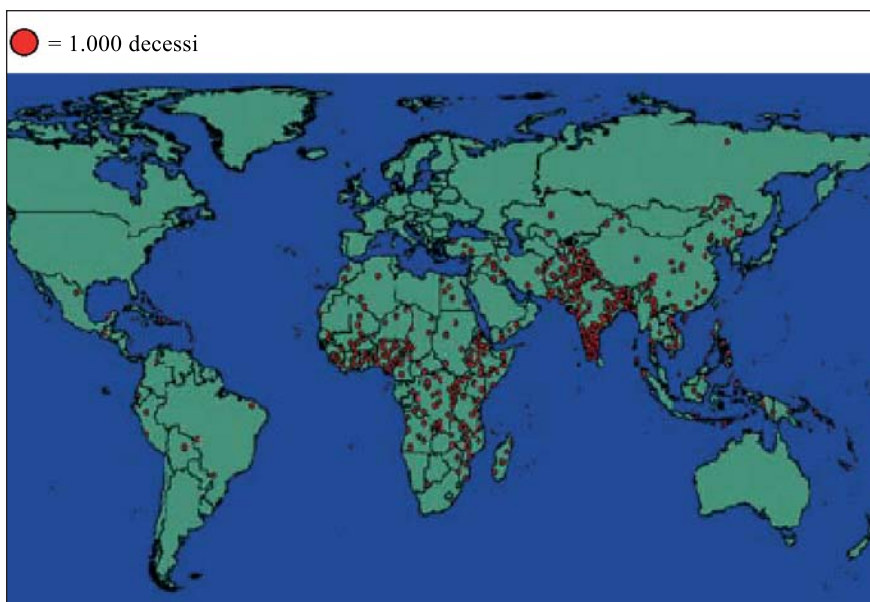


Fig. 27 - . Stima della distribuzione globale dei decessi di bambini < 5 anni per diarrea da rotavirus (1986-200) (68)

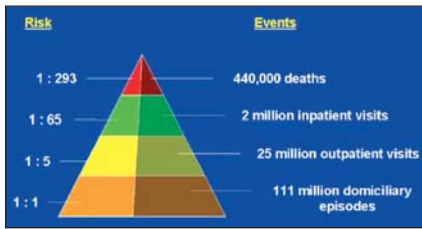


Fig. 28 - Stima della prevalenza globale delle malattie da rotavirus (68)

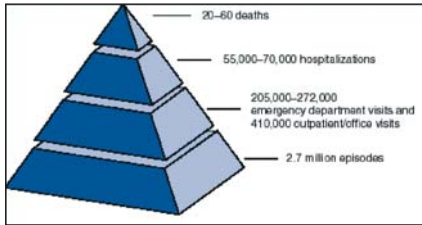


Fig. 29 - Incidenza, ospedalizzazione e visite mediche legate all'infezione da rotavirus negli USA. (69)

tiene il genoma (11 segmenti distinti di RNA a doppio filamento) e da tre gusci proteici concentrici esterni dai quali si irradiano subunità capsidiche che conferiscono alle particelle virali un aspetto morfologico caratteristico a forma di ruota (dal latino, rota = ruota). Lo strato più esterno della particella virale è composto da due proteine di superficie, VP7 e VP4, sulle cui specificità antigeniche si basa la classificazione in base al sierotipo (VP7 = sierotipi G, VP4 = sierotipi P), mentre il capsido interno è composto dalla proteina VP6, su cui si basa la classificazione dei rotavirus per gruppo (Fig. 31).

I 4 ceppi di rotavirus predominanti tra quelli che infettano l'uomo sono G1P[8], G2P[4], G3P[8] e G4P[8], con la maggior parte dei casi attribuiti a G1P[8] (Fig. 32) (69, 76-78). La prevalenza dei ceppi virali può variare considerevolmente da un'anno all'altro e da un'area geografica all'altra. Un cambiamento importante del ceppo prevalente si verifica tipicamente ogni 2-3 anni e talvolta ogni pochi mesi nei paesi in via di sviluppo.

Vaccino

Il primo vaccino contro il rotavirus risale all'inizio degli anni '80 ed era basato su catene virali monovalenti isolate da ospite animale (modello jeneriano), ma fu presto abbandonato per la sua efficacia clinica variabile. Circa 15 anni dopo, nel 1998, la Food and Drug Administration americana autorizzò il rilascio del primo vaccino anti-rotavirus, denominato RotaShield, e l'introduzione routinaria di tale vaccino a 2, 4 e 6 mesi di vita. Era un vaccino riassortito rhesus-umano tetravalente (RRV-TV), ma fu poi ritirato dal commercio l'anno successivo per eccesso di casi di intussuscezione nei bambini vaccinati (79). All'epoca del ritiro dal commercio, RRV-TV non era ancora stato introdotto in altri paesi, ed è stato completamente abbandonato.

Il rischio di intussuscezione era particolarmente elevato (>20 volte, circa 1:10.000 soggetti vaccinati) tra i 3 ed i 14 giorni dopo la prima dose di vaccino, mentre nello stesso periodo dopo la seconda dose il rischio era aumentato di circa 5 volte (80, 81). Il rischio era inoltre età-dipendente, in quanto il rischio relativo di intussuscezione associato alla prima dose del vaccino aumentava quanto più aumentava l'età del paziente all'atto della vaccinazione (81, 82).

Negli ultimi anni sono stati sviluppati due nuovi vaccini anti-rotavirus, RotaTeq e RotaRix. I controlli effettuati per dimostrarne la sicurezza sono stati di dimensione straordinaria ed entrambi hanno superato rigorosi studi di sicurezza oltre che di efficacia.

RotaTeq è stato approvato negli Stati Uniti nel 2006 ed è raccomandato dall'Advisory Committee on Immunization Practices; RotaRix è stato approvato dal giugno 2006 in circa 30 paesi in America latina, Africa, Asia ed Unione Europea ed è

stato introdotto nei programmi nazionali di vaccinazione in Brasile, Panama e nel Venezuela. Non è stato ancora approvato negli USA.

RotaTeq

È un vaccino orale vivo attenuato di 5 ceppi di rotavirus ottenuti mediante riassortimento genetico di ceppi umani (G1, G2, G3, G4, P1) con il ceppo bovino WC3.

Sono stati effettuati trial clinici su più di 70.000 bambini in 11 diversi paesi, di cui l'80% in Finlandia e negli Stati Uniti, somministrando 3 dosi di vaccino, rispettivamente a 2, 4 e 6 mesi di vita (la prima dose tra le 6 e le 12 settimane di vita, le successive dopo un intervallo di 4-10 settimane, tutte le 3 dosi entro le 32 settimane di vita).

L'efficacia dimostrata nei trial clinici condotti è stata pari al 74% nel prevenire l'insorgenza di gastroenterite di qualunque grado di severità, mentre è stata pari al 98% nella prevenzione delle forme severe (83). I risultati sono stati molto promettenti anche se valutati in termini di riduzione dell'ospedalizzazione e delle cure mediche indotte dall'infezione (Tab. 9) (84)

Il rischio di intussuscezione nei bambini vaccinati non si è dimostrato essere superiore rispetto ai controlli non vaccinati, e non si sono evidenziati altri eventi avversi strettamente correlati con la somministrazione del vaccino (83).

RotaRix

È anch'esso un vaccino orale vivo attenuato ottenuto dal ceppo virale umano G1P8 per il quale sono stati prodotti dati di cross-protezione anche verso altri sierotipi umani di rotavirus incluso il G9.

Anche in questo caso sono stati effettuati imponenti trial clinici in paesi dell'America latina ed in Finlandia arruolando oltre 60.000 sog-

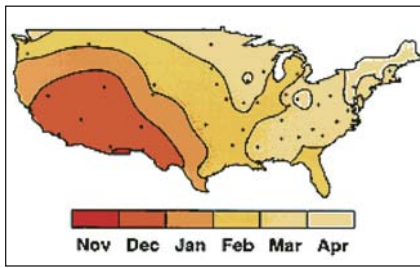


Fig. 30 - Distribuzione del picco di attività del rotavirus negli USA (periodo 1991-1997) (74)

getti, somministrando 2 dosi di vaccino a 2 e 4 mesi di vita.

L'efficacia protettiva si è assestata sull'85% per la diarrea grave e sul 100% per le forme acute di episodi diarroici disidratanti (85).

Il tasso di efficacia in termini di riduzione dell'ospedalizzazione ha raggiunto il 92% nello studio di fase II. Anche nel caso del RotaRix non vi è stata alcuna evidenza di un aumentato rischio di intussuscezione nei bambini vaccinati rispetto ai controlli, e non si sono evidenziati altri eventi avversi strettamente correlati con la somministrazione del vaccino (85).

Schema vaccinale

Non sono ancora stati valutati in studi di sicurezza adeguati eventuali schemi vaccinali di recupero, per bambini non vaccinati e di età successive a quelle degli schemi proposti.

Controindicazioni ed effetti collaterali

Entrambi i vaccini hanno evidenziato una buona tollerabilità. I lattanti possono essere vaccinati durante l'allattamento al seno e la vaccinazione può essere somministrata insieme ad altre vaccinazioni routinarie raccomandate (DtaP, Hib, IPV, HBV, pneumococco C). La vaccinazione con OPV è consigliata a distanza di 2 settimane da quella contro il rotavirus in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe ridurre leggermente la risposta immunitaria al vaccino anti-rotavirus stesso.

Il vaccino è controindicato in caso di:

- ipersensibilità ad uno dei componenti del vaccino;
- reazione allergica alla prima dose del vaccino stesso;
- anamnesi positiva per intussuscezione;
- soggetti con malformazione congenita del tratto gastrointestinale che possono essere predisposti ad intussuscezione;
- stato di immunodeficienza (in assenza di dati sufficienti, non si raccomanda la vaccinazione in soggetti con infezione da HIV asintomatica);
- malattia acuta febbrile o gastroenterica in atto;

Pochi gli effetti collaterali riscontrati

	n° dosi	1ª dose	2ª dose	3ª dose
RotaRix	2	2 mesi	4 mesi	-
RotaTeq	3	2 mesi	4 mesi	6 mesi

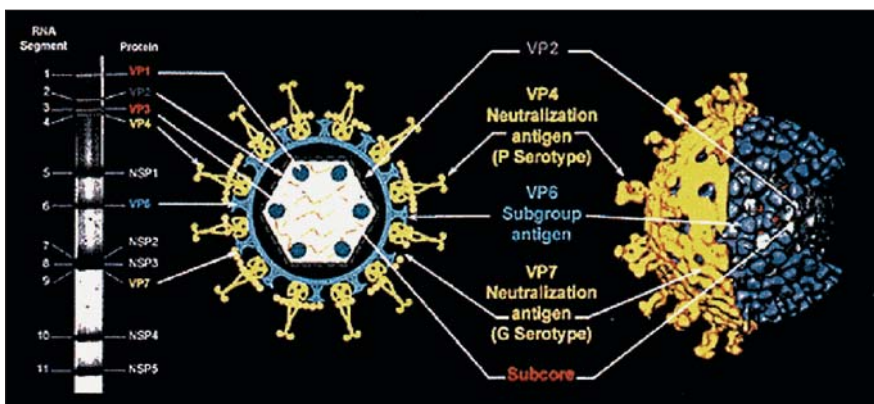


Fig. 31 - Struttura del rotavirus (74)

ti e di lieve entità, tra i quali diarrea e vomito lievi, irritabilità.

Come detto, non è stato riscontrato un aumentato rischio di intussuscezione nei bambini vaccinati rispetto ai controlli non vaccinati.

Obiettivi futuri in Italia

In Italia vi è ancora un grave livello di disomogeneità per quanto riguarda le coperture vaccinali nelle diverse regioni. La vaccinazione anti-rotavirus non può quindi essere considerata prioritaria, quando non è ancora stata raggiunta la copertura vaccinale contro il morbillo richiesta per il programma di eradicazione e la copertura vaccinale dei bambini appartenenti alle categorie a rischio di malattie prevenibili con le vaccinazioni è ancora molto bassa.

È tuttavia ragionevole pensare che l'utilizzo su larga scala di tale vaccino potrebbe ridurre fortemente l'incidenza di gastroenterite grave nei primi anni di vita e ridurre notevolmente i costi ad essa associati.

Papillomavirus

I papillomavirus umani (HPV) appartengono alla famiglia Papovavirus, virus a DNA; ne sono stati identificati più di 100 tipi diversi. Tali virus sono raggruppati in tipi cutanei e

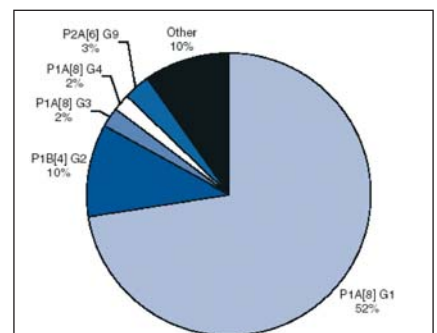


Fig. 32 - Ceppi di rotavirus prevalenti tra i bambini < 5 anni negli USA (69, 77, 78)

mucosali sulla base della tendenza per uno specifico epitelio. Per lo più i tipi di HPV che causano verruche non genitali sono di tipo cutaneo e quelli della papillomatosi respiratoria, delle verruche anogenitali, quelli legati a displasia o cancro sono di tipo mucosale.

Il periodo di incubazione non è noto, ma si ritiene vada da tre mesi ad alcuni anni. La maggior parte delle infezioni da HPV è asintomatica e si risolve senza determinare malattia clinicamente evidente (86).

Più di 30 tipi di virus possono infettare l'area genitale. Le infezioni genitali sono comuni e solitamente autolimitanti. Le manifestazioni dell'infezione anogenitale da HPV possono variare da un'infezione asintomatica a condilomi acuminati, escrescenze del colore della pelle con superficie a cavolfiore di diametro variabile da pochi millimetri a parecchi centimetri, generalmente associati ai tipi 6, 11, 42, 44, "a basso rischio" (86-87). Tali virus possono anche essere causa di papillomatosi respiratorie ricorrenti e alterazioni cervicali di basso grado. Nel 90% dei casi i condilomi genitali sono determinati dai tipi 6 e 11. Altri tipi di virus che infettano la regione anogenitale (HPV "ad alto rischio": 16, 18, 31, 33 e 45) sono associati a neoplasia della cervi-

ce uterina (Tab. 10). Le infezioni persistenti da tipi di HPV "ad alto rischio" rappresentano un importante fattore di rischio per la neoplasia cervicale (Fig. 33), che è una delle più comuni neoplasie delle donne in tutto il mondo (Fig. 34) (87). L'infezione da HPV interessa l'epitelio basale; nella progressione verso la neoplasia, l'HPV DNA può integrarsi nel genoma dell'ospite, ma il processo di trasformazione neoplastica non è completamente conosciuto. Il tipo di carcinoma cervicale più frequente è quello a cellule squamose, seguito dall'adenocarcinoma (88).

Sebbene l'incidenza di HPV sia alta, la maggior parte delle infezioni viene "clearata". Il 70% delle donne con infezione da HPV diventa HPV-negativa entro un anno, circa il 90% entro due anni (88-89). Si pensa che il meccanismo alla base della clearance dell'HPV sia lo sviluppo graduale di un'efficace risposta immunitaria. Tuttavia è possibile che il virus rimanga latente e si possa riattivare dopo parecchi anni (89). Alcuni studi hanno dimostrato che l'infezione persistente da HPV "ad alto rischio" è associata ad un rischio 10 volte maggiore di evoluzione verso lesioni precancerose. Non c'è una definizione esatta per definire la persistenza dell'infezione; di solito si definisce

come il riscontro dello stesso tipo di HPV "ad alto rischio" a due o più visite a distanza di 4-6 mesi (88).

Epidemiologia

I papillomavirus sono diffusi nel mondo animale e hanno caratteristiche specie-specifiche. Le verruche cutanee colpiscono frequentemente i bambini in età scolare, con prevalenze che raggiungono il 50%. La trasmissione avviene per contatti stretti tra persona a persona; un aumento dell'incidenza è stato associato alla frequentazione di piscine pubbliche. Le verruche anogenitali sono trasmesse attraverso contatti sessuali (86). Le lesioni sono altamente infettive, con una percentuale di trasmissione del 65%: il periodo di incubazione va da 3 settimane ad 8 mesi, con una maggior frequenza fra i 2 e i 3 mesi (90).

Raramente una donna gravida può trasmettere l'infezione da HPV al proprio bambino durante il parto (87). Le infezioni da HPV anogenitali sono le malattie a trasmissione sessuale più diffuse negli Stati Uniti (Fig. 35) (86). Attualmente circa 20 milioni di persone risultano infette; ogni anno circa 6,2 milioni di persone contrae una nuova infezione. Almeno il 50% di uomini e donne sessualmente attivi acquisisce un'infezione genitale da HPV (87-88). In femmine adolescenti sessualmente attive tale infezione si riscontra nel 40% dei casi (86); la prevalenza in donne tra i 18 e i 25 anni è di circa il 27% (91). L'infezione da HPV si contrae abbastanza precocemente rispetto all'inizio dell'attività sessuale; uno studio ha dimostrato che circa 48 mesi dopo il primo rapporto sessuale, più del 50% delle giovani donne contrae un'infezione cervicale da HPV (88). Entro i 50 anni almeno l'80% delle donne acquisisce un'infezione genitale da HPV (87) (Fig. 36).

Type of contact	No. of cases*		% Rate reduction	% Rate (95% CI†)
	Vaccine	Placebo		
Hospitalizations [§]	6	144	95.8	(90.5-98.2)
Emergency department visits [§]	14	225	93.7	(88.8-96.5)
Office visits [¶]	13	98	86.0	(73.9-92.5)

* Per protocol population (includes only cases that occurred at least 14 days after dose 3).
† Confidence interval.
[§] N = 34,035 vaccine and 34,003 placebo recipients.
[¶] N = 2,834 vaccine and 2,839 placebo recipients.

Tabella. 9 - Efficacia di RotaTeq nella riduzione della percentuale di cure mediche legate all'infezione da rotavirus (84)

Classification of genital human papillomaviruses	
Classification	HPV types
High-risk or carcinogenic	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Probably carcinogenic	26, 53, 66, 68, 73, 82
Low-risk	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Tabella. 10 - Classificazione papillomavirus

Circa il 10% delle donne infette sviluppa un'infezione persistente (89). Le infezioni persistenti da tipi di HPV "ad alto rischio" rappresentano un importante fattore di rischio per lo sviluppo di lesioni pre-cancerose e per la neoplasia cervicale (Fig. 37) (87).

I dati disponibili sulla prevalenza di HPV tra gli uomini dimostrano una prevalenza altrettanto elevata (88). Nella maggior parte delle donne l'infezione da HPV si individua con l'esecuzione di un Pap test. Diversamente da altri patogeni l'HPV non può essere messo in coltura; l'infezione è definita tramite l'identificazione dell'HPV DNA nei campioni. I test sierologici non sono standardizzati. Sebbene la sieropositività possa indicare un'infezione in corso o un'infezione passata, la maggior

parte delle persone che sviluppa lesioni cancerose HPV-correlate, non sviluppa anticorpi; infatti meno del 40% delle infezioni dovute all'HPV di tipo 16 sono correlate allo sviluppo di anticorpi specifici (88).

Il Pap test rappresenta il principale test di screening per il cancro della cervice (87). Molte donne con un'infezione transitoria da HPV possono presentare delle lievi anomalie citologiche che regrediscono spontaneamente (89). Le lesioni indotte dal virus a carico della cervice uterina passano dalla normalità allo stadio CIN-1 (Cervical Intraepithelial Neoplasia di grado 1), al CIN-2 ed infine al CIN-3 (carcinoma in situ) (Fig. 38) (92). Il tipo di carcinoma cervicale più frequente è quello a cellule squamose, seguito dall'adenocarcinoma (88). L' "American

Disease	Affected sex	Percentage of cases associated with HPV infection
Anogenital warts	M, F	100 ^a
Recurrent respiratory papillomatosis	M, F	100 ^b
CIN I, II, III	F	100 ^{c,d}
Cancer		
Cervical cancer	F	100 ^e
Anal cancer	M, F	90 ^f
Vulvar, vaginal cancer	F	40 ^f
Penile cancer	M	40 ^f
Head and neck cancers	M, F	12 ^f

NOTE. CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

Fig. 33 -

College of Obstetrics and Gynecology" e "The United States Preventive services Task Force" raccomandano l'esecuzione del Pap test a partire dall'età di 21 anni o entro 3 anni dall'inizio dell'attività sessuale (88). L'attuale programma di screening tramite Pap test è costoso e, per via della limitata specificità del test, troppo spesso porta all'esecuzione di esami diagnostici invasivi e ad interventi terapeutici che non prevenono la morte della paziente (91).

Il cancro della cervice uterina è la seconda più comune neoplasia nelle donne in tutto il mondo. Il numero di casi diagnosticati ogni anno è circa 493.000 con 274.000 morti (93); oltre l'80% di questi casi avviene nei Paesi in via di sviluppo (93-94). Nel 2005 negli Stati Uniti l'American Cancer Society ha stimato circa 10.370 nuovi casi di cancro della cervice uterina e 3710 decessi (95). In Europa e negli Stati Uniti muoiono ancora oggi 35.000 donne ogni anno per cancro del collo dell'utero. Il cancro della cervice è causato da HPV "ad alto rischio" (i tipi 16 e 18 sono responsabili di circa il 70% dei casi) (88). In Italia l'incidenza di tale neoplasia è di 6,14/100.000 casi all'anno. La sopravvivenza è del 55%: più alta nei Paesi occidentali (73% a 5 anni negli Stati Uniti, 63% in Europa), ma è solo del 30,5% nei Paesi in via di sviluppo (94-97).

Nelle donne HIV-positivo il cancro della cervice si verifica con tassi significativamente più alti rispetto alla popolazione generale. A differenza di altri tumori correlati al virus dell'HIV, quali il sarcoma di Kaposi ed il linfoma non Hodgkin, la cui incidenza è notevolmente ridotta dopo l'introduzione della HAART (highly active antiretroviral therapy), non vi è evidenza di una riduzione dell'incidenza né del cancro della cervice uterina né del cancro

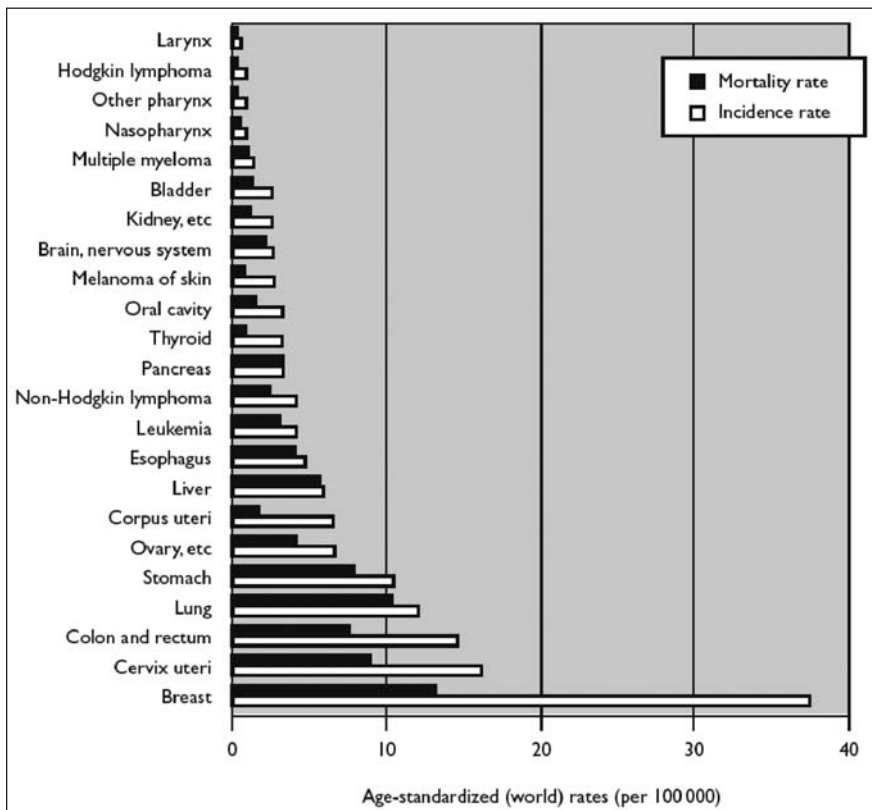
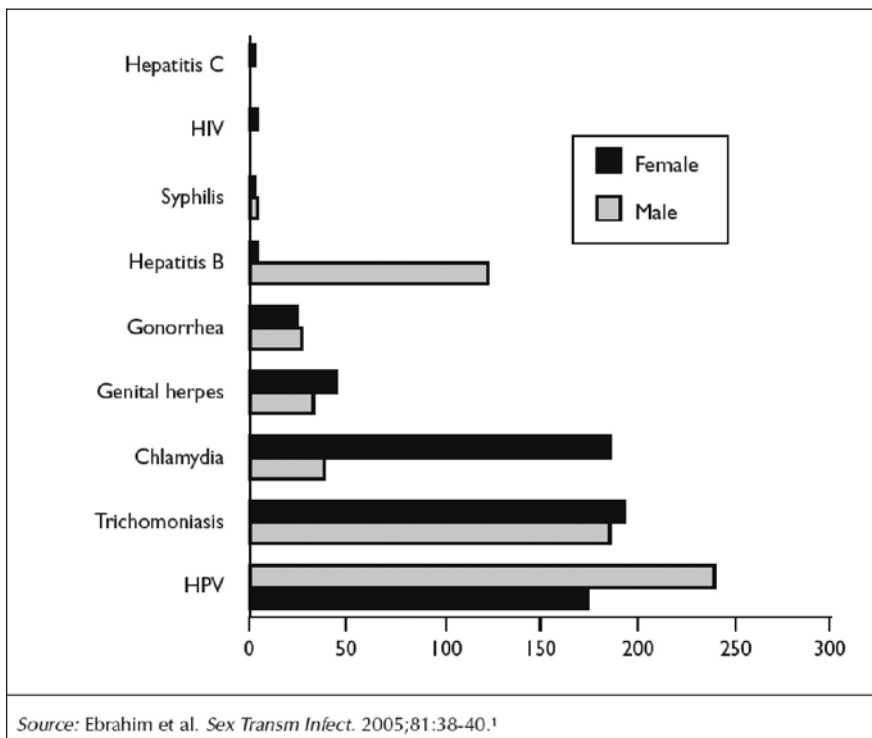


Fig. 34 -



Source: Ebrahim et al. *Sex Transm Infect.* 2005;81:38-40.¹

Fig. 35 -

anale. In questa popolazione si riscontra anche un'aumentata incidenza di carcinoma orale, del faringe e del laringe (98).

L'incidenza di carcinoma anale in uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini, in particolare in soggetti HIV-infetti, è più alta rispetto alla popolazione generale. I dati disponibili suggeriscono che in tale situazione il rischio di sviluppare un cancro anale sia 17 volte superiore rispetto alla popolazione generale (88, 98).

Vaccino

A giugno 2006 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il primo vaccino per prevenire il cancro cervicale ed altre patologie associate a certi tipi di HPV. Il vaccino quadrivalente disponibile protegge contro quattro tipi di HPV (6, 11, 16, 18) che sono responsabili di oltre il 70% dei casi di cancro cervicale e del 90% dei casi di condilomi. Nello stesso mese l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha approvato la raccomandazione dell'uso del vaccino per le ragazze tra i 9 e i 26 anni. Il vaccino dovrebbe essere somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale. Comunque anche le adolescenti sessualmente attive potrebbero trarre beneficio dalla vaccinazione. Il vaccino dovrebbe essere somministrato con tre iniezioni intramuscolo di 0,5 ml; la seconda e la terza dose dovrebbero essere eseguite dopo 2 e 6 mesi dalla prima dose. Può essere somministrato con altri vaccini, come Tdap, Td, MCV4 e epatite B. Può essere eseguito a donne che hanno un Pap test alterato o condilomi ed in donne immunocompromesse (89, 90, 99).

Un vaccino bivalente per i tipi 16 e 18 è nelle ultime fasi di studi clinici (89-95, 100).

Tali vaccini sono prodotti con tecniche di DNA-ricombinante, in cui le proteine del capsido (L1) di ciascun HPV sono prodotte in colture cellulari; tali proteine mimano l'HPV, ma non contengono DNA virale (88).

Indicazioni

L'uso del vaccino quadrivalente è raccomandato:

- come vaccinazione di routine per le ragazzine tra gli 11 e i 12 anni. Può essere praticata a partire dai 9 anni;
- per i soggetti di sesso femminile tra i 13 e i 26 anni che non hanno ricevuto il vaccino o che non hanno completato il ciclo vaccinale.

Idealmente il vaccino dovrebbe essere somministrato prima della possibile esposizione all'HPV attraverso i rapporti sessuali (89, 99, 100) (Fig. 39). Negli Stati Uniti circa il 25% delle ragazze ha avuto rapporti sessuali entro i 15 anni (88), solo il 4.2% entro i 13 anni (91).

L'uso del vaccino non è raccomandato in gravidanza.

Immunogenicità ed efficacia

L'efficacia del vaccino è stata principalmente studiata in giovani donne (16-26 anni) che precedentemente non sono state esposte ad infezione sostenute dai quattro tipi di HPV contenuti nel vaccino. La precedente infezione di un tipo di HPV non riduce l'efficacia del vaccino stesso contro altri tipi di HPV. Questi trials clinici hanno dimostrato un'efficacia del vaccino del 100% nel prevenire lesioni precancerose a livello della cervice uterina ed un'efficacia di quasi il 100% nel prevenire i condilomi e lesioni precancerose a livello vulvare e vaginale causate dai sovradetti tipi di HPV.

La raccomandazione degli ACIP di somministrare il vaccino dai 9 anni di età si basa sui risultati degli studi sull'immunogenicità e la sicurezza del vaccino, condotti su circa 1000

soggetti di sesso femminile, tra i 9 e i 15 anni. Questi studi hanno dimostrato che oltre il 99% dei soggetti sviluppava una risposta anticorpale adeguata dopo la vaccinazione; i titoli anticorpali erano più alti nei soggetti più giovani.

La durata della protezione non è ancora nota. Studi recenti, con almeno 5 anni di follow-up, indicano che la protezione dovrebbe durare almeno 5 anni.

La sicurezza e l'efficacia del vaccino in popolazione immunocompromessa non è stata dimostrata (98).

Sebbene sia possibile che la vaccinazione eseguita ai soggetti di sesso maschile possa offrire un beneficio diretto agli uomini ed un beneficio indiretto alle donne, non sono attualmente disponibili dati di effica-

cia per supportare l'uso del vaccino anche negli uomini (89-95, 100).

Effetti collaterali

Il vaccino è stato testato in oltre 11.000 soggetti di sesso femminile di età compresa tra i 9 e i 26 anni in diversi Paesi, compresi gli Stati Uniti. Tali studi hanno dimostrato che il

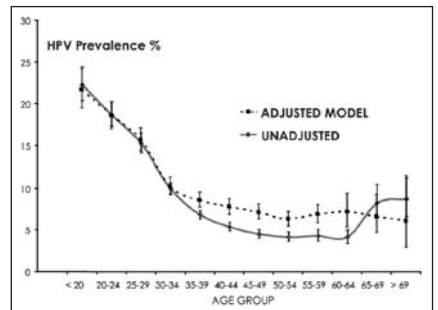


Fig. 36 -

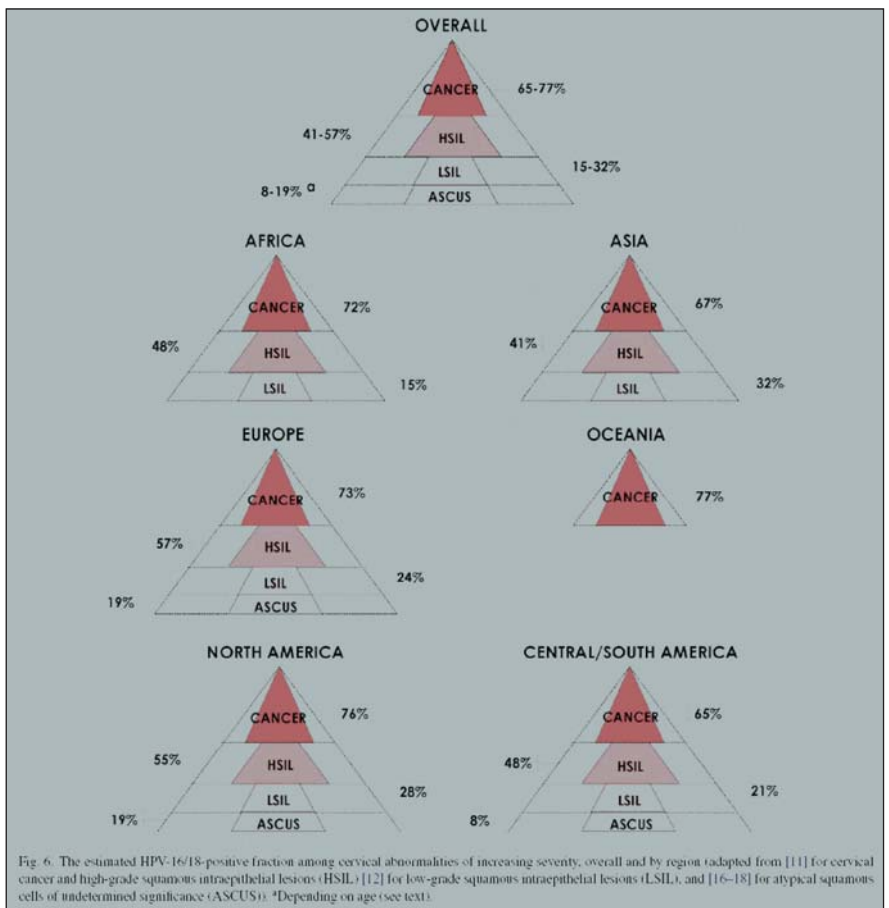


Fig. 37 -

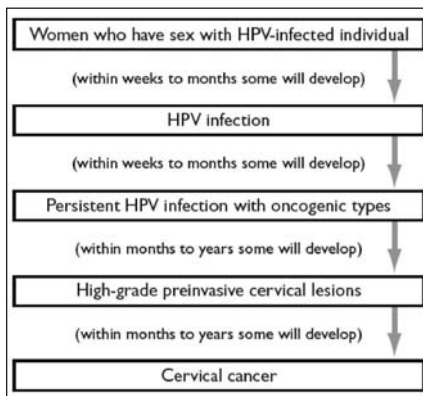


Fig. 38 -

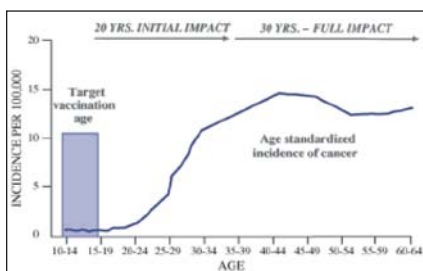


Fig. 39 -

vaccino è sicuro. Gli affetti avversi comprendevano soprattutto dolore modesto locale in sede di iniezione; non sono stati segnalati reazioni avverse importanti (89, 95-96).

Questioni aperte: (88, 91)

- durata della protezione;
- l'effetto del vaccino su altri tipi di HPV oncogeni (studi recenti sul vaccino bivalente sembrano dimostrare una cross-protezione contro altri tipi di HPV "ad alto rischio" non contenuti nel vaccino): fenomeno del replacement;
- l'effetto del vaccino su altre malattie HPV correlate, tipo il cancro anale;
- come il vaccino possa incidere sulle pratiche di screening del cancro della cervice uterina (91);
- l'uso del vaccino nel sesso maschile (modelli di studio hanno dimostrato che l'uso del vaccino esclusivo nel sesso femminile ridurrebbe

soltanto del 60-75% la prevalenza di HPV, rispetto ad altre strategie che interessino entrambi i sessi. Per un'eradicazione dell'HPV efficace e a lungo termine tutti gli adolescenti dovrebbero essere vaccinati, per cui sono necessari dati sulla vaccinazione nel sesso maschile) (101).

Bibliografia

1. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. "The Pink Book" 9th edition - cap. 10: Measles.
2. World Health Organization (WHO). WHO European region strategic plan 2005-2010. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection.
3. Nakayama T, Zhou J, Fujino M. Current status of measles in Japan. *J Infect Chemother* 2003; 9: 1-7.
4. Meissner HC, Strebel PM, Orenstein WA. Measles vaccines and the potential for worldwide eradication of measles. *Pediatrics* 2004; 114: 1065-9.
5. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). Measles prevention. *MMWR* 1989; 38(S9): 1-18.
6. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Measles: reassessment of the current immunization policy. *Pediatrics* 1989; 84: 110-2
7. World Health Organization (WHO). WHO position paper on mumps. *Weekly Epidemiological Record* 2001; 45: 346-55.
8. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. "The Pink Book" 9th edition - cap. 11: Mumps
9. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). Measles, mumps, and rubella - vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1998; 47(RR-8): 1-56.
10. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. "The Pink Book" 9th edition - cap. 12 : Rubella
11. Ministero della Salute. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007.
12. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). Notice to readers: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for the control and elimination of mumps. *MMWR* 2006; 55(22): 629-30.

13. HEALTH 21. The health for all policy framework for the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1999 (European Health for All Series, No.6), pp. 43-54.
14. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003.
15. Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Masson 2002.
16. Rentier B, Gershon AA, European Working Group on Varicella (EuroVar). Consensus: varicella vaccination of healthy children a challenge for Europe. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2004; 23(5): 379-89.
17. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45(RR-11): 1-36.
18. Ramet J, Weil-Oliver C, Sedlak W. Is Europe ready to embrace a policy of universal varicella vaccination. *Int J Clin Pract* 2005; 59(11): 1326-33.
19. Grose C. Varicella vaccination of children in the United States: assessment after the first decade 1995-2005. *Journal of Clinical Virology* 2005; 33: 89-95.
20. Vasquez M. Varicella infections and varicella vaccine in the 21 st century. *The Paediatric Infectious Disease Journal*. 2004; 23(9): 871-72.
21. Knuf M, Habermehl P, Zepp F. Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2006; 25(1): 12-8.
22. Vasquez M. Varicella zoster virus infections in children after the introduction of live attenuated varicella vaccine. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 80-4.
23. Watson B. Varicella-zoster vaccine in the USA: success for control of disease severity, but what next? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3(1): 105-15.
24. D'Ancona F, 2005.
25. Tarallo L, Tancredi F, Schito G, Marchese A, Bella A; Italian Pneumonet Group (Societa Italiana Pediatria and Associazione Italiana Studio Antimicrobici e Resistenze). Active surveillance of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in Italian children. *Vaccine* 2006; 24 (47-48): 6938-43.
26. Romano G, Poli A, Chiamenti G, et al., *ESPID*, 2004.
27. Maida A., 2005
28. *MMWR*, 2005, 54, n. 6.
29. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumo-

- coccal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1455-63.
30. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295: 1668-74.
 31. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *WHO MMWR*, 2007; 82: 93-104.
 32. Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015. *MMWR*, 2006; 55: 511-5.
 33. The World Bank. World development report 1993: investing in health. 1993; 1: 1-348
 34. Epidemiology & Prevention of Vaccine-Preventable Diseases “The Pink Book”, 8th Edition 2004.
 35. Meningococco. Red Book 2003.
 36. American Academy of Pediatrics. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations for use of meningococcal vaccine in pediatric patients. Committee on Infectious Disease. *Pediatrics* 2005; 116: 496-505.
 37. Michael E, Pichichero MD. Meningococcal conjugate vaccine in adolescent and children. *Clin Pediatr* 2005; 44: 479-489.
 38. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clinical Microbiol Reviews* 2006; 19: 142-164.
 40. Berti I, Guerrero T, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J. Med Microbiol* 2002; 51: 717-722.
 41. Centers for Disease Prevention and Control. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000; 49 (RR-7): 1-10.
 42. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J. Med Microbiol* 2002; 51: 717-722.
 43. Relazione sull'incontro del gruppo di lavoro della Commissione Europea per la sorveglianza delle malattie invasive da *Neisseria meningitidis* di sierogruppo C. Febbraio 2002.
 44. Ciofi degli Atti M, Cnesps, La vaccinazione contro il meningococco C. La situazione in Europa e in Italia. Bollettino epidemiologico nazionale. ISS.
 45. EU-IBIS / *Neisseria meningitidis* network. Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe, 2002. Disponibile all'indirizzo: http://www.euibis.org/documents/2002_EU-IBIS_meningo_text_report_31_March04.pdf
 46. Bowley J. Men C conjugate vaccine in Europe-schedules, protection and outcomes. *Eurosurveillance Weekly* 2002; 6: 18.
 47. Biebl et al. Vaccin strategies of meningococcal disease: results of a 10-years population-based study. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 735-40.
 48. Cano, Larrauri, Mateo, Alcalà, Salcedo, Vázquez. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Eurosurveillance*, Vol. 9, luglio-agosto 2004. www.eurosurveillance.org/em/v09n07/0907-223.asp
 49. Ciofi degli Atti M, Caporali MG, Cementano L – Cnesps, Iss. Mastrantonio P, Sofia T – Dipartimento malattie infettive, parassitarie e immunomediate, Iss. Le infezioni da meningococco: quante sono le sepsi e quante le meningiti? Bollettino epidemiologico nazionale. ISS.
 50. Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe, 2001. [http://www.euibis.org/documents/.](http://www.euibis.org/documents/)
 51. Bartolozzi G. Il viraggio da B a C del meningococco in Italia. Bollettino epidemiologico nazionale. ISS.
 52. Stroffolini T, Congiu ME, Occhionero M, Mastrantonio P. Meningococcal disease in Italy. *J. Infection* 1989; 19: 69-74
 53. Kimmel S. Prevention of Meningococcal Disease. *American Family Physician* 2005; 72: 2 2049-56.
 54. Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Edizioni Masson, 403, 411
 55. Pichicero M, Casey J, Blatter M et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-years-old children. *Pediatr Infect Dis* 2004; 24: 57-62.
 56. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1996;45(RR-12):1-35.
 57. Safety of meningococcal group C conjugate vaccines. *Current problems in Pharmacovigilance* 2000; 26: 14
 58. WHO. Core information for the development of immunization policy-2002 update
 59. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: “The Pink Book” - cap. 16: influenza 9th edition
 60. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31.
 61. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season. Effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 986-91.
 62. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. *MMWR* 2006; 55 [No. RR-10]: 1-44
 63. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza Special Investigation Team. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005; 353: 2559-67.
 64. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United states. *JAMA* 2003; 289: 179-86.
 65. Istituto Superiore di Sanità. <http://www.flu.iss.it>
 66. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics* 2004; 113: 1441-47.
 67. Ministero della Salute. Circolare n° 2 del 18.04.06 e allegati. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2006-2007. www.ministerosalute.it
 68. ParasharUD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-72.
 69. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR12): 1-14.
 70. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, et al. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998; 279: 1371-6.
 71. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, et al. Hospitalization associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1997; 177: 13-7.
 72. Malek MA, Curns AT, Holman RC, et al. Diarrhea- and rotavirus- associated hospitalizations among children less than 5 years of age: United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2006; 117: 1887-92.
 73. Marocco A, Assael B, Gabutti G, et al. Hospitalization associated with Rotavirus gastroenteritis in Italy 2001-2003, evaluated by means of ICD-9-CM diagnostic codes. *Ig Sanita Pubbl.* 2006; 62(2): 215-44.

74. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR and Glass RI. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). Rotavirus. *Emerging Infectious Diseases* 1998; 4(4): 561-70.
75. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1 Suppl): S12-21.
76. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15(1): 29-56.
77. Ramachandran M, Gentsch JR, Parashar UD, et al. Detection and characterization of novel rotavirus strains in the United States. *J Clin Microbiol* 1998;36:3223-9.
78. Griffin DD, Kirkwood C, Parashar UD, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2784-7.
79. CDC. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR* 1999; 48: 1007.
80. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344:564-72.
81. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;54:110.
82. Rothman KJ, Young-Xu Y, Arellano F. Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (RotaShield) and intussusception. *J Infect Dis* 2006; 193:898.
83. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33.
84. Block VT, Goveia M, Rivers S, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a polyvalent rotavirus vaccine (RotaTeq) at expiry potency in healthy infants. In: *National Immunization Conference*. Washington DC;2005.
85. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354(1): 11-22.
86. Papillomavirus - Red Book 2003.
87. Human Papillomavirus – Sexual Transmitted Diseases. www.cdc.gov
88. Dunne EF, markowitz LE. Genital Human papillomavirus Infection. *Emerging Infection*. *CID* 2006; 43: 624-29
89. HPV and HPV vaccine. Information for Healthcare Providers. CDC. August 2006.
90. Lacey CJN, Lownders CM, Shah KV. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24: S35-41.
91. Bauer H, ault K. Human Papillomavirus: Current Prevalence and Future Protection. *Sexually Transmitted Diseases* 2006;33 (8): 509-11.
92. *Intraepithelia and invasive squamous neoplasia*. Robbins. *Pathologic Basic of Disease* 6th ed.
93. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. CLOBOCAN 2002 cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide, IARC CancerBase No. 5 version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
94. Giorgio Bartolozzi. *Speciale papillomavirus. Il virus e la sua diffusione*. *Area Pediatrica* 10; dicembre 2006.
95. De Melo-Martin I. The promise of the human papillomavirus vaccine does not confer immunity against ethical reflection. *The Oncologist* 2006;11:393-96.
96. Zimmerman RK. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine* 2006 29; 24(22): 4812-20.
97. Del Mistro A, Salamanca HL, Trevisan R, Bertorelle R, Parenti A, Bonoldi E, Zambon P, Minacci D. Human papillomavirus typing of invasive cervical cancers in Italy *Infectious Agents and Cancer* 2006, 1.
98. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccine in immunocompromised women and men. *Vaccine* 2006;14S3:140-46.
99. *Sexually transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006*. *MMWR* 2006; 55.
100. ACIP- Provisional Recommendations for the Use of Quadrivalent HPV Vaccine.
101. Should HPV vaccine be mandatory for all adolescent? www.thelancet.com 2006; 368: 1212.

Lo “Spazio consultazione 0-5” e il pediatra di famiglia

La consultazione psicoanalitica breve, secondo il modello della clinica londinese Tavistock, per i bambini al di sotto dei cinque anni

R. Portelli¹, G.C. Rozzoni², L. Venturelli³

¹Psicoterapeuta infantile, esperta in consultazione breve, CBF (Centro Bambino e Famiglia), Bergamo

²Responsabile del CBF, Bergamo; ³Pediatra di famiglia, Bergamo

Rebecca ha tre anni e mezzo, è una bimba sana e robusta. Il suo sonno, da diversi mesi, è molto disturbato: le è difficile addormentarsi, frequentemente si sveglia durante la notte, spesso urlando e piangendo.

I suoi genitori sono esausti. Hanno provato di tutto: a lasciarla piangere, a tenerla nel lettone...

Il fratellino di Rebecca, che ha sei mesi, è “più bravo” e comincia già a stabilizzare i ritmi del sonno. La mamma e il papà chiedono aiuto al pediatra di famiglia: che cosa possono fare? Devono modificare i loro comportamenti? Rebecca sarà “gelosa” per l’arrivo del fratellino? E’ necessario somministrare dei farmaci per consentire alla bambina (e a loro) di riposare?

Giorgia ha 4 anni, e da poco ha iniziato a frequentare il secondo anno della scuola materna. I suoi genitori sono molto preoccupati per lei, perché le è tuttora molto difficile accettare di separarsi da mamma e papà per qualsiasi attività, ma soprattutto per andare a scuola.

Le sue “crisi” all’ingresso della scuola sono drammatiche: pianti, urla, rifiuto di staccarsi fisicamente dai genitori, vomito. I suoi comportamenti preoccupano tutti, comprese le insegnanti e la direttrice della scuola materna; non sanno proprio come gestire la situazione della bambina.

Giorgia, è una bambina intelligente, che ascolta con curiosità ed attenzione, e partecipa volentieri alle attività, ma quando riesce a fermarsi a scuola, frequentemente vomita in classe e rifiuta il cibo. Su suggerimento degli insegnanti, i genitori si attivano e contattano il servizio 0-5.

Ecco nel vivo le situazioni che giungono al “servizio 0-5”, spazio di consultazione per famiglie con bambini da zero a cinque anni. In che cosa consiste questo servizio? Quali le indicazioni per un invio del pediatra?

Un po’ di storia

Negli anni Sessanta, negli Stati Uniti, una psicologa di nome Selma Fraiberg lavorava per un servizio che raccoglieva le segnalazioni dei servizi sociali e sanitari rispetto a madri o famiglie con bambini. Frequentemente si recava al domicilio, ed osservava le relazioni fra bambini molto piccoli, spesso neonati, e i loro genitori.

La Fraiberg notava che nelle camere dei neonati sembravano aleggiare presenze insolite, eteree ma con un grosso peso sulle relazioni attuali e future fra un bambino e i suoi genitori. I “fantasmi nella nursery” potevano però, grazie ad una consultazione terapeutica precoce, essere svelati e riconosciuti nella loro reale

inconsistenza, liberando lo sviluppo del bambino da troppo intense ed irrazionali angosce dei genitori.

Dopo le prime, pionieristiche esperienze, il Servizio 0-5 come oggi lo conosciamo si strutturò in Inghilterra, intorno alla fine degli anni ’80, presso la clinica londinese Tavistock. In questa struttura un gruppo di terapeuti, impegnati in attività di consultazione e di valutazione, percepì la potenzialità terapeutica degli incontri con le famiglie dei bambini molto piccoli.

In Italia, i primi terapeuti che utilizzarono tale modello a forte valenza preventiva operarono all’interno del Centro Benedetta D’Intino di Milano.

Le modalità operative

Il servizio 0-5 si prefigge di rispondere in modo tempestivo e concreto alle problematiche psicologiche dei nuclei familiari con bambini piccoli. La letteratura scientifica documenta esiti positivi, apparentemente molto “facili”, con scomparsa del comportamento problematico del bambino e delle preoccupazioni dei genitori. I risultati ottenuti sono la conseguenza della maggiore disponibilità dei genitori a modificare le proprie modalità relazionali e della maggiore “plasticità” psichica del bambino piccolo.

Il servizio utilizza una metodologia psicoanalitica breve. La psicoanalisi, nata per il trattamento a lungo termine di pazienti adulti, nella metodologia del Servizio 0-5 viene utilizzata come strumento di comprensione della relazione fra un bambino piccolo e i suoi genitori; il terapeuta lavora su questa relazione, che è attuale, non ancora interiorizzata.

Concretamente, la procedura operativa prevede un massimo di cinque sedute, con uno psicoterapeuta specializzato, che coinvolgono l'intera famiglia, e a cui segue una seduta di follow-up a distanza di alcuni mesi. Non sempre, però, sono necessari cinque incontri, a volte ne sono sufficienti un numero inferiore. Anche se è l'intera famiglia ad essere invitata, alla consultazione lo psicoterapeuta lavora con chi si presenta.

Il setting psicoanalitico, adattato alla situazione, prevede la predisposizione di una stanza adeguata alla presenza di uno o più bambini, dei genitori e del terapeuta: un tavolino basso con due o più sedie su cui viene collocato il materiale di cancelleria; una cesta con alcuni giochi sele-

zionati per la situazione, che variano a seconda dell'età e delle problematiche presentate dai bambini. Intorno al tavolino vengono disposte a circolo le sedie dove prendono posto i genitori e il terapeuta.

La metodologia prevede la raccolta di informazioni riguardo ad aree di rilievo (storia personale del bambino, storia della famiglia, ecc.) e viene prestata attenzione al bambino in una situazione che è molto vicina all'osservazione naturale.

Le famiglie che hanno utilizzato il "Servizio 0-5" del CBF

Il servizio è stato attivato nel 2003 presso il Centro per il Bambino e la Famiglia dell'ASL di Bergamo e costituisce una delle "offerte" di tipo preventivo che riscuote un costante gradimento da parte degli utenti. Per ragioni organizzative, lo spazio di consultazione è aperto un solo giorno alla settimana.

Dal giugno 2004 al dicembre 2006 sono pervenute al servizio 61 famiglie, per un totale di 66 bambini al di sotto dei sei anni.

La suddivisione per età e sesso è la seguente (Fig. 1):

Chi invia le famiglie alla consultazione?

Il pediatra, osservatore privilegiato della crescita del bambino fin dalla nascita, è il medico che esegue i bilanci di salute, particolari visite filtro a tappe definite dell'età del bambino, in cui i genitori hanno la possibilità di esprimere meglio i loro dubbi e perplessità anche su temi di ordine comportamentale, come il sonno, i capricci, le difficoltà relative all'applicazione di regole di disciplina: in effetti il 37,7% degli invii al servizio sono effettuati dai pediatri; il 19,67% da operatori dei servizi consultoriali, dalle neuropsichiatrie infantili territoriali, ecc.; gli insegnanti degli asili nido o della scuole materne selezionano l'11,47% degli invii. Hanno un accesso diretto il 31,15% delle famiglie, segnale di un passaparola presente tra i genitori e di una "disponibilità del servizio" all'ascolto delle richieste genitoriali al di fuori di procedure formalizzate, come del resto avviene per molti servizi nel settore territoriale (Fig. 2)

Quali problematiche segnalano i genitori?

La domanda d'intervento della famiglia è piuttosto varia e dipende in parte dall'età della segnalazione o dal soggetto inviante. Molti genitori (34,42%) portano i loro figli alla consultazione perché "non sanno come prenderli"; di loro dicono che sono ostinati, che non ascoltano, che non rispettano le regole, che sono capricciosi e ribelli.

Vi è poi una "sintomatologia", pari al 21,31% delle richieste, che attiene all'area "funzionale" (alimentazione, sonno, educazione degli sfinteri ecc.).

Significativa la problematica legata

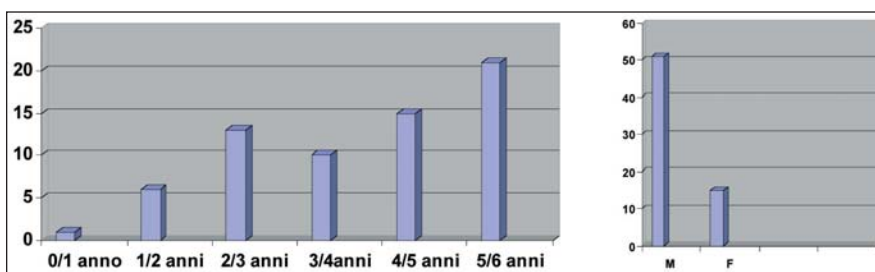


Fig. 1 - Età e sesso dei bambini

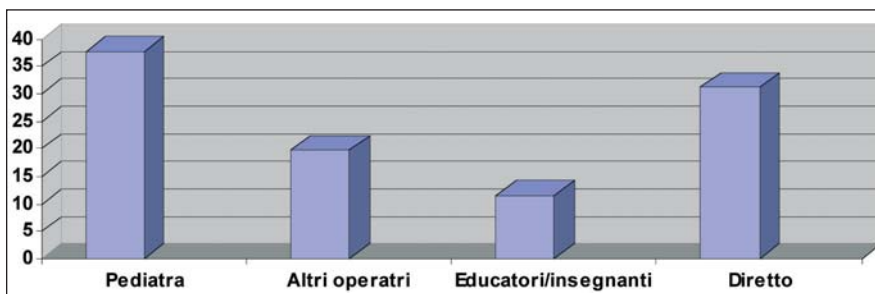


Fig. 2 - Modalità di invio

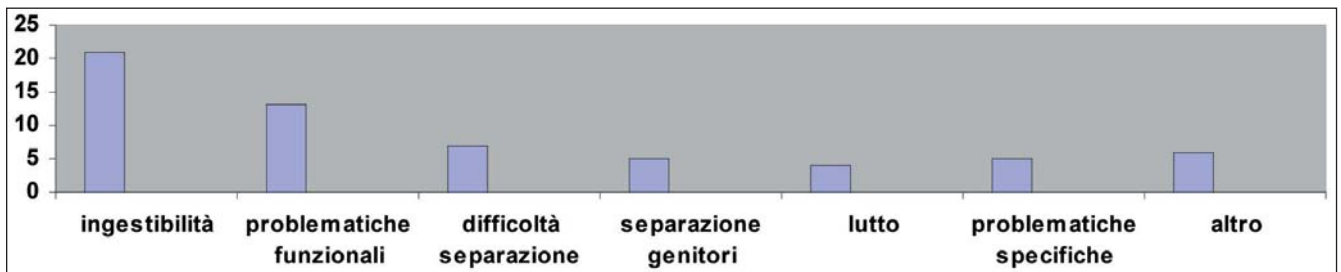


Fig. 3 - Motivazioni esplicite delle richieste

alla separazione (11,48%) dei bambini dai propri genitori, ad esempio nelle fasi di inserimento all'asilo nido o alla scuola materna.

Altro tipo di separazione è quello che coinvolge i genitori con figli ancora piccoli (8,2%), oppure situazioni familiari che hanno vissuto un recente lutto importante (6,56%).

Infine (8,20%), compaiono problematiche più specifiche (di tipo depressivo, tic, balbuzie, mutacismo, fobie) (Fig. 3).

La consultazione psicologica risolve le situazioni portate all'attenzione del servizio?

Gli esiti sono stati positivi, nel 67,86% delle consultazioni, e non hanno richiesto ulteriori interventi. Questa percentuale comprende tutte le situazioni concluse dopo una o più sedute, in cui genitori e terapeuta concordano nel giudicare favorevolmente modificata la situazione.

Una parte della casistica (12,5%), ha richiesto un successivo intervento (invio in terapia di coppia, in psicoterapia individuale), o ulteriori ap-

profondimenti diagnostici (presso il servizio di neuropsichiatria infantile), o interventi di tipo sociale (verso i servizi territoriali degli enti locali). Alcune famiglie (16,07%) hanno interrotto volontariamente l'intervento, motivando la decisione di non proseguire, o a causa di intervenuti cambiamenti di vita reale (cambi di residenza, cambiamenti nell'ambito lavorativo, ecc.).

In due casi, è stata espressa la parziale insoddisfazione per l'esito dell'intervento (Fig. 4)

Come migliorare l'invio al servizio da parte del pediatra di famiglia?

Il ruolo del pediatra come soggetto inviante dovrebbe rientrare in una routine che ancora stenta ad essere ordinaria: in effetti, specie in regione Lombardia, la divisione netta tra i servizi sanitari/ospedalieri e quelli territoriali ha ridotto di molto gli scambi a tutti i livelli: nella formazione, nella collaborazione tra operatori, nella rete assistenziale. Il terreno comune, come nel caso specifico, cioè il bambino con problemi di

comportamento, diventa un elemento prezioso per ripristinare i contatti. Certo, è necessaria prioritariamente un'opera di sensibilizzazione della classe pediatrica sul servizio "Spazio consultazione 0-5", con informazioni che diano spiegazioni sulle modalità di invio e sugli orari; e questo deve avvenire mediante informative ufficiali che coinvolgano i livelli dirigenziali dei due settori interessati.

Un ulteriore livello di unione potrebbe derivare da una comune formazione sui problemi comportamentali infantili, agendo per esempio attraverso l'aggiornamento obbligatorio all'interno dell'Azienda sanitaria locale, accreditabile tramite corsi ECM (formazione permanente).

Il terzo punto strategico è determinato dalla rete, cioè dialogo tra figure professionali diverse: nel caso specifico gli operatori potrebbero parlarsi, utilizzando i mezzi informatici, tramite passaggi di informazioni sui singoli casi, fatte salve le procedure corrette per la Privacy. Questo permetterebbe di aprire canali comunicativi del tutto nuovi e stimolanti sotto il profilo della professionalità delle singole competenze, arrivando anche a costruire una sensibilità comune nelle decisioni di valutazione degli invii.

Proprio dall'analisi dei dati si è visto come le consulenze siano prevalentemente inerenti bambini che hanno superato l'anno di vita: cosa abbastanza normale se si pensa che

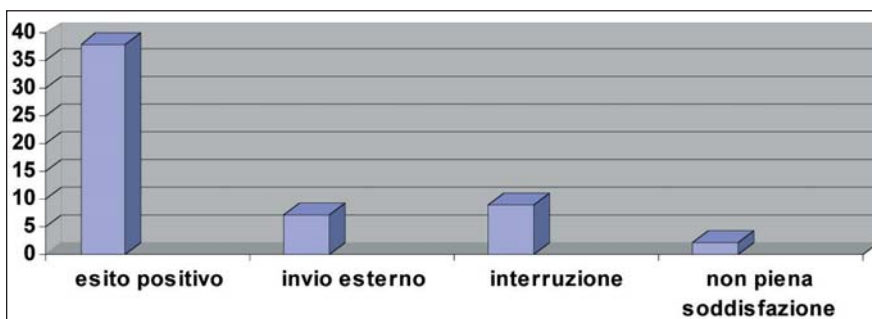


Fig. 4 - Esiti

l'invio avviene da parte di insegnanti di comunità e da parte degli stessi genitori che si attivano dopo un logico periodo di latenza prima di essere frustrati dal problema di rapporti col bambino "ingestibile". Del resto il metodo Tavistok ha invece come elemento distintivo il riuscire a "lavorare" sui problemi quando questi sono in divenire, appena emersi. L'esperienza inglese individua infatti una fascia di età sicuramente più vicina alla nascita di quella selezionata nel nostro Centro. Chi meglio del pediatra di famiglia può allora fare da inviante in epoche della vita più basse, ma comunque a rischio di comportamenti di difficile gestione? Si pensi ai problemi di sonno nel lattante, ma anche alle dinamiche di relazione madre - bambino nei primi mesi dopo la nascita, al problema della depressione materna con conseguenze gravi sui rapporti parentali, alla gelosia del fratellino, ecc.

Conclusioni

Il servizio 0-5 funge da "contenitore" accogliente e flessibile delle difficoltà delle famiglie, un luogo dove è possibile elaborare, riflettere e comprendere maggiormente, superando angosce e preoccupazioni.

L'esito finale è spesso una risoluzione stabile della problematica presentata, e/o una maggiore consapevolezza, circa la necessità di un cambiamento.

L'utente-tipo del servizio si identifica nella famiglia con un bambino maschio, che ha fra i 2 e i 6 anni e che viene descritto come un bambino ingestibile. Le famiglie chiedono l'intervento perchè messe in difficoltà dall'eccessiva vivacità, dall'ostinazione, dalla ribellione dei loro "piccoli tiranni".

In generale le difficoltà di comporta-

mento sembrano essere molto diffuse nelle famiglie utenti del servizio.

Il servizio non riesce ad intercettare una domanda precoce (bambini neonati o di pochi mesi). Ciò contraddice i dati di letteratura che dimostrano quanto siano determinanti le primissime relazioni fra bambino e genitori nel produrre la salute psicologica dell'individuo. I fattori di "rischio" per una non buona relazione fra il neonato e i suoi genitori sono, tra gli altri: un parto difficile, un neonato che non corrisponde al

bambino immaginato durante la gravidanza, difficoltà nell'allattamento al seno, malattie precoci del bambino, figli nati dopo una o più gravidanze interrotte, naturalmente o artificialmente, genitori che hanno subito recenti lutti importanti, ecc.

Il pediatra di famiglia potrebbe diventare l'interlocutore privilegiato del servizio 0-5, per poter abbassare drasticamente l'epoca di invio al Centro, per cogliere sul nascere situazioni a rischio di disturbi relazionali, a tutto vantaggio del bambino.



ALCUNE "ISTRUZIONI PER L'USO"

QUANDO INVIARE ALLO SERVIZIO 0-5?

- IN PRESENZA DI PREOCCUPAZIONI CHE I GENITORI ESPRIMONO CIRCA ALCUNI ASPETTI DEL COMPORTAMENTO DEL LORO BAMBINO. LA CONSULTAZIONE È INDICATA NEI CASI IN CUI ESISTANO DISTURBI NELLA CONDOTTA ALIMENTARE, DEL RITMO SONNO/VEGLIA, DELLA MOTRICITÀ, DELL'EVACUAZIONE, DEL LINGUAGGIO, DELL'EDUCAZIONE, DELL'AFFETTIVITÀ, DELLA SOCIALIZZAZIONE.
- QUANDO SI SOSPETTA UNA PATOLOGIA DEL BAMBINO CHE INVESTA L'AREA PSICHICA (AUTISMO, RITARDO DI LINGUAGGIO, RITARDO COGNITIVO, PSICOSI, RALLENTAMENTO PSICOMOTORIO...), ANCHE IN PRESENZA DI DIFFICOLTÀ MANIFESTATE DA ENTRAMBI I GENITORI CIRCA LA CONSAPEVOLEZZA DELLE DIFFICOLTÀ.
- IN PRESENZA DI SPUNTI DEPRESSIVI O DI UNA DEPRESSIONE VERA E PROPRIA DA PARTE DI UNO O DI ENTRAMBI I GENITORI.
- IN PRESENZA DI UNA FAMIGLIA CHE HA "CERCATO" A LUNGO UN FIGLIO, E/O QUANDO L'ANAMNESI FAMILIARE EVIDENZIA ABORTI SPONTANEI O VOLONTARI.

Iperglicinemia non chetotica: descrizione di un caso clinico in periodo neonatale

G. Tumminelli¹ - L.G. Tumminelli² - M. Tumminelli³

¹Direttore dell'Unità Operativa di Pediatria e Neonatologia Ospedale "Maddalena Raimondi" S. Cataldo ASSn²;

²Università degli Studi di Palermo;

³Università degli Studi di Catania

Introduzione

L'iperglicinemia non chetotica è un raro disordine metabolico, autosomico recessivo, dovuto a un difetto enzimatico del sistema di degradazione della glicina, con conseguente attività inibitoria sui recettori postsinaptici ed attività eccitatoria sui recettori N-metil-D-aspartato (1).

È una malattia molto rara che si presenta con una frequenza di 1:250.000 in USA e di 1:20.000 in Finlandia (2). Tale malattia è caratterizzata da un marcato aumento della glicina nel sangue, urina e nel liquor con un rapporto della concentrazione della glicina nel liquor e nel plasma superiore ai valori normali (>0.06 ; v.n. < 0.04), ed assenza di chetonuria, acidosi ed organicoaciduria (3). Si distinguono forme tipiche ad esordio neonatale e forme atipiche ad esordio tardivo. Delle pri-

sintomi quali: ipotonia, letargia e/o mioclonie, convulsioni, iporeflexia, alterazioni dello stato di coscienza, crisi di apnea. La sintomatologia è rapidamente ingravescente, e dopo 24-48 ore, il neonato entra in coma completamente flaccido, areflessico, con comparsa di insufficienza respiratoria grave che impone ventilazione meccanica dipendente. La morte sopraggiunge, generalmente, in epoca neonatale, o nei casi di attività respiratoria spontanea, entro il I anno di vita.

Delle seconde fanno parte, invece, quei casi con ritardo psicomotorio di grado medio (4; 4a).

Bisogna comunque puntualizzare che per l'iperglicinemia non chetotica le difficoltà diagnostiche sono notevoli, soprattutto in presenza di quadro anamnestico negativo e indagini di laboratorio di I livello negative. La diagnosi, infatti, prevede l'esecuzione di

È possibile anche una diagnosi prenatale su campioni biotici di villi coriali e l'individuazione degli eterozigoti con il dosaggio dell'attività enzimatica della glicina sintetasi sui linfociti dei sospetti (6). Il trattamento, poco o per nulla efficace, si basa sul triptofano (9) e sul destrometorfano (7, 8).

Caso clinico

Secondogenita, nata a termine di gravidanza da parto eutocico, con peso di gr 3000, APGAR a 5'=7 a 10'=8. Genitori non consanguinei in buona salute, fratello in buone condizioni di salute.

La piccola giunge alla nostra osservazione all'età di 28 giorni, per pianto lamentoso, ipotonia, scarsa alimentazione e letargia. Le ricerche infettivologiche e gli esami ematochimici di I livello erano nella norma, tranne per l'Ammoniemia = 237 mg/dl. All'Emogas si aveva: PH = 7.2, HCO₃ = 6.3, ABE = -20. L'ecografia transfontanellare evidenziava: "iper-ecogenicità diffusa". Dopo alcune ore, la piccola ha presentato crisi di ipertonia generalizzata con gravissima acidosi metabolica: PH=6.5, HCO₃=4, ABE fuori scala. La TAC evidenziava: "ipodensità del parenchima temporo-parieto-frontale, scomparsa degli spazi cisternali, riduzione volumetrica del 3° ventricolo e dei ventricoli laterali ed edema cerebrale". La piccola posta in



TALE MALATTIA È CARATTERIZZATA DA UN MARCATO AUMENTO DELLA GLICINA NEL SANGUE, URINA E NEL LIQUOR.

me fanno parte tutti quei casi di neonati nati da un parto normale, dopo gravidanza decorsa regolarmente, ma che già dopo il primo - secondo giorno di vita, incominciano a manifestare

indagini di laboratorio (iperglicinemia, iperglicinuria, iperglicinorrachia, aumentato rapporto glicinorrachia/glicinemia) e indagini strumentali (EEG=ipsaritmico) (5).

Tabella 1 - Plasma

Tau 187	Asp 15	Thr 119	Ser 181	Glu 173	Gln 346	Pro
Gly 452 ↑	Ala ↑ 534	Cit Ø 11	αABa	Val 157	Cys 20	Met 25
Ile 49	Leu 101	Tyr 30	Phe 34	Orn 59	Lys 218	His 49
Arg 94	Trp	hCys	Aile			
Phe/Tyr	1.1333	BCAA/AAA	4.7969			

Note: GLY CSF/P = 0.19 ↑
I risultati sono espressi in μM/l

Tabella 2 - CSF

Tau 6	Asp 5	Thr 181	Ser 148	Glu 98	Gln 950	Pro
Gly 85 ↑↑	Ala 220	Cit 6	αABa	Val 142	Cys 5	Met 28
Ile 21	Leu 91	Tyr 41	Phe 63	Orn 16	Lys 96	His 82
Arg 44	Trp	hCys	Aile			
Phe/Tyr	1.5366	BCAA/AAA	2.4423			

Note: GLY CSF/P = 0.19
I risultati sono espressi in μM/l

Tabella 3 - Urine

Tau 2191 ↑	Asp	Thr 47	Ser 236	Glu	Gln 69	Pro
Gly 1158 ↑	Ala 102	Cit	αABa	Val	Cys	Met
Ile	Leu	Tyr	Phe	Orn 21	Lys 22	His 85
Arg	Trp	hCys	Aile			
Phe/Ty		BCAA/AAA				

Note:
I risultati sono espresso in μM/mmCre

ventilazione meccanica per ripetuti episodi di apnea, è deceduta dopo tre giorni. La determinazione degli AA, eseguita presso l'Istituto G. Gaslini di Genova ha dato i risultati riportati nelle tabelle 1, 2 e 3.

La determinazione degli acidi organici mediante gascromatografia su colonna capillare e dei metaboliti con sistema GC-MS capillare ha dato valori normali. Questi risultati hanno evidenziato quindi che non si trattava di una sindrome post-asfittica neonatale neurologica bensì di una malattia metabolica. Su consiglio genetico, la madre si è sottoposta, per le successive due gravidanze, a diagnosi prenatale; il dosaggio dell'attività dell'enzima di clivaggio della glicina, eseguito sui villi coriali alla 13ª settimana di gestazione, ha dato un'attività del 74% e quindi valori nella norma.

Conclusioni

Da questo caso clinico si evince che quando ci si trova dinanzi ad una sintomatologia neurologica ingravescente, bisogna pensare anche ad una malattia metabolica, anche se le indagini di I livello sono sempre negative.

Bibliografia

1. Applegarth DA, Toone JR. Non ketotic Hyperglycinemia (glycine encephalopathy): laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab* 74(2001) 139-46
2. Kure S, Tada K. Prenatal diagnosis of in-born error of amino acid metabolism. *Nippon-Rinsho*, 1992 Jul. 50(7): 1530, 5
3. Pavone L, Ruggieri M. Iperglicinemia non chetotica. *Neurologia pediatrica* 2001
4. Singer HS, Valle D, Hayasaka K, Tada K. Nonketotic hyperglycinemia: studies in an atypical variant. *Neurology* 1989; 39, 286.
- 4a. Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S, Atypical variants of Nonketotic Hyperglycine-

mia. *Mol Genet Metab* 86(2005) 61-9

5. Korman SH, Wexler ID, Gutmann A, Rolland MO, Kanno J, Kure S. Treatment from birth of Nonketotic Hyperglycinemia due to a novel GLDC mutation. *Ann. Neurol.* 59 (2) (2006) 411-5
6. Hayasak AK, Tada K, Fueki N, Aikawa J. Prenatal diagnosis of nonketotic hyperglycinemia: enzymatic analysis of glycine cleavage system in chorionic villi. *Pediatr J* 1990 mar. 116(3): 444-5
7. Hamosh A, McDonald JW, Valle D, Francomano CA, Niedermeyer E, Johnston MV. Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. *Pediatr J* 1992 jul. 121(1):131-5
8. Schmitt B, Steinmann B, Gitzlermann R, Thunhobenstein L, Mascher H. Nonketotic hyperglycinemia: clinical and electrophysiologic effects of dextromethorphan, an antagonist of the NMDA receptor. *Neurology* 1993 Feb. 43(2): 421-4
9. Matsuo S, Inoue F. Efficacy of tryptofan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia: a new therapeutic approach for modulating the NMDA receptor. *Pediatr.* 1995, 1, 142