

Rivista Italiana di **Pediatria Ospedaliera**

Rivista della SIPO (Società Italiana Pediatria Ospedaliera)

Volume 3 - n. 2 - Maggio 2010

VOCI DELLA PEDIATRIA ITALIANA

Sip, Società scientifiche affiliate Sip, ONSP, Operatori Sanitari

COLLABORAZIONE OSPEDALE / TERRITORIO

COLLABORAZIONI CON LE SOCIETA' SCIENTIFICHE Di Riferimento

**AREA DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO NAZIONALE
AREA DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE**

NOTIZIARIO REGIONALE

OSPEDALITA'

**ATTIVITA' SIPO
I Progetti di Educazione alla Salute**

**FUTURO PROSSIMO / FUTURO REMOTO
Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici**

Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera

Fondata da Salvatore Vendemmia

Volume 3 - n. 2 - Maggio 2010

DIREZIONE E REDAZIONE

Direttore Generale

Salvatore Vendemmia

Direttori

Gennaro Vetrano

Alberto Podestà

Caporedattori

Maria Vendemmia

Luciano Pinto

Raffaella Mormile

Carlo Cioffi

ASSISTENTE DI REDAZIONE

Elena Bernabei

SEGRETERIA DI REDAZIONE

EDITEAM s.a.s.

Gruppo Editoriale

Via Gennari 81, 44042 Cento (Fe)

Tel. 051.904181/903368

Fax 051.903368

staff@editeam.it

EDITORIAL BOARD NAZIONALE

Rino Agostiniani, Generoso Andria, Gaetano Ausanio, Italo Bernardo, Giuseppe Buonocore, Mario Calvani, Luigi Cantelli, Fiorina Casale, Giovanni Cavagni, Luigi Cataldi, Gerardo Chirichiello, Giuseppe Claps, Elio Coletta, Giuseppe Colucci, Antonio Correra, Giovanni Corsello, Alfonso D'Apuzzo, Raffaele Domenici, Salvatore Di Maio, Pasquale Di Pietro, Claudio Fabris, Luigi Falco, Vassilios Fanos, Italo Farnetani, Gianluigi Gargantini, Paolo Giliberti, Arturo Giustardi, Paolo Indolfi, Raffaele Iorio, Marcello Lanari, Franco Locatelli, Riccardo Longhi, Carmelo Mamì, Luigi Memo, Fabio Mosca, Domenico Minasi, Carla Navone, Bruno Nobili, Felice Nunziata, Filippo Oliveri, Roberto Paludetto, Francesco Paravati, Giuseppe Parisi, Goffredo Parisi, Ippolito Pierucci, Luciano Pinto, Vincenzo Riccardi, Giorgio Rondini, Marco Somaschini, Mauro Stronati, Luciano Tatò, Gianfranco Temporin, Roberto Trunfio, G. Alberto Ugazio, Massimo Ummarino, Pietro Vajro, Alberto Villani, Antonio Vitale

EDITORIAL BOARD INTERNAZIONALE

Joseph Addad (Beirut, Libano), Jack Aranda (New York, USA), Eduardo Bancalari (Miami, USA), Uzi Bodman (Fort Lauderdale, USA), Salwa Chafai (Casablanca, Marocco), Robert Chevalier (Charlotte Ville - Virginia, USA), Giorgina Mieli Vergani (Londra, UK), Giovanni Piedimonte (Virginia, USA), Gamal Samy Aly (Cairo, Egitto), Umberto Simeoni (Marsiglia, Francia), Diego Vergani (Londra, UK), Murat Yurdakok (Ankara, Turchia)

SIPO

Società Italiana di Pediatria Ospedaliera

CONSIGLIO DIRETTIVO TRIENNIO 2008-2011

Presidente

Salvatore Vendemmia
Aversa

Vice Presidente

Maurizio Ivaldi
Genova

Tesoriere

Giuseppe Colucci
Ostuni

Segretario

Gennaro Vetrano
Benevento

Revisori dei Conti

Alfio Cristaldi
Roma

Carlo Cioffi
Aversa

Giuseppe Claps
Roma

Consiglieri

Paolo Manzoni
Torino

Alberto Podestà
Milano

Gabriella Di Cicco
Roma

Goffredo Parisi
Vasto

Vincenzo Riccardi
Napoli

Elio Coletta
Messina

Roberto Antonucci
Cagliari

Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera

Informazioni Generali

Per la richiesta di pubblicazione di articoli inviare corrispondenza elettronica a:
Prof. Salvatore Vendemmia c/o Segreteria di Redazione EDITEAM: staff@editeam.it

Informazioni

Per tutte le informazioni inerenti all'iscrizione alla SIPO rivolgersi a:
Biomedica srl - Tel. 02.45498282 - Fax 02.45498199 - segreteria@sip.it

Abbonamenti

La Rivista ha cadenza quadrimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i non Soci sono i seguenti:
Italia Euro 30,00; Estero Euro 50,00.

Tiratura e Distribuzione

Questo numero viene stampato e diffuso in nr. 12.000 copie.

Copyright © 2010

 **EDITEAM** s.b.s.
GRUPPO EDITORIALE
Via Gennari 81, 44042 Cento (Fe)
Tel. 051.904181/903368 - Fax 051.903368
www.editeam.it info@editeam.it

Progetto Grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, tradotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'Editore declina, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro sempre possibili.

Autorizzazione Tribunale Bologna n° 7836 del 10/03/2008

Finito di stampare nel mese di Maggio 2010.

INDICE

Area di aggiornamento scientifico Nazionale

Ruolo dei fattori genetici nella suscettibilità alla displasia broncopolmonare pag. 1

Marco Somaschini, Ilaria Pacati, Marzia Maino, Silvia Presi, Paola Carrera, Maria Vendemmia

Area di aggiornamento scientifico Nazionale

Linfoadenopatie della regione testa-collo in età pediatrica: casistica monoistituzionale “ 6

Paolo Indolfi, Daniela Di Pinto, Elvira Pota, Matilde Oreste, Raffaele Savarese, Maria Carmen Affinita, Cristiana Indolfi, Fiorina Casale

Area di aggiornamento scientifico Nazionale

Inibina B in bambini prepuberi con varicocele: indice di disfunzione testicolare? “ 11

Giuseppe Stranieri, Aurelio Mazzei

Notiziario Regionale

Sindrome di De George: descrizione di un caso clinico “ 14

Alfonso D'Apuzzo, Rosa Coppola

Rapporto e collaborazione Ospedale / Territorio

L'importanza dell'anamnesi nella diagnosi di sindrome periodica Studio caso-controllo “ 17

Silvia Ruggieri, Elisabetta Spadoni, Raffaele Domenici

Rapporto e collaborazione Ospedale / Territorio

Un caso clinico di sindrome PFAPA e le febbri periodiche “ 24

Vincenzo Stifano, Gustavo Mion, Ippolito Pierucci

Futuro Prossimo / Futuro Remoto Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici “ 26

RUOLO DEI FATTORI GENETICI NELLA SUSCETTIBILITA' ALLA DISPLASIA BRONCOPOLMONARE

Marco Somaschini, Ilaria Pacati, Marzia Maino, Silvia Presi*,
Paola Carrera**, Maria Vendemmia***

U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale,
Dipartimento Materno-Infantile Ospedale Bolognini di Seriate (BG)

*Unità di Genomica per la Diagnostica delle Patologie Umane,
Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

**Laboratorio di Biologia Molecolare Clinica - Diagnostica e Ricerca San Raffaele, Milano

***Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliera di Caserta, Ospedale San Sebastiano

Abstract

La displasia broncopolmonare (BPD) rappresenta la causa più frequente di malattia polmonare cronica in età neonatale. La sua incidenza è più elevata nei neonati con più alto grado di prematurità ed è la risultante di una serie di processi distruttivi e riparativi che coinvolgono i polmoni iniziando già in utero e proseguendo in età post-natale, dando luogo ad un arresto dello sviluppo polmonare e ad un'alterata struttura alveolare.

La BPD è considerata una malattia multifattoriale dove interagiscono in modo complesso fattori ambientali quali l'infiammazione, l'iperossia, il danno da ventilazione in un periodo critico dello sviluppo polmonare e fattori genetici. Tra questi ultimi diversi polimorfismi riguardanti le citochine infiammatorie quali IFN- γ , IL-10, IL-6, IL-12 e TNF- α sono stati esaminati per il loro possibile ruolo nel favorire l'insorgenza della BPD, con dati per il momento non ancora univoci. Nell'ipotesi di anomalie ereditarie del surfattante sono inoltre in corso di studio le varianti genetiche delle sue proteine A, B, C, D. Alcuni polimorfismi dell'ABCA3, proteina che partecipa al trasporto dei fosfolipidi nei corpi lamellari della cellula di II tipo, sono stati identificati in associazione a malattia polmonare cronica con ossigeno-dipendenza.

I risultati finora disponibili indicano l'importanza di approfondire lo studio dei fattori genetici nella suscettibilità al-

la BPD ai fini di identificare e monitorare meglio i pazienti a rischio di malattia e di individuare eventuali terapie specifiche.

Introduzione

Molte malattie sono la risultante di una combinazione di fattori genetici e ambientali che interagiscono per determinare un rischio individuale di malattia (Fig. 1). Nel caso della displasia broncopolmonare (BPD) l'esposizione a fattori ambientali come l'infiammazione, l'iperossia, il danno da ventilazione in un periodo critico dello sviluppo polmonare possono alterare l'alveologenesi (1, 2). A questo si aggiunge l'effetto di varianti genetiche che possono aumentare gli effetti dello stress ossidativo e alterare la funzione delle proteine del surfattante e dei mediatori dell'infiammazione (3, 4).

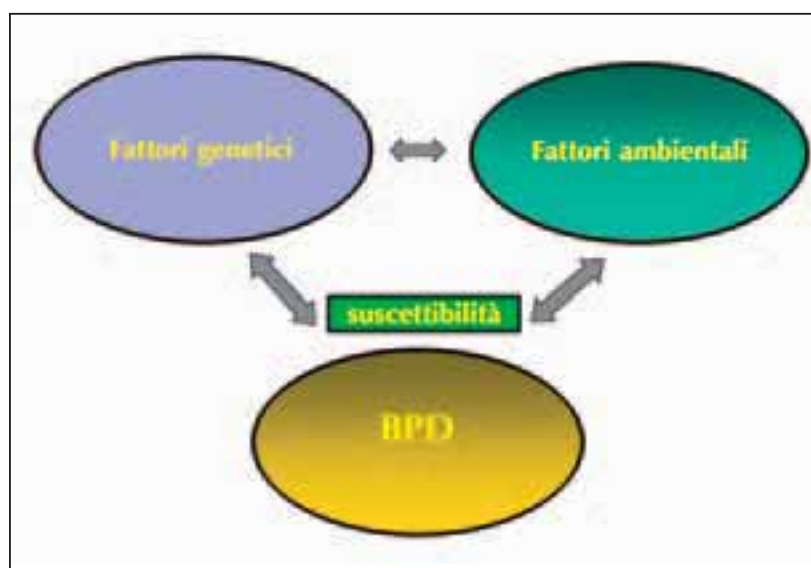


Figura 1. Fattori di rischio per la BPD.

Numerosi geni regolano infatti lo sviluppo polmonare e l'equilibrio tra pro- e anti-infiammazione, la tossicità dell'ossigeno, il danno e la morte cellulare, la riparazione tissutale e probabilmente una determinata costituzione genetica modifica la soglia al di sopra della quale i fattori ambientali provocano effetti dannosi.

Le varianti genetiche che condizionano la suscettibilità individuale a contrarre la malattia sono solitamente frequenti e a bassa penetranza; spesso si tratta di polimorfismi, vale a dire piccole variazioni della sequenza del gene, dovute anche a cambiamenti di un singolo nucleotide (SNP) che possono aumentare o ridurre l'espressione di una proteina o della sua funzione. I bambini con questi polimorfismi hanno un aumento del rischio di malattia se esposti a determinati fattori ambientali.

Considerato un certo numero di persone esposte al rischio ambientale, una parte di esse è suscettibile e un gruppo ancora più piccolo svilupperà la malattia (Fig. 2).

La prevalenza della BPD è inversamente correlata all'età gestazionale ed è stata ipotizzata una base genetica della stessa prematurità in seguito all'osservazione dell'aumentato rischio di parti pretermine spontanei in certi gruppi razziali come gli afro-americani, oppure nella stessa donna o nella stessa famiglia: madri nate pretermine facilmente generano figli pretermine, così come avere avuto un primo figlio pretermine è uno dei maggiori fattori di rischio per successivi parti prematuri.

La prematurità è poi associata a infezioni e/o infiammazioni dell'apparato genitale, caratterizzate da elevati livelli serici di citokine infiammatorie; a tale proposito sono stati identificati geni specifici e polimorfismi di citochine materne e fetali associate a parto prematuro tra le quali IFN- γ ^{-874T}, IL-10^{-1082A}, TNF- α G^{-308A}, IL-1ra-2N (IL-1 receptor antagonist alpha chain) (5).

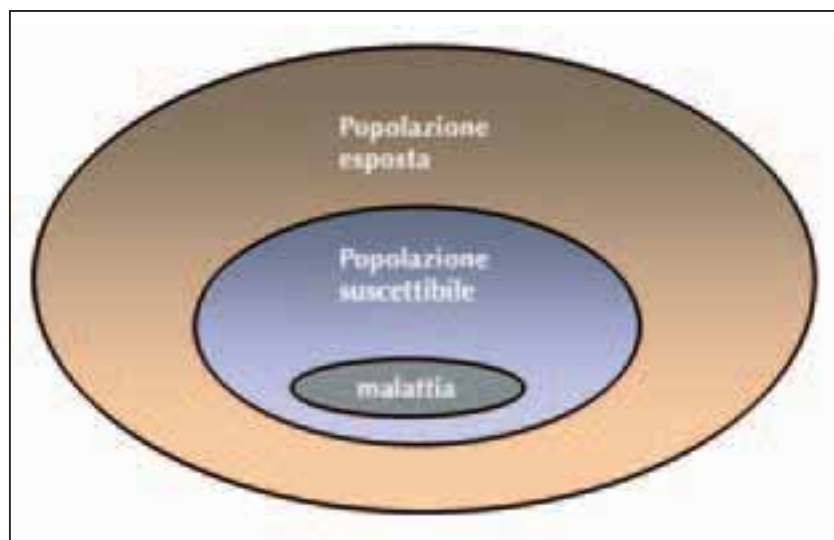


Figura 2. Suscettibilità individuale per la BPD.

Suscettibilità genetica alla BPD

L'importanza di una predisposizione genetica alla BPD è evidente nello studio di Bhandari, la cui popolazione è costituita da coppie di gemelli.

Nello studio vengono selezionati, all'interno di 450 coppie di gemelli nati ad un'età gestazionale < 32 settimane, 252 gemelli monozigoti e dizigoti i cui dati, relativi all'analisi genetica, vengono messi a confronto. Dopo aver controllato l'influenza dei fattori non genetici conosciuti (età gestazionale, peso alla nascita, RDS, ospedale di provenienza, ecc.), i fattori genetici sono stati riscontrati responsabili del 53% della variabilità della BPD (6).

Uno studio recente di Lavoie et al. conferma l'importanza della componente ereditaria. Vengono analizzati i dati clinici relativi a 318 neonati (gemelli mono o dizigoti) con età gestazionale \leq 30 settimane: nello studio si cerca di quantificare il contributo dei fattori genetici e di quelli ambientali sia condivisi che non dalle coppie di gemelli. Come conclusione, lo studio indica un contributo della componente genetica per la suscettibilità a BPD vicino all'80%. Questo risultato è stato ottenuto misurando i parametri di ossigeno-dipendenza a 36 settimane e ciò è risultato significativo per dimostrare una sottostante predisposizione biologica nella quale la componente genetica è fondamentale. Valutando invece l'ossigeno-dipendenza a 28 giorni, cioè in fasi più precoci, sembra che esista un più marcato effetto della componente ambientale, in particolare della prematurità. Il contributo dei fattori genetici e ambientali sembrerebbe pertanto variare a seconda della gravità della malattia (7).

Condizioni infiammatorie in utero sono associate allo sviluppo della RDS e della BPD. Quest'ultima infatti è la risultante di una serie di processi distruttivi e riparativi ed, in particolare, di una risposta infiammatoria polmonare seguita da riparazione con alterata alveolarizzazione e vascolarizzazione.

I polimorfismi dei geni che partecipano alla risposta anti-infiammatoria possono pertanto offrire protezione al neonato se associati a una bassa espressione di mediatori pro-infiammatori, oppure possono dare una maggiore suscettibilità qualora i mediatori pro-infiammatori siano maggiormente espressi.

Uno dei primi stadi evolutivi della BPD è caratterizzato dall'accumulo dei leucociti dove è in atto un proces-

so infiammatorio, infettivo e un danno tessutale; le molecole di adesione (ed in particolare le selectine: proteine che legano la lectina) giocano un ruolo significativo nella cattura dei leucociti e nella loro attivazione durante le fasi iniziali della risposta immunitaria; per tali motivi Derzbach et al. hanno studiato i polimorfismi genetici che possono avere un impatto sull'espressione delle selectine e dei loro livelli plasmatici evidenziando come l'allele mutante L-selectina 213 Ser si riscontri più frequentemente nei neonati di basso peso ed in particolare in quelli affetti da BPD (8).

L'attivazione dei leucociti stimola poi la produzione di citochine infiammatorie che sono fondamentali nello sviluppo della BPD; seguendo tali stimoli Bokodi et al. hanno messo in rilievo il ruolo di 2 citochine infiammatorie, l'interferone (IFN) γ e l'interleuchina (IL)12, nel determinare alcune complicanze nel periodo neonatale. In particolare, gli autori hanno verificato che i portatori dell'allele IFN- γ^{+874} T richiedono un periodo di ventilazione assistita e di ossigenoterapia più breve rispettivamente del 40% e del 35% se confrontati con coloro che presentano il genotipo IFN- γ^{+874} AA. I neonati portatori dell'allele IFN- γ^{+874} A presentano infatti un rischio maggiore per nascita pretermine e patologie polmonari associate. Il riscontro, nel genotipo, dell'associazione IFN- γ^{+874} AA e IL-12 GC/CTCTAA è inoltre risultato essere un fattore di rischio per lo sviluppo della BPD (9).

Passando ad un'altra citochina pro-infiammatoria, lo studio di Garingo et al. esamina la possibile associazione tra l'espressione del gene dell'IL-10 e l'incidenza di BPD. In sintesi, le osservazioni fatte nello studio suggeriscono uno stretto legame tra la presenza precoce (entro i primi 3 giorni di vita) di IL-10 costitutiva (la cui produzione non viene stimolata dalla presenza dei lipopolisaccaridi) e l'incidenza di BPD nei neonati di 23-27 settimane. La produzione di IL-10 costitutiva sembra rappresentare un fattore di protezione nei confronti della BPD (10).

Altri polimorfismi genetici riguardanti le citochine infiammatorie sono stati esaminati per il loro possibile ruolo nel determinare la BPD, quali TNF- α G⁻³⁰⁸, IL-1-beta, IL-6, IL-12, ma al momento i dati non sono ancora univoci.

E' ormai noto come anche il sistema renina-angiotensina sia implicato nei processi infiammatori: l'angiotensina II (prodotto dell'ACE) aumenta la produzione di citochine pro-infiammatorie.

In un recente lavoro è stato infatti dimostrato che la prevalenza dell'allele D (delezione), che è associato ad una maggior attività dell'ACE e, di conseguenza, dell'angiotensina II, è aumentata nei neonati affetti dalle forme più gravi di BPD. Il geni-

po DD/DI (inserzione) è più frequente in coloro che presentano la BPD e il numero di alleli D è correlato con la gravità della patologia (11).

Durante la gravidanza, tra la 24^a-36^a settimana, si compie la maturazione polmonare caratterizzata da una serie di processi quali lo sviluppo alveolare e vascolare che sono coordinati e regolati da un insieme di elementi tra i quali alcuni geni le cui mutazioni sono ancora oggetto di studio. Tra questi alcuni polimorfismi genetici dei fattori deputati all'angiogenesi quali il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), fattore trofico necessario alla crescita endoteliale e abbondantemente espresso nel polmone (12).

RDS, BPD e proteine del surfattante

La RDS è una patologia tipica del neonato prematuro che può o meno progredire verso la BPD, nella cui patogenesi è stato ipotizzato un meccanismo genetico, suggerito dal fatto che ha un decorso più grave nei maschi rispetto alle femmine, nei nati di etnia caucasica rispetto agli afro-americani, ed è più frequente in entrambi i gemelli quando questi sono monozigoti rispetto ai dizigoti (13). Anche nella nostra esperienza abbiamo osservato una particolare frequenza di distress respiratorio in neonati vicino al termine in alcune famiglie: in una di queste famiglie 5 neonati di 36 e 37 settimane avevano presentato un distress respiratorio con radiografia caratteristica che ha richiesto ventilazione meccanica o CPAP. Nell'ipotesi di anomalie del surfattante su base ereditaria, in due di questi bambini è stata eseguita l'analisi molecolare delle proteine B e C del surfattante, risultata normale (14).

La RDS è una malattia complessa dove interagiscono fattori genetici, costituzionali e ambientali come il grado di prematurità o il trattamento con steroidi antenatali per condizionare la suscettibilità e la gravità della malattia. Questo può spiegare il fatto che alcuni neonati sviluppino una RDS di una certa gravità nonostante la profilassi materna con steroidi antenatali mentre altri neonati contraggano una forma di RDS più lieve.

Le varianti delle proteine del surfattante (A, B, C, D) sono tra i fattori genetici di maggiore interesse nella patogenesi di RDS e BPD (15).

Le proteine A e D hanno un ruolo importante nel metabolismo del surfattante, ma soprattutto nella difesa nei confronti delle infezioni attraverso l'attivazione dei macrofagi, lo stimolo della chemiotassi e l'attivazione della fagocitosi.

Le proteine B e C, altamente idrofobiche, hanno principalmente la funzione di abbassare la tensione superficiale a livello alveolare.

Poiché infezione e infiammazione sono fattori ben riconosciuti alla base della gravità della RDS e dello sviluppo della BPD, si comprende come certi polimorfismi dell'SP-A siano associati a RDS di maggior gravità con sviluppo di BPD. Alleli come il 6A² e 1A⁰ sono associati ad aumentato rischio di RDS anche dopo trattamento con steroidi antenatali, mentre l'allele 6A³ avrebbe un effetto protettivo (16).

L'evidenza di distress respiratorio fatale nel neonato a termine con deficit di SP-B ha spinto a studiare i polimorfismi del gene di tale proteina per valutarne il rischio in una malattia multifattoriale. Sono stati valutati polimorfismi dell'introne 4 dell'SP-B per identificare una possibile predisposizione genetica per la BPD, con risultati non univoci, trovandone l'associazione solo nei neonati ossigeno-dipendenti a 28 giorni ma non a 36 settimane.

Allo studio delle proteine del surfattante si aggiunge l'ABCA3, una proteina che partecipa al trasporto dei fosfolipidi nei corpi lamellari della cellula di II tipo.

L'ABCA3 si è dimostrato un gene di grande interesse essendo il più frequentemente in causa nel determinare distress respiratorio letale nel neonato a termine e malattia polmonare interstiziale nel bambino (17). In uno studio molto recente sono state analizzate le varianti dell'ABCA3 per la suscettibilità alla RDS nel pretermine e sono stati identificati 9 polimorfismi che rappresentano il 90% delle varianti aploipiche del gene. Il polimorfismo rs13332514 (F353F) è quello maggiormente rappresentato nel neonato prematuro con RDS ed è

associato in modo significativo a malattia cronica polmonare con ossigeno-dipendenza (18).

Recentemente abbiamo osservato il caso di un neonato pretermine di 29 settimane di età gestazionale che ha presentato distress respiratorio particolarmente grave con opacità polmonari diffuse ai controlli radiologici e alla TAC, che ha richiesto trattamento con ventilazione meccanica convenzionale ed HFOV, somministrazione di 4 dosi di surfattante esogeno, chiusura farmacologica del dotto arterioso, ossigeno-dipendenza prolungata oltre la 39^a settimana di età corretta; l'analisi del DNA ha evidenziato il polimorfismo F353F dell'ABCA3 (Fig. 3).

Tutti questi dati indicano che la BPD non è la semplice conseguenza dell'esposizione del neonato gravemente pretermine alla ventilazione meccanica, ma è la risultante di complesse interazioni tra fattori ambientali e fattori genetici predisponenti. L'identificazione dei pazienti a rischio di danni polmonari potrebbe consentirne un miglior monitoraggio e la ricerca di terapie specifiche; ad esempio, l'identificazione dei casi con aumentata suscettibilità genetica a sviluppare infezione potrebbe giovare dell'immunoprofilassi o di altre terapie preventive.

I risultati sono per ora limitati, di difficile interpretazione e talvolta discordanti, gli studi di piccole dimensioni e con popolazioni eterogenee e necessitano di ulteriori conferme e approfondimenti.

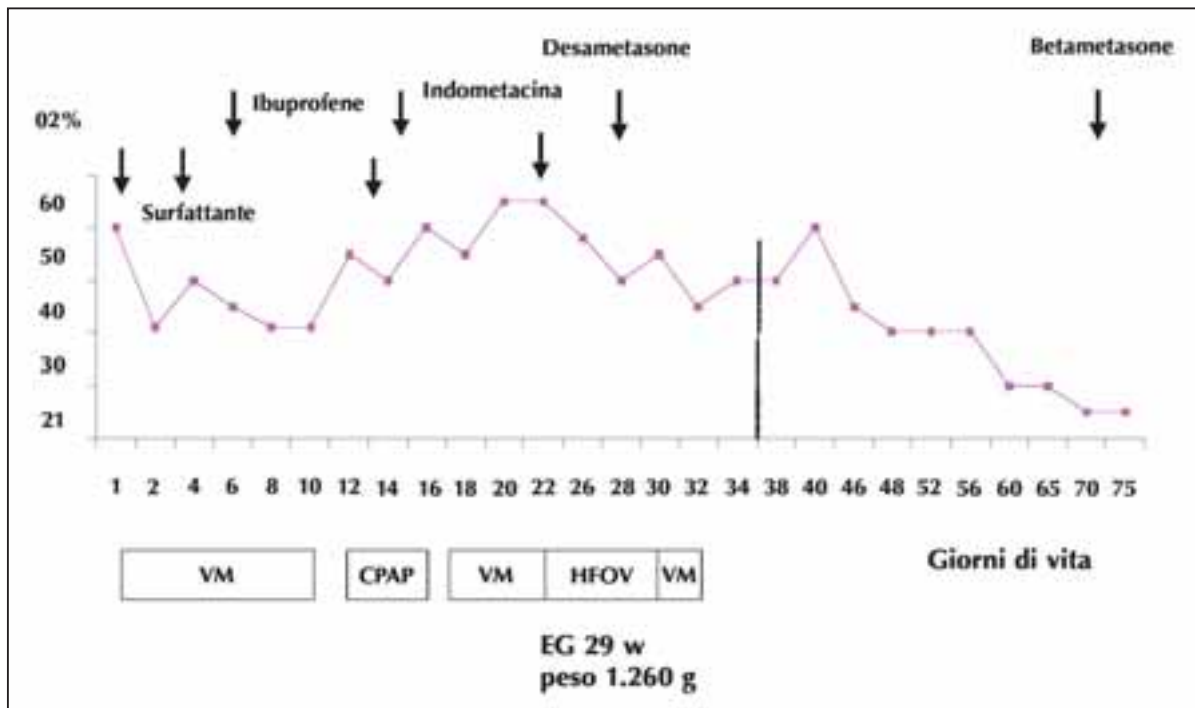


Figura 3. Esempio di neonato con distress respiratorio e malattia polmonare cronica riportato nel testo. VM: ventilazione meccanica. CPAP: continuous positive airways pressure. HFOV: high frequency oscillatory ventilation.

Bibliografia

1. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*, 2006; 367: 1421-31.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 163: 1723-1729.
3. Parton LA, Strassberg SS, Ojan D, Galvin-Parton PA, Cristea JA. The genetic basis for bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Bioscience*. 2006; 11: 1854-60.
4. Meng H, Gruen JR. Genetic approach to complications of prematurity. *Frontiers in Bioscience*, 2007; 12: 2344-51.
5. Bokodi G, Treszl A, Kovacs L, Tulassay T, Vasarhelyi B. Dysplasia: a review. *Pediatr. Pulmonol.*, 2007; 42: 952-961.
6. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, Ment LR, Gruen JR for the Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*, 2006; 117: 1901-906.
7. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of BPD defined according to the consensus statement of the National Institutes of Health. *Pediatrics*, 2008; 122: 479-485.
8. Derzbach L, Bokodi G, Treszl A, Vasarhelyi B, Nobilis A, Rigo J. Selectin polymorphisms and perinatal morbidity in low birth weight infants. *Acta Paediatr.*, 2006; 95: 1213-17.
9. Bokodi G, Derzbach L, Banyasz I, Tulassay T, Vasarhelyi B. Association of interferon γ T⁺⁸⁷⁴A and interleukin 12 p40 promoter CTCTAA/GC polymorphism with the need for respiratory support and perinatal complications in low birthweight neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, 2007; 92: F25-F29.
10. Garingo A, Tesoriero L, Cayabyab R, Durand M et al. Constitutive IL-10 expression by lung inflammatory cells and risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.*, 2007; 61: 197-202.
11. Kazzi SN, Quasney M. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme is associated with increased risk and severity of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.*, 2005; 147: 818-822.
12. Thébaud B, Ladha F, Michelakis ED, Sawicka M, Thurston G et al. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury. *Circulation*, 2005; 112: 2477-86.
13. Kouri MG. Factors affecting the sex differential in neonatal mortality: the role of respiratory distress syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985; 151: 777-82.
14. Guala A, Carrera P, Pastore G, Somaschini M, Ancora G et al. Familial clustering of unexplained transient respiratory distress in 12 newborns from three unrelated families suggests an autosomal-recessive inheritance. *TSW Child Health & Human Development*, 2007; 7: 1611-1616.
15. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin. Neonatol.*, 2003; 8: 19-27.
16. Hallman M, Haataja R. Surfactant proteins polymorphisms and neonatal lung disease. *Semin. Perinatol.*, 2006; 30: 350-61.
17. Somaschini M, Noguee LM, Sassi I, Danhaive O, Presi S et al. Unexplained neonatal respiratory distress due to congenital surfactant deficiency. *J. Pediatr.*, 2007; 150: 649-53.
18. Karjalainen MK, Haataja R, Hallman M. Haplotype analysis of ABCA3: association with respiratory distress in very premature infants. *Ann. Med.*, 2008; 40 (1): 56-65.

LINFOADENOPATIE DELLA REGIONE TESTA-COLLO IN ETÀ PEDIATRICA: CASISTICA MONOISTITUZIONALE

Paolo Indolfi, Daniela Di Pinto, Elvira Pota, Matilde Oreste, Raffaele Savarese,
Maria Carmen Affinita, Cristiana Indolfi, Fiorina Casale

Servizio di Oncologia Pediatrica - Dip. di Pediatria, Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

L'aumento di dimensioni di uno o più linfonodi periferici costituisce un reperto molto frequente in età pediatrica, in quanto la risposta del tessuto linfatico ai diversi stimoli antigenici nell'infanzia è particolarmente vivace.

È possibile classificare le linfoadenopatie in infettive (52%), neoplastiche (13-23%), autoimmunitarie (1%), metaboliche (0.5%), iatrogene o tossicomedicamentose (0.5%). In una percentuale non trascurabile di casi (23-33%) non è possibile formulare una diagnosi di certezza, per cui tali linfoadenomegalie vengono incluse nel gruppo delle forme aspecifiche regredite spontaneamente (NAS).

Dato il frequente riscontro di tumefazioni linfoghiandolari è necessario riconoscere le condizioni benigne spesso transitorie e di rapida risoluzione dai casi associati a patologie più gravi.

Scopo del nostro studio è stato quello di analizzare le cause più comuni di linfoadenopatia della regione testa-collo in età pediatrica attraverso l'analisi dei dati ottenuti su una casistica di 169 bambini seguiti presso il Servizio di Oncologia Pediatrica della Seconda Università degli Studi di Napoli dal gennaio 2003 al dicembre 2008, al fine di garantire una corretta diagnosi in breve tempo ed impostare l'opportuno trattamento.

La nostra casistica

Nello studio sono stati arruolati 169 pazienti di

cui 7 esclusi in quanto tumefazioni di origine non linfonodale (2 epiteliomi calcifici di Malherbe, 1 venoma della giugulare, 1 linfoangioma, 1 ranula, 1 sialoblastoma della parotide e 1 adenoma pleomorfo della parotide). Nei 162 pazienti esaminati (maschi 114) l'età media è risultata essere di 6.5 anni (range 1 mese-19 anni) (Tab. 1). La causa più frequente di linfoadenopatia della regione testa-collo era rappresentata da eziologia infettiva in 101 pazienti (62.3%). Nel dettaglio, nell'ambito di tale eziologia, sono stati diagnosticati 58 casi (35.8%) con infezioni in fase attiva e 43 casi (26.45%) in cui l'infezione è stata considerata progressa in rapporto all'esito delle indagini eseguite. Nell'ambito delle infezioni in fase attiva le cause più frequenti sono risultate essere la mononucleosi (9.8%) e l'infezione da Streptococco β -emolitico (6.7%), seguite dalla Toxoplasmosi (4.3%) e dalle infezioni da Stafilococco aureo (3%). Altre patologie sono risultate di molto più raro riscontro (Tab. 2). Dai nostri dati si evince che le patologie più frequenti sono simili per fascia d'età (età media 7 anni), interessamento linfonodale multiplo e quadro sintomatologico (febbre, segni e sintomi respiratori, astenia ed epatomegalia).

Lo Streptococco β -emolitico di gruppo A (6.7%) ha presentato un picco d'incidenza tra i 2 ed i 6 anni, confermando una predilezione per i bambini più piccoli. Non è stata riscontrata un'associazione particolare con specifiche sedi linfonodali, anche se quelle più frequentemente coinvolte sono la sede laterocervicale e quella sottomandibolare. La Toxoplasmosi ha presentato un picco

Tabella 1
CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Pazienti	162	
Maschi	114	70.3%
Femmine	48	29.6%
Età media	6.5 anni	
Range di età	1 mese - 19 anni	

d'incidenza tra i 2 ed i 5 anni, interessamento linfonodale multiplo e predilezione per i linfonodi cervicali posteriori, retro auricolari ed occipitali. La febbre è stato il sintomo più frequente. Nelle infezioni pregresse invece il Cytomegalovirus è risultata, con l'11%, l'eziologia più frequente mentre la mononucleosi è stata diagnosticata nell'8% dei casi. In 8 pazienti (4.9%) è stata rilevata l'associazione di infezione da Cytomegalovirus ed Epstein-Barr Virus.

L'incidenza di patologie neoplastiche e di forme NAS è risultata quasi sovrapponibile, rappresentando rispettivamente il 17.9% ed il 18.5%. Nelle forme NAS la sede laterocervicale è risultata la più frequente, con una maggiore incidenza tra un mese e 6 anni e circa metà dei pazienti con sintomi associati di febbre, sintomi respiratori e gastrointestinali.

Tra le forme neoplastiche, diagnosticate in 29

pazienti (17.9%) le più rappresentate sono state quelle linfomatose con rispettivamente 15 casi di Linfoma di Hodgkin (9.5%) ed 11 casi di Linfoma non Hodgkin (6.7%). Di molto più raro riscontro sono risultate la Istiocitosi di Rosai-Dorfmann, il Carcinoma del rinofaringe ed il Carcinoma papillare della tiroide con rispettivamente un solo caso diagnosticato. Le sedi maggiormente coinvolte sono state le laterocervicali, sottomandibolari e sovraclavari ed in particolare quest'ultima sede si è confermata come sede altamente sospetta di neoplasia (8/9 casi) (Tab. 3).

La maggior parte dei pazienti presentava sintomi sistemici (53.7%) quali febbre (27.7%), inappetenza (6.1%), calo ponderale (4.9%), astenia (5.5%), dispnea, mentre sintomi meno frequenti sono risultati edema, parestesie, dolore, anemia, prurito, sudorazione notturna, versamento pleurico e pericardico e sintomi gastroenterici.

Tabella 2
EZIOLOGIA INFETTIVA

Totale	101	62.3%
Infezioni in fase attiva	58	35.8%
Mononucleosi	16	9.8%
Streptococco β -emolitico di gruppo A	11	6.7%
Toxoplasmosi	7	4.3%
Stafilococco aureus	5	3%
Citomegalovirus	3	1.8%
Candida	2	1.2%
Tubercolosi	2	1.2%
Streptococcus pneumoniae	2	1.2%
Herpes Virus	2	1.2%
Bartonella henselae	1	0.6%
Enterobacter cloacae	1	0.6%
Streptococcus agalactiae	1	0.6%
Pseudomonas aeruginosa	1	0.6%
Rosolia	1	0.6%
Varicella	1	0.6%
Parotite	1	0.6%
EBV + CMV	1	0.6%
Infezioni pregresse	43	26.5%
Citomegalovirus	18	11.1%
Mononucleosi	13	8%
EBV + CMV	8	4.9%
Herpes Virus	3	1.8%
Chlamydia pneumoniae	1	0.6%

Tabella 3
EZIOLOGIA NEOPLASTICA

Totale	29	17.9%
Linfomi di Hodgkin	15	9.5%
Linfomi non Hodgkin	11	6.7%
Istiocitosi di Rosai-Dorfmann	1	0.6%
Carcinoma del rinofaringe	1	0.6%
Carcinoma papillare della tiroide	1	0.6%

Approccio clinico-diagnostico

Sulla base dei dati della letteratura e l'esperienza maturata presso il nostro Servizio, un valido protocollo clinico-diagnostico nello studio delle linfadenopatie della regione testa-collo dovrebbe comprendere un'accurata anamnesi, un attento esame obiettivo e tre livelli di esami (Tab. 4).

L'**anamnesi** riveste un ruolo essenziale e deve mirare alla raccolta di numerosi dati che possano fornire un iniziale orientamento circa la possibile eziologia del quadro clinico.

L'**esame clinico** di un linfonodo richiede la valutazione di: dimensioni, sede, forma, dolorabilità, elasticità, consistenza, isolabilità e mobilità. I linfonodi hanno generalmente una forma ovoidale o ellissoidale, consistenza tesa elastica e dimensioni variabili da 1 mm a 2 cm. Un linfonodo può essere considerato sospetto se le sue dimensioni superano i 2-3 cm di diametro, limite che può essere ulteriormente ridotto in presenza di altri sinto-

mi di allarme, locali (rubor, calor, dolor, tendenza alla colliquazione) o generali (febbre, calo ponderale significativo, sudorazione notturna, scadimento delle condizioni generali, prurito sine materia, epatomegalia e/o splenomegalia) o in sede di allarme (regioni sovraclaveare, epitrocleare e poplitea). Linfonodi palpabili nella regione testa-collo sono riscontrabili in circa il 38-45% di bambini peraltro sani.

La diagnostica di laboratorio prevede esami di I livello: emocromo con formula, indici di flogosi (VES, TAS, PCR), tampone faringeo, LDH e ferritina, profilo epato-renale, anticorpi anti-EA, anti-VCA, anti-EBNA (IgM, IgG), anticorpi anti-Toxoplasma e anti-CMV (IgM, IgG), ecografia loco-regionale. Quest'ultima indagine rappresenta un utile strumento diagnostico per definire le caratteristiche morfologiche della tumefazione e distinguerla da neoformazioni di altra natura (Tab. 5).

Caratteristiche linfonodali da valutare all'ecografia sono: dimensioni, forma, margini, ilo, ecogenicità, calcificazioni, necrosi intranodale, pattern vascolare, resistenza vascolare.

- **Dimensioni:** non esiste un cut-off che consenta di distinguere una patologia reattiva rispetto ad una neoplastica; generalmente dimensioni < 1 cm sono non specifiche e non richiedono accertamenti particolari; linfonodi di dimensioni 1-2.5 cm devono essere valutati attentamente.

Tabella 4
ESAMI DIAGNOSTICI

I LIVELLO

- Esame emocromocitometrico con formula
- Indici di flogosi (VES, TAS, PCR)
- Tampone faringeo
- LDH e Ferritina
- Profilo epato-renale
- AN anti-EA, -VCA, -EBNA (IgM, IgG)
- Ab anti-Toxoplasma Gondii (IgM, IgG)
- Ab anti-Citomegalovirus (IgM, IgG)
- Ecografia loco-regionale

II LIVELLO

- Rx torace AP-LL
- Ab anti-Bartonella (IgM, IgG)
- Tine Test

III LIVELLO

- Mieloaspirato
- Biopsia Linfonodale

Tabella 5
TUMEFAZIONI CERVICALI
DI ORIGINE NON LINFONODALE

Cisti del dotto tireoglossa
Cisti brachiali
Linfoangiomi
Emangiomi
Cisti dermoidi ed epidermoidi
Igroma cistico
Ematoma dello sternocleidomastoideo
Laringocele
Ascesso
Alterazioni delle ghiandole salivari
Noduli tiroidei

te mentre linfonodi con dimensioni > 2.5 cm possono essere più suggestivi per una patologia neoplastica.

- La *forma* di un linfonodo viene valutata utilizzando il rapporto tra diametro trasverso e longitudinale (S/L). Linfonodi normali o reattivi appaiono comunemente ovali (S/L < 0.5), mentre linfonodi tubercolari, metastatici o linfomatosi, presentano più frequentemente una forma rotonda (S/L > 0.5).
- *Margini*: linfonodi benigni presentano solitamente margini non chiaramente definiti al contrario dei linfonodi maligni, nei quali è possibile visualizzare margini più netti e meglio riconoscibili in rapporto al fatto che le cellule tumorali, rimpiazzando il normale tessuto linfonodale e riducendo il tessuto adiposo, provocano un aumento della differenza di impedenza acustica tra il linfonodo coinvolto ed i tessuti adiacenti, rendendo meglio visibili i limiti del linfonodo stesso. Nei linfonodi tubercolari i margini risultano invece solitamente poco riconoscibili, a causa della presenza di edema ed infiammazione delle strutture circostanti. Nel caso di linfonodi, già diagnosticati come maligni, il riscontro ecografico di margini indefiniti assume la valenza di un fattore prognostico negativo, in quanto indice di invasione neoplastica extracapsulare.
- *Ilo*: la presenza dell'ilo è considerata segno di benignità; la sua assenza può essere riscontrata in linfonodi maligni, poiché esso viene obliterato dalla neoplasia, ed in linfonodi tubercolari. Se la neoplasia è in stadio iniziale, anche la visualizzazione dell'ilo non consente di escludere una patologia maligna.
- *Vascularizzazione*: linfonodi normali o reattivi risultano generalmente privi di vascularizzazione o con vascularizzazione solo ileale mentre linfonodi maligni di solito evidenziano una spiccata vascularizzazione in sede periferica o una vascularizzazione irregolare, con caratteristiche di tipo anarchico e la presenza disordinata di arterie e vene sia al centro che alla periferia, che gli conferiscono un aspetto iperperfuso secondario all'infiltrazione neoplastica ed a processi di neoangiogenesi.

Nessuna di queste caratteristiche però, prese singolarmente, può essere usata per stabilire se un linfonodo sia benigno o maligno, mentre l'insieme delle caratteristiche deve essere considerato sospetto di malignità ed indirizzare verso ulteriori approfondimenti. Gli esami di primo livello, se non risolutivi o dubbi o in caso di persistenza della tumefazione, devono essere integrati con quelli di secondo livello: Rx torace (per la ricerca di un eventuale ingrandimento mediastinico, indicativo di una patologia linfoproliferativa), Tine test (per una possibile eziologia tubercolare), anticorpi anti-Barto-

nella henselae (IgM, IgG; nel sospetto di malattia da graffio di gatto). Nel caso di elementi diagnostici non conclusivi e persistenza di linfoadenopatie con caratteristiche di sospetto per neoplasia è necessario ricorrere agli esami di III livello: biopsia linfonodale e mieloaspirato. La *biopsia linfonodale* rappresenta l'esame risolutivo e inevitabile in tutti i casi in cui la clinica e i vari accertamenti eseguiti non abbiano consentito di formulare una diagnosi di certezza. La biopsia va programmata dall'oncologo pediatrico di concerto con il chirurgo pediatrico ed il patologo; è necessario asportare il linfonodo in toto con l'intera capsula, evitando la sua frammentazione; inoltre il linfonodo asportato deve essere non necessariamente il più grande ma quello localizzato nella sede più sospetta e non nella sede più accessibile. Le principali indicazioni alla biopsia chirurgica sono: tumefazione linfonodale persistente oltre le 4-6 settimane e di dimensioni maggiori di 1.5 cm, in assenza di una precisa eziologia; significativo aumento di volume della tumefazione linfonodale nello spazio di alcune settimane; comparsa di nuove linfoadenopatie; presenza di sintomi sistemici non altrimenti spiegabili; alterazioni dei parametri di laboratorio (aumento VES, anemia, linfocitosi, aumento LDH) non altrimenti spiegabili; sede sospetta per una linfoadenopatia di natura neoplastica; slargamento del mediastino alla Rx torace o alla TC torace.

Il mieloaspirato viene effettuato per escludere un'eventuale infiltrazione midollare di cellule neoplastiche.

Terapia

La terapia delle linfoadenopatie dovrebbe essere sostanzialmente una terapia eziologica. Tuttavia, nei casi in cui non si abbia nessun orientamento diagnostico eziologico, sono possibili due atteggiamenti terapeutici: in un paziente con linfoadenopatia di dimensioni inferiori a 1-1.5 cm senza sintomi sistemici e con indagini di laboratorio non diagnostiche un atteggiamento "wait and see", ovvero praticare un vigile follow-up, monitorando con frequenza periodica il paziente, per valutare la linfoadenopatia in atto e la comparsa di nuove linfoadenopatie. Un atteggiamento altrettanto giustificato, soprattutto di fronte ad una situazione clinica con chiare caratteristiche di acuzie infiammatorie consiste nell'eseguire un ciclo di antibiotico-terapia empirica della durata di 10 giorni, utilizzando cefalosporine di III generazione o l'associazione amoxicillina-acido clavulanico; infatti, in alcune condizioni, non è possibile escludere l'eziologia batterica, nonostante la negatività dell'anamnesi e delle indagini di laboratorio.

Può essere inoltre giustificata la somministra-

zione di un anti-infiammatorio non steroideo che, provocando la riduzione dell'edema e dell'ingorgo linfocitario, può accelerare il processo di regressione della linfoadenomegalia.

L'adozione di un trattamento corticosteroidico, impiegato per ottenere rapidamente e l'eventuale risoluzione della tumefazione, prima che venga formulata una diagnosi di certezza, **è assolutamente controindicato**; un breve ciclo di cortisone potrebbe infatti mascherare o rimuovere temporaneamente segni e sintomi locali e sistemici importanti ai fini diagnostici, nonché alterare il reale quadro istopatologico ritardando od ostacolando la diagnosi.

Conclusioni

Nell'ultima decade l'epidemiologia delle linfadenopatie è notevolmente cambiata per un affinamento delle tecniche diagnostiche e delle conoscenze scientifiche in campo immunologico e microbiologico. L'eziologia infettiva rappresenta la causa più frequente di linfadenopatia della regione testa-collo ma la possibilità di un'eziologia neoplastica è sempre da tenere in considerazione e da includere nella diagnosi differenziale delle linfadenopatie.

Bibliografia

- **Ahuja A**, Ying M, King A, Yuen HY. Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical nodes. *J. Ultrasound Med.*, 2001 Sep; 20 (9): 987-92.
- **Ahuja AT**, Ying M. Evaluation of cervical lymph node vascularity: a comparison of colour Doppler, power Doppler and 3-D power Doppler sonography. *Ultrasound Med. Biol.*, 2004 Dec; 30 (12): 1557-64.
- **Ahuja AT**, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, Wong KT. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*, 2008 Mar 25; 8: 48-56.
- **Chan JM**, Shin LK, Jeffrey RB. Ultrasonography of abnormal neck lymph nodes. *Ultrasound Q.*, 2007 Mar; 23 (1): 47-54.
- **Malventano G**, Lanzi E. Di fronte ad una linfadenopatia. *Infomedics*, 2007.
- **Moritz JD**, Ludwig A, Oestmann JW. Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumors. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2000 May; 174 (5): 1279-84.
- **Niedzielska G**, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wiczorek P. Cervical lymphadenopathy in children--incidence and diagnostic management. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2007 Jan; 71 (1): 51-6.
- **Papadopouli E**, Michailidi E, Papadopoulou E, Paspalaki P, Vlahakis I, Kalmanti M. Cervical lymphadenopathy in childhood epidemiology and management. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2009 Sep; 26 (6): 454-60.
- **Restrepo R**, Oneto J, Lopez K, Kukreja K. Head and neck lymph nodes in children: the spectrum from normal to abnormal. *Pediatr. Radiol.*, 2009 Aug; 39 (8): 836-46.
- **Vecchi V**, Paolucci G, Brunelli R. Patologia del sistema linfatico in età pediatrica. Società Editrice Esculapio, 1992.
- **Kurmal A**, Olgun N, Uysal KM, Corapcioglu F, Oren H, Saralioglu F. Assessment of peripheral lymphadenitis: experience at a paediatric haematology-oncology department in Turkey. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2004; 19 (4): 211-218.
- **Kim BH**, Kim EK, Kim MJ, Yang WI, Park CS, Park S. Sonographically guided core biopsy of cervical lymphadenopathy in patients without known malignancy. *J. Ultrasound Med.*, 2007; 26: 585-589.

INIBINA B IN BAMBINI PREPUBERI CON VARICOCELE: INDICE DI DISFUNZIONE TESTICOLARE?

Giuseppe Stranieri, Aurelio Mazzei

S.O.C. Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Pugliese, Ciaccio, Catanzaro

Introduzione

Il varicocele in epoca pediatrico-adolescenziale si associa a un aumentato rischio di infertilità nell'età adulta, pertanto sarebbe utile avere degli indicatori di funzionalità testicolare capaci di segnalare precocemente l'eventuale danno associato e, magari, di consentirne nel contempo l'attento monitoraggio. Un indice di disfunzione testicolare in grado di rispondere a pieno e fedelmente a questi requisiti, rappresenterebbe inoltre un utile ed efficace parametro da considerarsi in sede di screening, allorché debba essere posta l'indicazione o meno ad un eventuale intervento chirurgico. Il che riesce oltremodo importante considerata la troppa facilità (forse) con la quale tante volte si pone indicazione chirurgica per una situazione che in verità non sempre (e non necessariamente) - soprattutto in epoca pediatrico-adolescenziale - rappresenta una vera e propria patologia (se ne operano forse troppi e non sempre al meglio).

L'obiettivo del nostro studio è di valutare la concentrazione di Inibina B (glicoproteina secreta dalle cellule del Sertoli) e la risposta ipofisaria dopo stimolazione con GnRH-analogo in bambini prepuberi con varicocele, indagando i risultati di laboratorio, clinici e istopatologici, nel tentativo di proporre tale indice di disfunzione testicolare, quale utile parametro di identificazione precoce e di monitoraggio del danno parenchimale associato (in alcuni modelli animali l'Inibina B rappresenta un precoce marker di danno testicolare [1]).

Materiali e metodi

21 bambini affetti da varicocele ed operati (7 microdissezioni subinguinali, 5 videolaparovaricolectomie e 9 scleroembolizzazioni retrograde) e 15 controlli (indenni da varicocele) prepuberi, sono stati sottoposti a un completo esame clinico comprensivo di ecocolordoppler testicolare Power-angio e al dosaggio di Inibina B. Tutti gli operati di varicocele sono stati altresì sottoposti a un test di stimolo con GnRH-analogo. Gli operati avevano

un'età compresa tra 10 e 17 anni (mediana 11.38). 4 degli operati presentavano un varicocele bilaterale, i rimanenti 17 erano stati trattati per varicocele sinistro (7 con III grado sec. Horner, 6 con II grado ed ipotrofia gonadica, 4 con varicocele sintomatico). Al controllo ecocolordoppler testicolare preoperatorio 16 dei 21 operati presentavano un varicocele di IV grado sec. Sarteschi, nei restanti 5 il referto color Doppler deponeva per varicocele grado III sec. Sarteschi. Solo 7 dei pazienti operati, prima di essere sottoposti a varicolectomia (laparoscopica sec. Palomo classica in 2 casi, microdissezione subinguinale in tre casi, scleroembolizzazione retrograda in due casi) sono stati trattati con terapia ormonale (GnRH-analogo). L'individuazione dei pazienti "chirurgici" da sottoporre preoperatoriamente a stimolazione, è stata attuata con metodica random. La quota di pazienti da stimolare preoperatoriamente è stata volutamente e arbitrariamente definita nell'ordine di 1/3 degli operati. I bambini del gruppo di controllo avevano un'età compresa tra 9 e 17 anni (mediana 11.13), non presentavano alterazioni endocrinologiche, malattie acute o croniche e, al momento della visita, non assumevano alcuna terapia. Essi sono stati arruolati durante un normale controllo auxologico. I genitori hanno firmato un apposito consenso informato con cui acconsentivano alla partecipazione allo studio in oggetto. Il test di stimolo con GnRH-analogo è stato attuato con somministrazione sottocutanea (0.1 mg/m²) di Triptorelina (Decapeptyl). I dosaggi di LH, FSH e testosterone sono stati effettuati prima della stimolazione e a distanza di 4 ore dalla stessa. L'Inibina B è stata misurata solo al momento basale. Il valore di LH assunto come cut-off per indicare un'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade è stato di 15 mUI/mL. Il test di stimolo non è stato ovviamente - per ragioni etiche - eseguito nei controlli.

FSH, LH e Testosterone sono stati misurati con metodo immunoenzimatico; le corrispondenti sensibilità analitiche erano di 0.1 mUI/mL, 0.05 mUI/mL e 0.15 ng/mL. L'Inibina B è stata determinata tramite test ELISA (DSL, TX) con sensibilità analitica pari a 7 pg/mL.

Analisi statistica

I valori ritrovati sono stati espressi come media \pm deviazione standard o come mediana con range, dove appropriato.

Per il calcolo della differenza nei valori ormonali tra operati e controlli, è stato adoperato il test t di Student. Le possibili correlazioni tra livelli ormonali (Inibina B, FSH, LH e Testosterone), sono state calcolate con il ricorso al coefficiente di correlazione di Pearson. Il rapporto tra Inibina B e volume testicolare (calcolato come somma dei volumi testicolari destro e sinistro) è stato assunto a indice di attività testicolare. L'analisi statistica è stata eseguita con l'ausilio di software SPSS per Windows (ver. 14.0). La significatività statistica è stata fissata a $P < 0.05$.

Risultati

Complessivamente i valori di Inibina B riscontrati negli operati di varicocele sono risultati - più o meno - significativamente inferiori (differenza statisticamente significativa) agli analoghi valori nei controlli. Il volume testicolare è risultato sovrapponibile tra operati e controlli. Nessuna differenza in termini di volume testicolare si è evidenziata tra pazienti con varicocele monolaterale e pazienti con varicocele bilaterale, come pure tra pazienti sottoposti a stimolazione preoperatoria con GnRH-analogo e quelli sottoposti a chirurgia senza stimolazione ormonale. L'indagine ecografica non ha evidenziato alterazioni ecostrutturali e/o anomalie gonadiche negli operati. Il test di stimolazione con GnRH-analogo negli operati ha evidenziato una risposta prepubere in tutti i casi. Nei pazienti sottoposti a stimolazione preoperatoria (1/3 degli operati), il test di stimolazione con GnRH-analogo non ha evidenziato una risposta in quattro casi. I valori di Inibina B ritrovati non risultavano essere omogenei in tutti gli operati. In particolare, in base al livello di Inibina B sierica misurata, il gruppo degli operati per varicocele risultava suddiviso in due sottogruppi: bambini con valori di Inibina B inferiore alla media della somma dei valori di tutti gli operati, bambini (sei operati) con livelli di Inibina B superiori alla media dei valori e comunque pari ai valori inferiori ritrovati nei controlli. Sebbene in modo statisticamente non significativo, i bambini operati di varicocele e con Inibina B più bassa presentavano un volume testicolare (somma dei volumi gonadici destro e sinistro) minore (3.9 ml vs 5.0 ml). Gli operati per varicocele con valori di Inibina B più bassa della media, avevano valori di FSH e LH, sia basali che dopo stimolo, significativamente più elevati rispetto a quelli riscontrati negli operati con Inibina B superiore alla media. Nessuna differenza è dato evidenziare per i livelli di

testosterone pre- e post-stimolo. Una correlazione negativa, statisticamente significativa, è stata osservata negli operati di varicocele, tra Inibina B e picco di FSH dopo stimolo.

Discussione

Alla luce di questi risultati, in primo luogo: l'ipotrofia gonadica quale parametro "indubbio" di indicazione chirurgica deve essere ulteriormente, opportunamente vagliata sulla scorta di altri e più numerosi studi. Di certo non può essere assunta a parametro valido per una identificazione precoce di eventuale danno associato.

La risposta ipofisaria dopo stimolazione con GnRH-analogo nei pazienti prepuberi con varicocele non rappresenta la regola (4 su 7 rappresenta il 57% dei pazienti sottoposti a stimolazione ormonale preoperatoria); certamente statisticamente non significativa in termini di attesa, positiva influenza sul trofismo gonadico di prepuberi affetti da varicocele.

Dall'analisi dei risultati si evince inoltre che alcuni operati di varicocele presentano valori di Inibina B più bassi rispetto ai controlli che non altri, nei quali, pur risultando sempre valori di Inibina B inferiori ai controlli, pur tuttavia detti valori si dimostrano inferiori in misura meno significativa, indipendentemente dal tipo di varicocele (mono vs bilaterale) e dal trattamento subito (microdissezione open, laparoscopico, sclerosi retrograda).

I bambini da noi operati di varicocele non sono stati sottoposti ad alcuna biopsia gonadica. Alcuni Autori (2) tuttavia, riportano di biopsie testicolari attestanti un danno gonadico di diverso grado a carico delle cellule del Sertoli. L'alterazione di tali elementi cellulari sembra essere alla base della successiva evoluzione negativa in termini di fertilità e della riduzione parallela dei livelli di Inibina B in questi pazienti. Di recente (3), a conferma di ciò, è stato dimostrato che pazienti in età adolescenziale e sessualmente maturi, affetti da varicocele e con bassi valori di Inibina B, alla biopsia gonadica presentano alterazioni quali riduzione del numero di spermatogoni e dei gonociti. La spiegazione di ciò è stata attribuita al danno a carico delle cellule del Sertoli, ipotizzando che tale insulto potesse essere in qualche misura reversibile negli operati. I nostri dati avvalorano l'ipotesi che l'intervento non consente necessariamente un recupero funzionale, in accordo al fatto che in soggetti adulti operati di varicocele in età pediatrico-adolescenziale sono stati ritrovati bassi valori di Inibina B ed elevati valori di FSH.

Negli operati di varicocele assunti in studio, abbiamo ritrovato una correlazione netta, negativa,

fra Inibina B e valori di FSH dopo stimolo. Inoltre, gli operati di varicocele con valori di Inibina B inferiori alla media, hanno presentato livelli di FSH e LH - pre- e post-stimolazione - significativamente più alti rispetto agli analoghi valori riscontrati negli operati con Inibina B superiore alla media. Questi risultati dimostrano che la discrepanza tra i valori di Inibina B tra i due gruppi di pazienti non è casuale e che gli operati di varicocele con valori di Inibina B più bassi sono verosimilmente affetti da una disfunzione testicolare che potrebbe in futuro comprometterne la fertilità. Gli altri, pur presentando valori bassi di Inibina B, potrebbero avere avuto solo un leggero insulto a carico delle cellule del Sertoli e quindi conservare una sufficiente futura capacità riproduttiva. Inoltre, questi dati supportano la teoria che il danno delle cellule del Sertoli nei pazienti con varicocele possa essere presente ed evidenziabile già a partire dall'infanzia. Tale affermazione, desunta dai nostri risultati, conferma ciò che altri Autori (Suomi et al.) hanno precedentemente dimostrato: cioè che bassi livelli di Inibina B ed elevati livelli di gonadotropine negli operati di varicocele stanno a indicare una disfunzione testicolare primaria presente già nell'infanzia.

Conclusioni

Indubbiamente i risultati conseguiti - ancorché non uniformi e condizionati dal numero di pazienti arruolati "molto" limitato - sono complessivamente interessanti. Le conclusioni (preliminari) cui si giunge da questo studio sono importanti: dare un'informazione ai genitori di questi pazienti sulla loro fertilità (futura) è un giudizio molto impegnativo. La mancanza poi di confronto tra pazienti e controlli dopo GnRH-analogo, limita ancora di più le conclusioni che restano tuttavia suggestive.

Il numero di cellule del Sertoli, che aumenta durante i primi anni di vita, è il più importante fattore di regolazione nella produzione di Inibina B, almeno nella prima infanzia quando non sono state dimostrate correlazioni tra i livelli di Inibina B e quelli di FSH (4). Infatti, il feedback negativo tra Inibina B e FSH non sembra essere presente durante l'infanzia, mentre sembra attivarsi durante la pubertà, quando si ha una maturazione delle cellule del Sertoli a cui corrisponde un cambio nella regolazione della produzione di Inibina B, non più dipendente solamente dal numero delle cellule del Sertoli, ma anche dai processi di spermatogenesi (5-9).

Nei maschi adulti infatti l'Inibina B viene prodotta sia dalle cellule del Sertoli che da alcuni tipi di cellule germinali, divenendo così un importante marker di infertilità. Analoga situazione sussiste negli adolescenti sessualmente maturi, assimilabili in tutto a maschi adulti.

Alcuni pazienti prepuberi con pregresso varicocele mantengono valori di Inibina B inferiori rispetto a individui della stessa età assunti a controllo. Tale condizione clinica non deve essere sottovalutata in quanto è possibile ipotizzarne l'associazione con future alterazioni della sfera fertile.

Sulla base dei risultati preliminari desunti, riteniamo di poter affermare ragionevolmente che l'Inibina B possa essere assunta a utile e fedele indice di disfunzione testicolare in prepuberi con varicocele, valido ad individuare precocemente l'eventuale danno associato (e in certa misura utile parametro in sede di screening pre-operatorio). Dal momento che l'Inibina B può essere considerata un indicatore di disfunzione testicolare già in età prepubere, è consigliabile anche la sua determinazione per un accurato follow-up di tali pazienti.

Bibliografia

1. Foppiani L, Schlatt S, Simoni M, Weinbauer GF, Hacker-Klom U, Nieschlag E. Inhibin B is a more sensitive marker of spermatogenetic damage than FSH in the irradiated non-human primate model. *J. Endocrinol.*, 1999; 162: 393-400.
2. Narayan P, Amplatz K, Gonzales R. Varicocele and male subfertility. *Fertil. Steril.*, 1981; 36: 92.
3. Inquadramento diagnostico dell'infertilità maschile. *Aggiornamento Medico*, 25.8.2001; 315-321.
4. Andersson AM, Skakkebaek NE. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2001; 180: 103-107.
5. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O, Skakkebaek NE. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 675-681.
6. Bergadá I, Bergadá C, Campo S. Role of inhibins in childhood and puberty. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2001; 14: 343-353.
7. Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Müller J, Groome NP, Skakkebaek NE. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone and estradiol levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 3976-3981.
8. Romeo C, Arrigo T, Impellizzeri P, Manganaro A, Antonuccio P, Di Pasquale G et al. Altered serum inhibin b levels in adolescents with varicocele. *J. Pediatr. Surg.*, 2007; 42 (2): 390-4.
9. Ozden C, Ozdal OL, Bulut S, Guzel O, Koyuncu HH, Memis A. Effect of varicocelectomy on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2008; 42 (5): 441-3.

SINDROME DI DE GEORGE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

Alfonso D'Apuzzo, Rosa Coppola*

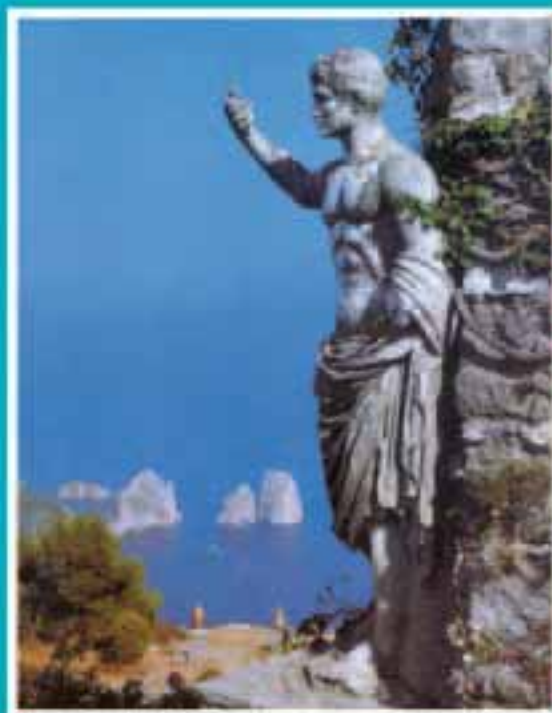
Clinica S. Lucia, S. Giuseppe Vesuviano

*Università Campus Biomedico - Facoltà di Medicina e Chirurgia, Roma

Bambina di 6 anni, venuta alla nostra osservazione per ritardo di apprendimento, primogenita di 4 figli, anamnesi familiare negativa per tare ereditarie, nata a termine da gravidanza normocondotta, normale evoluzione dei fenomeni neonatali, ritardo delle tappe dello sviluppo psicomotorio, lievi alterazioni del fenotipo (naso bulboso, ponte nasale depresso, mento e bocca piccoli, anomalie dell'orecchio esterno, voce nasale), difficoltà di apprendimento. Si registrano nell'anamnesi frequenti episodi infettivi delle vie respiratorie. Le indagini genetiche nei genitori negative. Indagini pratiche: esami di routine, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, ECO ed EKG, nella norma. Riduzione dei linfociti CD4+, moderata ridotta proliferazione dei linfociti B a stimoli policlionali ed antigeni-specifici. La FISH risulta positiva, ponendosi così diagnosi di Sindrome di De George. Assenza di patologie autoimmunitarie (celiachia, AEA, Pancitopenia autoimmune, tireopatie autoimmuni, artrite reumatoide, MICI).

La Sindrome di De George o della delezione 22q11.2, ha un'incidenza di 1:4.000 nati vivi. Nella maggioranza dei casi causata da delezione eterozigote di un segmento del cromosoma 22q11.2, o da delezione del 10p14. Fattori di rischio: agen-

ti teratogeni (alcol e acido retinoico), diabete in gravidanza. Geni implicati: Tbx1 (influenza espressione di altri geni MIRA, GSCL, UFD 1L), Vegf. Tale anomalia genetica determina interruzione dello sviluppo embriogenetico della cresta neurale a livello della 3^a-4^a tasca branchiale con conseguenti anomalie cardiache, facciali, del timo e delle paratiroidi. Si riconoscono tre fenotipi: **Fenotipo faringeo** (cardiovascolare, craniofacciale, velofaringeo, anomalie dell'occhio e dell'udito); **Fenotipo Neurocomportamentale**, altri con anomalie scheletriche, vascolari e renali. Si pone il sospetto diagnostico in età < 2 anni in presenza di cardiopatia ed ipocalcemia ed in età > 2 anni per la presenza di infezioni ricorrenti, ritardo sviluppo psicomotorio, difficoltà di apprendimento del linguaggio, storia di difficoltà nell'alimentazione, caratteristiche sottili dismorfie facciali. L'analisi FISH è raccomandata per tutti i pazienti che presentano almeno due delle seguenti caratteristiche cliniche: cardiopatia congenita, anomalie del palato, ipocalcemia neonatale, difetto immunitario e/o autoimmunità, dismorfie facciali, esistendo una espressività variabile della sindrome nella quale i vari sintomi possono essere più o meno espressi.



SIPO
Società Italiana Pediatria Ospedaliera

CAPRI 7-8-9 OTTOBRE 2011

**IV CONGRESSO
NAZIONALE DELLA
SOCIETÀ ITALIANA DI
PEDIATRIA OSPEDALIERA**

www.pediatriaospedaliera.org

www.incontriinpediatricinormanni.it

L'IMPORTANZA DELL'ANAMNESI NELLA DIAGNOSI DI SINDROME PERIODICA STUDIO CASO-CONTROLLO

Silvia Ruggieri, Elisabetta Spadoni, Raffaele Domenici
U.O. Pediatria, Ospedale Campo di Marte, Lucca

Introduzione

La sindrome periodica nel bambino è un quadro clinico di origine funzionale che interessa abitualmente l'età prescolare e scolare fino all'adolescenza descritto per la prima volta da Willie e Schlesinger nel 1933 come associazione di vomito ciclico, dolori addominali ricorrenti, cefalea e febbre periodica "sine causa". Successivamente la definizione è stata estesa alle vertigini parossistiche benigne, alle manifestazioni lipotimico-sincopali essenziali e ai cosiddetti "dolori di crescita". Alcuni Autori vi includono anche la cinetosi, gli spasmi affettivi, l'enuresi, certe turbe critiche non epilettiche del sonno e il torcicollo parossistico (1). Negli anni '50 tali manifestazioni furono interpretate come equivalenti epilettici per il loro carattere episodico e parossistico, la loro breve durata e il recupero completo del benessere e dello stato di salute alla fine delle crisi. Con il passare del tempo, però, la natura comiziale della maggior parte delle manifestazioni in questione è stata negata e negli ultimi anni i disturbi periodici vengono considerati come "forme atipiche" di cefalea in relazione alle seguenti considerazioni:

- la periodicità
- l'assenza di cause definite
- la frequente familiarità per emicrania
- la frequente evoluzione in forme di emicrania classica (spesso i soggetti affetti, nel corso dello sviluppo, cominciano a presentare episodi di emicrania classica)
- la risposta alla terapia preventiva con i farmaci utilizzati per la prevenzione degli accessi di emicrania (1).

Per tale motivo, la sindrome periodica, in particolare il vomito ciclico, l'emicrania addominale e le vertigini parossistiche benigne dell'infanzia rientrano a far parte dell'ultima classificazione internazionale della cefalea del 2004 (ICHD II) (2) come precursori dell'emicrania.

Di fronte a una sintomatologia viscerale ricorrente come dolori addominali o vomito, o di fronte a sintomi neurologici quali cefalea o vertigini, che si ripetono nel tempo, l'approccio diagnostico non è sempre facile. Differenziare l'organico dal

funzionale può costituire un vero problema, talora risolvibile solo sottoponendo il paziente a indagini anche complesse (1). Perciò, sebbene tali manifestazioni abbiano solitamente una prognosi benigna, sono spesso impegnative per il bambino e la famiglia, non solo per il fastidio arrecato dai sintomi, ma anche, e soprattutto, per la preoccupazione indotta dal ripetersi dei sintomi stessi e la conseguente serie di accertamenti prescritta alla ricerca di possibili cause organiche. La diagnosi di sindrome periodica è a tutt'oggi una diagnosi di esclusione, non esiste un esame strumentale che ci permetta di classificare un soggetto come affetto da tale sindrome, tuttavia l'anamnesi e l'esame obiettivo possono esserci di notevole aiuto.

Scopo dello studio

Lo scopo di questo nostro studio è stato quello di esaminare l'associazione tra disturbi periodici e sindromi dolorose, disturbi di ansia e/o depressivi in famiglia, nonché valutare la presenza nei bambini con sindrome periodica di sintomi premonitori e sintomi associati: in altre parole, abbiamo cercato di evidenziare quegli elementi, ricavabili con la semplice anamnesi, che ci possono essere di aiuto nella diagnosi di tale sindrome.

Pazienti e metodi

Dopo aver ottenuto l'approvazione del Comitato Etico locale, previo consenso scritto dei genitori e chiedendo la collaborazione delle autorità scolastiche interessate, abbiamo esaminato 100 bambini di età compresa tra gli 8 e i 13 anni di scuole elementari e medie inferiori. Di ciascun bambino è stata raccolta un'anamnesi accurata, con l'aiuto di un genitore, mediante l'utilizzo di un questionario, volta a valutare l'eventuale presenza di disturbi periodici, di sindromi dolorose e/o disturbi d'ansia/depressivi in famiglia, nonché di sintomi premonitori e sintomi associati (**vedi appendice**). Abbiamo considerato come disturbi periodici maggiori i dolori addominali ricorrenti, il vomito ciclico, la cefalea ricorrente, i dolori "di crescita",

le vertigini parossistiche benigne, le crisi lipotimico-sincopali essenziali e la febbre sine materia. Tra le manifestazioni correlate ai disturbi periodici abbiamo ricercato la cinetosi, le turbe parossistiche del sonno, come pavor, sonniloquio, sonnambulismo, bruxismo e incubi, e l'enuresi. Anche le turbe sudorali, come la sudorazione profusa durante l'addormentamento, e le alterazioni vasomotorie, come rossori o pallori improvvisi, sono state considerate come segni correlati. E' stata altresì studiata la familiarità, ricercando tra i genitori la presenza dei seguenti disturbi: emicrania, dismenorrea materna, colite spastica, malattia peptica o gastroduodenite.

In tal modo abbiamo individuato due campioni, sovrapponibili per età e sesso, uno costituito da 42 bambini con sintomi di tipo periodico (DAR, cefalea, emicrania comitata, vertigini parossistiche, vomito ciclico, febbre ricorrente, ipotensione ortostatica con lipotimie e/o sincopi) e uno rappresentato da 58 soggetti che non presentano tali disturbi (il campione di controllo). I criteri impiegati per l'individuazione dei soggetti affetti sono stati i seguenti:

- presenza di almeno tre sintomi ricorrenti della serie "periodica", o, in alternativa;
- presenza di 2 sintomi della serie "periodica" e di 1 o più sintomi correlati (disturbi del sonno, come bruxismo, pavor, sonniloquio, sonnambulismo incubi, cinetosi, turbe sudorali, turbe vasomotorie, enuresi).

Analisi statistica

I risultati ottenuti dal questionario sono stati esaminati mediante test statistico Chi-quadro di Pearson, assumendo come valore di significatività un p-value < 0,05.

Risultati

Dall'analisi del questionario, compilato con l'aiuto di un genitore, si evincono i seguenti risultati:

- i soggetti di controllo mostrano rendimenti scolastici significativamente migliori rispetto ai bambini con disturbi periodici (Fig. 1);

- chi non è ansioso è con maggior probabilità un soggetto che non presenta una sindrome periodica: fra i bambini con disturbi periodici l'88% è emotivo, mentre tra i soggetti di controllo gli ansiosi sono "solo" il 62% (Fig. 2).

Per quanto riguarda l'anamnesi familiare:

- nei bambini con sindrome periodica il colon irritabile è presente nel 61% delle famiglie, contro il 34% dei soggetti di controllo (Fig. 3);

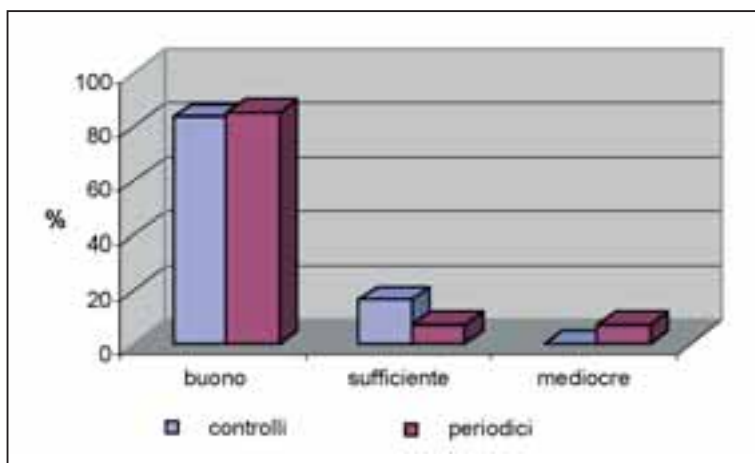


Figura 1. Rendimento scolastico.

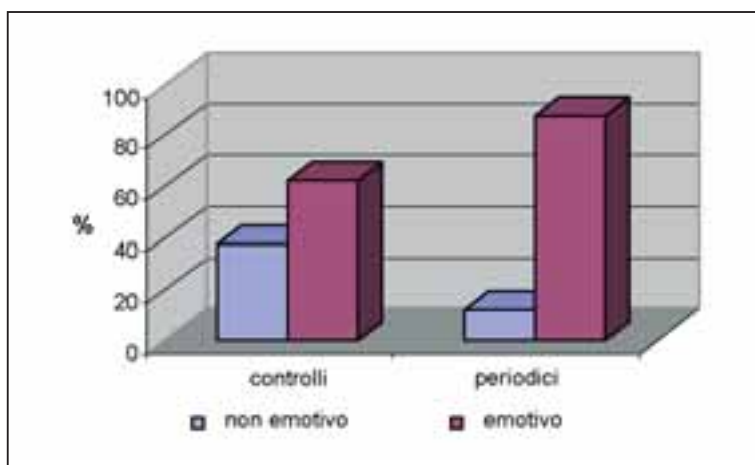


Figura 2. Emotività/ansia.

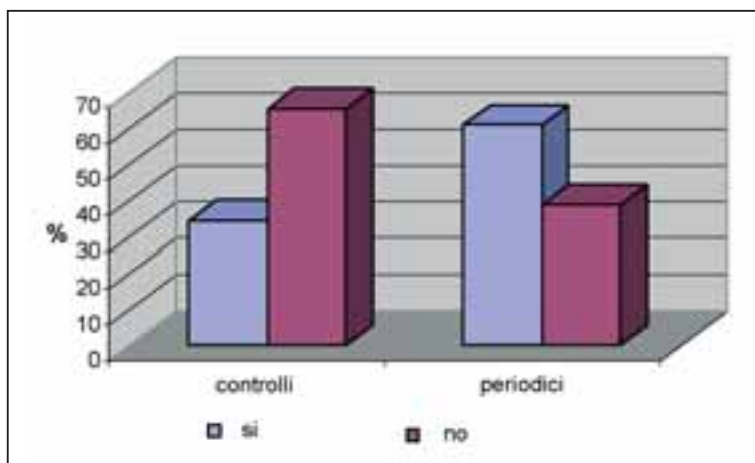


Figura 3. Familiarità per colon irritabile.

cefalea si riscontra nel 73% delle famiglie dei bambini con disturbi periodici e appena nel 33% di quelle del gruppo di controllo (Fig. 4); l'ansia e la depressione dei familiari sono presenti nel 49% dei soggetti periodici mentre nei controlli raggiungono una percentuale del 28% (Fig. 5).

Per quanto riguarda i disturbi premonitori di una successiva sindrome periodica, evidenziabili nei primi mesi di vita, abbiamo riscontrato i seguenti dati:

- nel 17% dei casi con disturbi periodici è riscontrabile ipereccitabilità nei primi 6 mesi di vita, mentre nel gruppo di controllo tale condizione interessa appena il 5% dei casi (Fig. 6);
- il vomito abituale del lattante è riscontrabile nel 19,5% dei soggetti con sindrome periodica, mentre solo nel 6,6% dei controlli (Fig. 7);
- il colon irritabile dei primi 3 mesi è presente nel gruppo dei periodici con una frequenza del doppio circa rispetto al gruppo dei controlli (il 46% contro il 24%) (Fig. 8).

Per quanto riguarda i disturbi correlati:

- la cinetosi è riscontrabile nel 44% dei bambini con disturbi periodici, contro il 25% dei controlli (Fig. 9);
- i disturbi del sonno sono presenti nel 44% dei casi periodici e nel 18% dei controlli (Fig. 10);
- le turbe sudorali si verificano nel 7,3% dei casi con disturbi ricorrenti e in nessun caso dei controlli (Fig. 11).

Discussione

Il questionario ha messo in evidenza una serie di dati su cui possiamo riflettere. Innanzitutto, risulta che i soggetti di controllo mostrano rendimenti scolastici migliori rispetto a quelli con disturbi periodici. Dato che non sono state riscontrate, tra i due gruppi, differenze significative nell'apprendimento scolastico, si può supporre che il minor rendimento dei periodici sia dovuto soprattutto alle numerose assenze scolastiche che questi

bambini collezionano, a causa dei propri disturbi. Infatti gli episodi ricorrenti di dolore hanno un impatto notevole sulla qualità di vita di bambini e adolescenti e le assenze scolastiche sono un indice attendibile dell'interferenza di tali disturbi con le attività quotidiane. Roth-Isigkeit e collaboratori (3) in uno studio condotto su 622 bambini e adolescenti affetti da dolore di vario genere, hanno riscontrato assenze scolastiche nel 48,8% dei casi (in particolare il 35,8% dei bambini si astene-

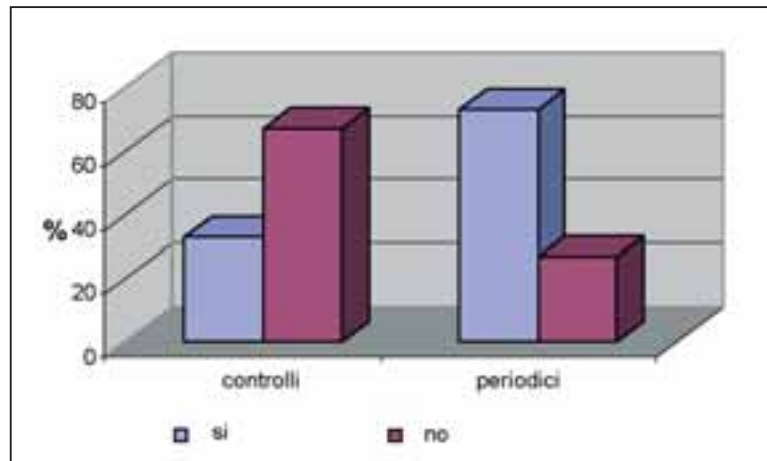


Figura 4. Familiarità per cefalea.

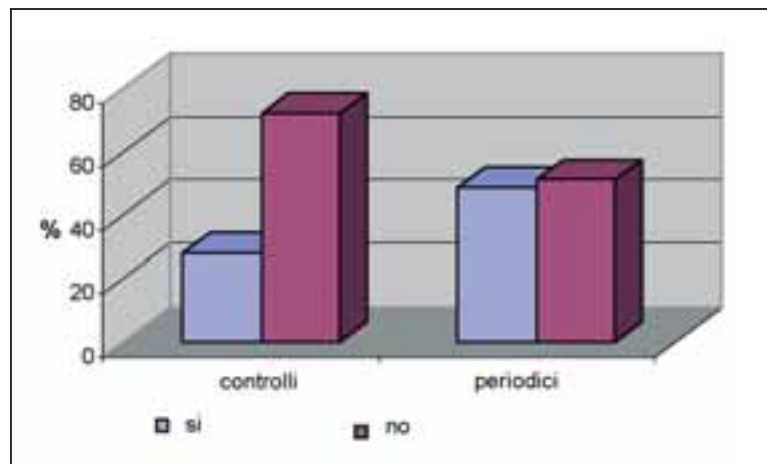


Figura 5. Familiarità per ansia e depressione.

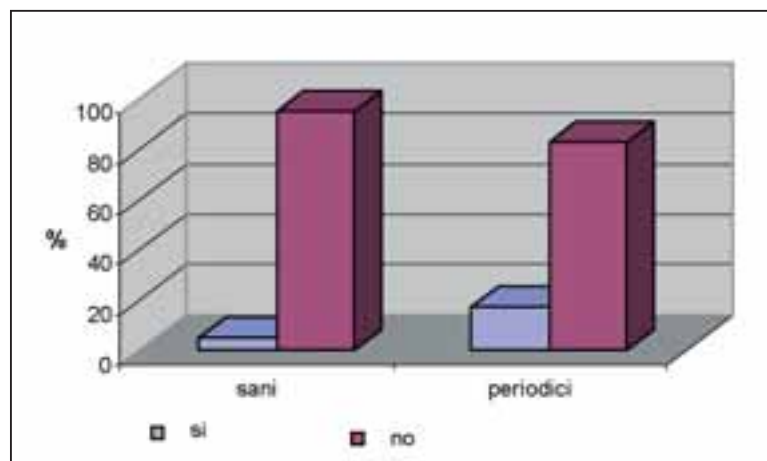


Figura 6. Ipereccitabilità nei primi mesi di vita.

va saltuariamente dalla scuola, il 13% quasi quotidianamente).

Un altro dato interessante riguarda l'aspetto caratteriale: dal questionario si vince che chi non è emotivo, ansioso, è con maggior probabilità, un soggetto che non presenta disturbi di carattere periodico (fra i bambini affetti da sintomi ricorrenti l'88% è ansioso, mentre tra i controlli gli ansiosi sono "solo" il 62%). Ciò è in accordo con quanto riportato da vari studi, anche molto datati. Da circa un secolo i clinici hanno notato un potenziale legame tra l'emicrania e certi tratti psicopatologici, ma è solo recentemente, attraverso lavori metodologicamente più rigorosi, che tale dato è stato confermato (4). Vari "evidences" suggeriscono che bambini con dolori addominali ricorrenti presentano più spesso, rispetto a controlli di pari età, sintomi di ansia e depressione (5). Inoltre, ulteriori lavori suggeriscono che il persistere dei dolori addominali negli anni è significativamente correlato con lo sviluppo di disturbi psichiatrici in età adulta (6).

Per quanto riguarda l'anamnesi familiare, il questionario mette in evidenza una maggiore familiarità per colon irritabile, cefalea e disturbi d'ansia/depressivi nei bambini affetti da sintomi periodici rispetto ai controlli. Ciò è abbastanza intuibile per la cefalea e la sindrome del colon irritabile, data la presenza di un'importante componente genetica nella patogenesi di tali disturbi (vedi ipotesi eziopatogenetiche dei DAR e dell'emicrania [7, 8]).

Per quanto riguarda i disturbi di ansia/depressione, è stato visto, in uno studio condotto su 20 mamme di bambini con dolori addominali di carattere funzionale e su 20 mamme di bambini con dolori addominali da causa organica, che la frequenza dei disturbi psichiatrici risultava significativamente più elevata nel primo gruppo rispetto al secondo (9).

Dati simili sono stati ottenuti anche da Walker e collaboratori che hanno riscontrato nelle madri di soggetti con DAR una maggior frequenza di disturbi d'ansia, depres-

sivi e di somatizzazione rispetto alle madri di bambini "sani" (10).

Infine il questionario mette in evidenza altri due aspetti interessanti: uno riguardante i disturbi premonitori e uno riguardante i disturbi correlati alla sindrome periodica, sui quali vi sono scarsi dati in letteratura. Riguardo i disturbi premonitori, il questionario mette in evidenza una maggiore presenza nei soggetti con sintomi periodici di iperecci-

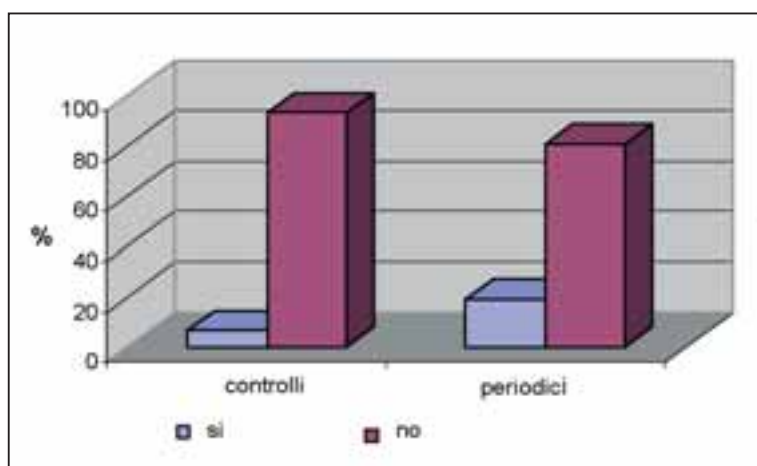


Figura 7. Vomito abituale del lattante.

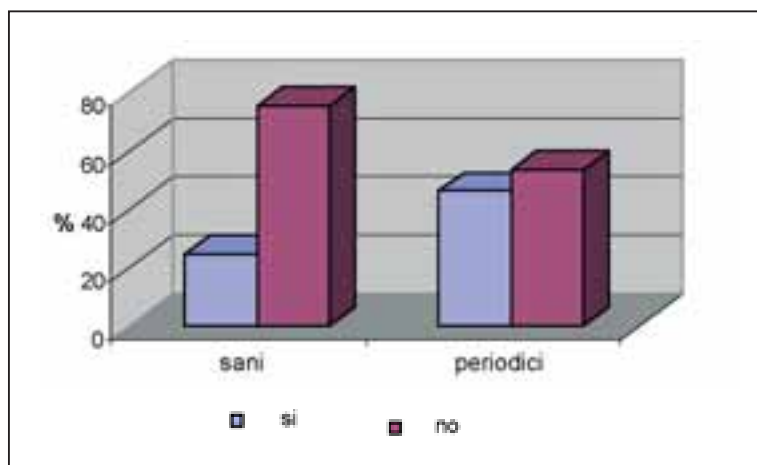


Figura 8. Colon irritabile dei primi 3 mesi.

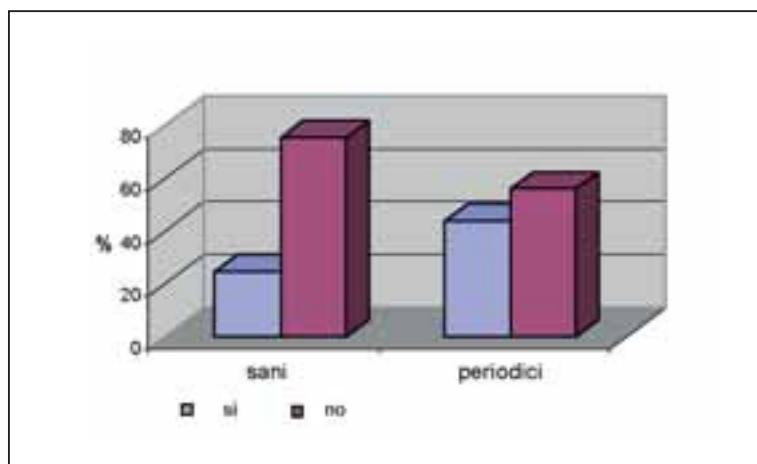


Figura 9. Cinetosi.

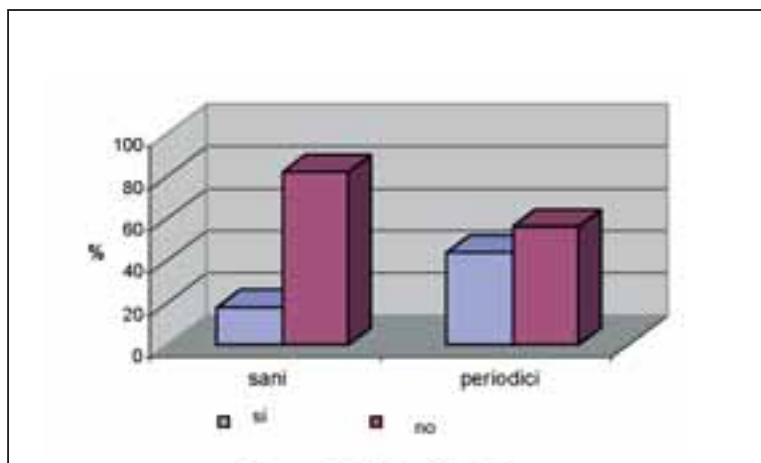


Figura 10. Disturbi del sonno.

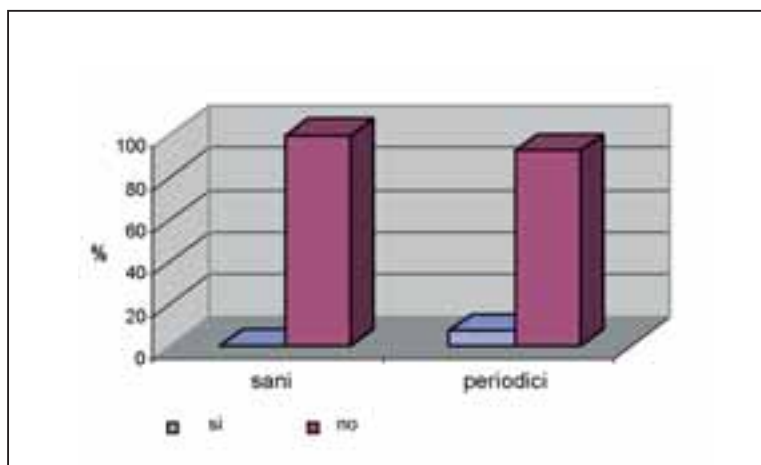


Figura 11. Turbe sudorali.

tabilità, vomito abituale e colon irritabile nei primi mesi di vita. Per quanto riguarda, invece, i disturbi correlati il questionario mostra una maggior incidenza nei soggetti "patologici" di cinetosi e turbe sudorali: ciò potrebbe essere un ulteriore dato a sostegno dell'ipotesi che alla base della sindrome periodica vi sia una disfunzione del sistema nervoso vegetativo. Altro aspetto che è risultato significativamente correlato con la sindrome periodica è rappresentato dai disturbi del sonno. E' nota già da tempo la concomitanza tra emicrania e disturbi del sonno: i bambini che soffrono di mal di testa spesso non si addormentano facilmente, hanno un sonno poco ristoratore e lamentano risvegli notturni e incubi. Il gruppo di Bruni (11) ha eseguito uno studio su più di 1.000 bambini di età compresa tra gli 8 e i 15 anni a cui sono stati sottoposti un questionario di autopercezione del mal di testa e interviste specifiche, al fine di ottenere informazioni sulle abitudini legate al sonno, sulla tendenza a svolgere attività mattutine o serali e sugli aspetti comportamentali di sonno-veglia. Il campione è stato suddiviso in tre gruppi: il gruppo di soggetti emicranici (migraine group, MG), il gruppo dei non-emicranici (non-migraine group, NMG), cioè che soffrono di mal di testa ma non rispondono ai criteri di diagnosi tipici, e il gruppo sen-

za mal di testa (headache free group, HFG). Non sono state riscontrate differenze significative per quanto riguarda abitudini, orari e durata del sonno, ma i bambini che soffrono di mal di testa lamentavano di non dormire bene e i soggetti emicranici accusavano sonnolenza diurna. Tali Autori hanno notato, tra i soggetti emicranici, la tendenza a svolgere attività per lo più verso sera, una tipologia di comportamento che non era prevalente negli altri due gruppi, e hanno supposto che in età scolare i ritmi biologici non combacino con quelli imposti dalle attività sociali e scolastiche e i problemi del sonno, la sonnolenza e il mal di testa non siano altro che la risultante di tutto ciò.

Conclusioni

I risultati ottenuti dal nostro studio confermano l'importanza dell'anamnesi nella diagnosi di sindrome periodica che deve essere mirata anche alla ricerca di disturbi premonitori, di sintomi correlati e di familiarità per particolari patologie, che sembrano strettamente in relazione con tale sindrome.

Bibliografia

1. Castelli S, Domenici R, Meossi C. La sindrome periodica del bambino. Eds McGraw-Hill, 1993.
2. Headache Classification Committee of International Headache Society. The International classification of headache disorders (second edition). Cephalalgia, 2004; 24 (Suppl. 1): 1-160.
3. Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stoven H et al. Pain among children and adolescents: restriction in daily living and triggering factors. Pediatrics, 2005; 115 (2): 151-163.
4. Amouroux R, Rousseau-Salvador C. Anxiety and depression in children and adolescents with migraine: a review of the literature. Encephale, 2008 Oct; 34 (5): 504-10.
5. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Chronic abdominal pain in children. Pediatrics, 2005; 3: 370-381.
6. Walker LS, Garber J, Van Slyke DA et al. Long-term health outcomes in patients with recurrent abdominal pain. J. Pediatr. Psychol., 1995; 20: 233-45.
7. Duarte MA, Mota JAC. Recurrent abdominal pain. J. Pediatr. (Rio J), 2000; 76 (Suppl. 2): s165-s72.
8. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study-implications for neurology. Arch. Neurol., 2000; 57: 418-20.
9. Routh DK, Ernst AR. Somatization disorder in relatives of children and adolescents with functional abdominal pain. J. Pediatr. Psychol., 1984; 9: 427-37.
10. Walker LS, Greene JW. Children with recurrent abdominal pain and their parents: more somatic complaints, anxiety and depression than other patient families? J. Pediatr. Psychol., 1989; 14: 231-43.
11. Bruni O, Russo PM, Ferri R et al. Relationships between headache and sleep in a non-clinical population of children and adolescents. Sleep Med., 2008; 9 (5): 542-8.

Segue appendice

Appendice: il questionario

I PARTE

ANAMNESI NEONATALE: SVILUPPO PSICO-MOTORIO

- età inizio deambulazione:
- prime parole:
- capacità di apprendimento:
- rendimento scolastico:
 - buono
 - sufficiente
 - mediocre
- capacità di relazione con gli altri:
 - buona
 - sufficiente
 - scarsa
- è un bambino timido/emotivo? SI NO

ANAMNESI PATOLOGICA: ANAMNESI FAMILIARE

- dismenorrea materna
- colon irritabile
- cefalea
- malattia peptica
- disturbi d'ansia e/o depressivi
- problemi relazionali familiari (ad es, separazioni, divorzi) SI NO
- problemi di salute in famiglia SI NO

DISTURBI PREMONITORI

- sindrome da ipereccitabilità dei primi 6 mesi
- vomito abituale del lattante
- spasmi affettivi
- colon irritabile dei primi 3 mesi

DISTURBI PERIODICI MAGGIORI

- dolori addominali ricorrenti (DAR)
- vomito ciclico
- cefalea
- dolori di crescita
- vertigini parossistiche benigne
- episodi sincopali
- alterazioni termiche (ipo- ipertermia) ricorrenti

DISTURBI PERIODICI MINORI

- saltuari doloretto di pancia
- qualche vomito isolato
- lievi cefalee
- qualche doloretto agli arti
- lievi giramenti di testa
- modesti fenomeni di ipotensione ortostatica

DISTURBI CORRELATI

- cinetosi
- disturbi del sonno
- turbe vasomotorie
- turbe sudorali
- enuresi

ESAME OBIETTIVO

- normale
- presenza di anomalie

CRESCITA STATURO-PONDERALE

- normale
- anomala

II PARTE

IN CASO DI DOLORI ADDOMINALI RICORRENTI

- a quale età è cominciata tale sintomatologia?
- localizzazione del dolore:
 - periombelicale e/o diffuso
 - localizzato
- durata del dolore:
 - almeno 1 ora o più
 - meno di 1 ora

- il dolore si associa con	- anoressia	<input type="checkbox"/>
	- vomito	<input type="checkbox"/>
	- nausea	<input type="checkbox"/>
	- mal di testa	<input type="checkbox"/>
	- fotofobia	<input type="checkbox"/>
	- pallore	<input type="checkbox"/>
- periodi intercritici di benessere che durano settimane o mesi?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
- il dolore interferisce con le normali attività quotidiane?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
IN CASO DI CEFALEA		
- a quale età è cominciata tale sintomatologia?		
- localizzazione del dolore:	monolaterale <input type="checkbox"/>	bilaterale <input type="checkbox"/>
- frequenza degli attacchi:		
- durata degli attacchi:		
- tipologia del dolore	- pulsante	<input type="checkbox"/>
	- tensivo	<input type="checkbox"/>
- intensità del dolore	- lieve	<input type="checkbox"/>
	- moderata	<input type="checkbox"/>
	- severa	<input type="checkbox"/>
- associato a nausea e/o vomito?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
- associato a fotofobia?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
- associato a fonofobia?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
- con disturbi visivi concomitanti?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
- il dolore si aggrava con il movimento?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
- risoluzione:	spontanea <input type="checkbox"/>	con uso di analgesici <input type="checkbox"/>
IN CASO DI VOMITO CICLICO		
- a quale età è cominciata tale sintomatologia?		
- durata degli attacchi		
- frequenza degli attacchi		
- comparsa degli episodi	- la notte	<input type="checkbox"/>
	- al mattino al risveglio	<input type="checkbox"/>
	- durante la giornata	<input type="checkbox"/>
- sintomi concomitanti	- nausea	<input type="checkbox"/>
	- aspetto sofferente	<input type="checkbox"/>
	- sopore	<input type="checkbox"/>
	- resistenza a parlare e a deglutire	<input type="checkbox"/>
	- sgocciolamento e accumulo di saliva in bocca	<input type="checkbox"/>
	- sete intensa	<input type="checkbox"/>
	- dolori addominali	<input type="checkbox"/>
	- cefalea	<input type="checkbox"/>
	- vertigini	<input type="checkbox"/>
	- febbre	<input type="checkbox"/>
	- diarrea	<input type="checkbox"/>
IN CASO DI DOLORI DI CRESCITA		
- a quale età è cominciata tale sintomatologia?		
- localizzazione del dolore	- dolore profondo, non ben localizzato	<input type="checkbox"/>
	- localizzazione precisa	<input type="checkbox"/>
	- arti inferiori	<input type="checkbox"/>
	- arti superiori	<input type="checkbox"/>
	- monolaterale	<input type="checkbox"/>
	- bilaterale	<input type="checkbox"/>
- tipologia del dolore	- acuto, trafittivo	<input type="checkbox"/>
	- sordo, crampiforme	<input type="checkbox"/>
- durata del dolore		
- completo benessere tra gli attacchi?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
- frequenza degli episodi		
- comparsa degli episodi	- la notte	<input type="checkbox"/>
	- la sera	<input type="checkbox"/>
	- durante la giornata	<input type="checkbox"/>
- intensità	- lieve	<input type="checkbox"/>
	- moderata	<input type="checkbox"/>
	- severa	<input type="checkbox"/>
ACCERTAMENTI GIA' ESEGUITI		
- ematici:		
- strumentali:		
TERAPIE ESEGUITE		
- mediche		
- chirurgiche		

UN CASO CLINICO DI SINDROME PFAPA E LE FEBBRI PERIODICHE

Vincenzo Stifano, Gustavo Mion, Ippolito Pierucci

UOC di Pediatria del P.O. di Sapri, Salerno

Introduzione e caso clinico

L'esposizione di questa patologia inizierà da un caso clinico che abbiamo avuto nella nostra UOC a cui seguirà la trattazione nosologica delle "febbri periodiche", capitolo della pediatria che riguarda il tema della sindrome PFAPA.

Bambino di 3 anni e 5 mesi, nato da parto eutocico con anamnesi familiare positiva per mieloma multiplo e diabete mellito tipo 2 (nonni), non consanguineità dei genitori. È stato in buona salute sino a 7 mesi, allorché presentava un primo episodio febbrile, risoltosi spontaneamente. Ad una settimana dal vaccino del primo anno accusava episodio febbrile (max > 40°C) con iperemia del faringe e linfadenopatia laterocervicale. Non avendo avuto effetto paracetamolo e ibuprofene, si somministravano al piccolo 2 cpr di betametasona da 1 mg a distanza di 12 ore a cui seguiva ipotermia ed ipotensione con successivo ricovero nella nostra UOC. Durante la degenza l'infante veniva reidratato per via ev, non presentando febbre. Altro episodio febbrile con iperemia faringea e linfadenopatia dopo un mese, somministrazione di ibuprofene a cui conseguiva ipotermia, risolta a domicilio. A 2 mesi circa di distanza, ennesimo episodio febbrile con faringite durato 3-4 gg e risoltosi spontaneamente e così ogni mese da allora. Il bimbo, da giugno u.s., iniziava una terapia di fondo con colchicina a 0,5 mg/die, ma dopo un mese presentava nuovamente febbre ridotta di intensità senza ipotermia secondaria e ritardata nell'insorgenza di una settimana. Gli esami di laboratorio fatti in occasione di alcuni di tali rialzi febbrili, mostravano sostanzialmente una PCR a 2,41 mg/dl con v.n. fino a 0,8 ed assenza degli autoanticorpi (p- e c-ANCA, APCA, anti-mitocondrio, anti-muscolo liscio, anti-TG e anti-PO tiroidee) con l'eccezione di una positività del LAC (10⁴ con v.n. 28-46). In agosto 2009 si aumentava ad 1 mg/die la colchicina con risposta efficace, ma essendo il dosaggio elevato in rapporto al peso si riduceva a 0,5 mg/die, programmando l'invio presso un Centro Nazionale di Riferimento per definizione diagnostica e terapeutica. Ivi dopo inquadramento clinico, normale in quel momento e laboratoristico (emocromo e sierologia con IgA, IgG e IgM: valo-

ri normali - anticardiolipina e LAC: negativi - HLA B51: positivo), veniva inviato a visita ORL che consigliava intervento di tonsillectomia.

Nelle conclusioni si indicava il bambino come affetto da sindrome PFAPA (Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenopathy), consigliando la tonsillectomia in un nuovo ricovero futuro ed eventuale somministrazione, per il controllo dei rialzi febbrili, di betametasona.

Le febbri periodiche

Condizione febbrile ad esordio acuto che insorge solitamente senza altri sintomi infettivi, risolvendosi in 3-6 giorni. Gli episodi febbrili sono ad intervalli di tempo regolari al punto che può essere predetta la data della febbre successiva con una certa sicurezza ed essendo il bambino in buona salute nel periodo intercritico con ottimo incremento staturale-ponderale. Si possono associare: afte, foruncolosi, follicolite, manifestazione eritematose o simil-erisipeloidi, dolore addominale e scariche poco formate, dolori articolari. La consanguineità dei genitori e la presenza di altri casi in famiglia possono orientare verso le forme con ereditarietà autosomica-recessiva. L'etnia ebraica o mediterranea indicherà, invece, la FMF.

Le principali forme genetiche sono identificabili attraverso dati schematici che tengano conto di diversi parametri della malattia stessa. Iniziando dai dati identificativi del paziente, si proseguirà con *origine etnica*, quindi con *anamnesi familiare* che comprenda la *consanguineità* in particolare; *dati clinici del paziente e caratteri degli attacchi*, segni e sintomi (febbre, dolori addominali, dolori articolari, dolore toracico, mialgie, manifestazioni cutanee, splenomegalia, epatomegalia, orchite, cefalea, meningite, nausea, vomito, alterazioni dell'alvo, aftosi, amiloidosi), *interventi chirurgici subiti*, *patologie associate* (allergiche e non), *analisi genetica* (genotipo, mutazioni testate come V726A, M694V, M694I, M680I, E148Q ed altre), *esami di laboratorio* (VES, PCR, Fibrinogeno, Ferritina, Ceruloplasmina, Aptoglobina, SAA, Alfa 1 glicoproteina acida, QSP, Globuli Bianchi, Neutrofili, esa-

me urine, emocromo, IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, C3, C4, ICC, anticorpi vari come anti-nucleo, anti-DNA, anti-ENA, anti-mitocondrio, anti-muscolo liscio, anti-tiroide, anti-cardiolipina, anticoagulanti Lupus, anti-gliadina, anti-endomisio, anti-mucosa gastrica, p-ANCA, c-ANCA e altri); *esami strumentali* (Rx torace, Rx diretta addome, Rx articolazioni, Ecografia addome e pelvi, ECG, Ecocardiogramma, EEG, Biopsia renale, Biopsie come la rettale, la gengivale, la paraombelicale e altro) ed infine *la terapia* (terapie effettuate prima della diagnosi, terapia con colchicina, altre terapie).

Quindi, eccoci alle varie forme di febbri periodiche ovvero quelle principali come si è detto in precedenza:

- **FMF (Febbre Mediterranea Familiare)**

Febbre genetica, autosomica recessiva, gene MEFV localizzato su 16p 13, 30 mutazioni note, M694V su esone 10 la più comune mutazione, maggiore incidenza in ebrei, arabi, turchi ed armeni con prevalenza di 1/250 - 1/1.000; età di esordio: prima dei 20 anni; complicanza temibile: amiloidosi renale; terapia: colchicina ad 1-3 mg/die.

Quadro clinico: febbre elevata, intenso dolore addominale (95%), dolore toracico (15-60%), artrite (50%), tumefazione scrotale (15%), pericardite (1%), lesioni simil-erisipeloidi (piede) (7-40%), vasculite; durata media: 1-3 giorni con picco della febbre in III giornata; ricorrenza: ogni 7-30 giorni.

La terapia con colchicina previene le complicanze renali e riduce nettamente la frequenza e la durata degli attacchi febbrili.

- **Ipergammaglobulinemia D o febbre olandese (HIDS: Hiper IgD Syndrome)**

Diagnosticata per la prima volta nel 1984 da Van Der Meer, esordio precoce (1° anno), autosomica recessiva, gene responsabile MVK identificato nel 1999 su 12q 24, mutazione più frequente: V3771, la mutazione produce una riduzione dell'attività della mevalonico-chinasi, enzima della biosintesi del colesterolo e degli isoprenoidi.

Quadro clinico (attacchi febbrili preceduti da brivido, ricorrenti ed autolimitantesi): linfadenopatia laterocervicale (94%), dolori addominali con vomito e/o diarrea, lesioni cutanee (macule, papule, porpora), poliartralgie (80%), artriti simmetriche (68%); durata media: 4-6 giorni, si ripetono ogni 4-6 settimane, l'attacco può essere scatenato da vaccinazioni, infezioni virali, traumi, interventi chirurgici o stress, le lesioni cutanee e le artriti possono persistere dopo la defervescenza, picco febbrile in 1^a giornata.

Quadro laboratoristico: brusco aumento delle proteine della fase acuta durante gli attacchi feb-

brili, leucocitosi neutrofila, VES elevata, durante l'attacco diminuzione di colesterolo ematico ed aumento di acido mevalonico e di neopterina nelle urine, persistenti elevati livelli di IgD (> 100 UI/ml) e di IgA nell'80% dei casi.

Terapia e prognosi: la terapia è empirica; farmaci utilizzati: corticosteroidi, immunoglobuline endovena, colchicina e ciclosporina; la prognosi quoad vitam è relativamente benigna e gli attacchi febbrili si ripetono per tutta la vita con frequenza più elevata nell'infanzia e nell'adolescenza, l'amiloidosi è rara.

- **Febbre associata al recettore del TNF (TRAPS: TNF Receptor Associated Periodic Syndrome)**

Febbre irlandese, descritta nel 1982, alterazione del gene che codifica per il recettore solubile del TNF, il gene è sul braccio corto del 12p 13, trasmissione autosomica dominante. Quadro clinico-laboratoristico: febbre, mialgie intense, lesioni cutanee dolenti, dolori addominali, congiuntivite e/o edema periorbitario, artralgie, la durata degli attacchi febbrili va da 2 giorni a settimane, durante l'attacco si hanno: neutrofilia, PCR aumentata, ipergammaglobulinemia policlonale (IgD, IgA), diminuzione dei livelli del recettore solubile del TNF; l'amiloidosi è una complicanza presente nel 25% delle famiglie.

Terapia e prognosi: corticosteroidi orali a dosi elevate, etanercept efficace in molti casi, prognosi dipende da amiloidosi.

- **Sindrome di Muckle-Wells (MWS) - Orticaria da freddo (FCAS: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)**

Autosomica dominante, gene CIAS1 sito sul 1q 44, la criopirina è responsabile della sintomatologia, esordio nel primo anno di vita, scatenata dall'esposizione al freddo (dopo 2-4 ore), i sintomi si risolvono dopo 1-2 giorni.

Quadro clinico: febbre, rash maculopapulare, artromialgie, congiuntivite, astenia, cefalea, sordità neurosensoriale (solo nella MWS), amiloidosi renale (solo nella MWS).

Terapia: la colchicina si è dimostrata utile in passato, anakinra si è dimostrata molto efficace in studi recenti (suggerendo che l'interleuchina 1 ha un ruolo fondamentale nella patogenesi di questa sindrome).

- **Sindrome CINCA (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous, Articular Syndrome) o NOMID (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease)**

1q 44, esordio in epoca neonatale, segni cutanei (esantema orticarioide generalizzato, esacerbazioni con la febbre e con l'esposizione solare, può essere pruriginoso), poliartrite (simmetrica, colpisce le grandi articolazioni,

ipertrofia rotulea patognomonica), progressiva regressione neurologica (macrocefalia, cefalea, vomito, convulsioni, spasticità, ritardo psicomotorio).

- **Neutropenia ciclica**

Autosomica dominante (19p 13), episodi ricorrenti di febbre associata a: afte orali con foruncolosi e flogosi delle prime vie aeree, neutropenia durante l'accesso febbrile, episodi che si ripetono ogni 18-21 giorni.

- **Sindrome PFAPA**

Descritta nel 1987, non si conosce alcun gene responsabile, esordisce prima dei 5 anni d'età, normale crescita, episodi febbrili che durano 3-6 giorni e che ricorrono ogni 3-6 settimane con regolarità.

Quadro clinico-laboratoristico: febbre elevata

(39-41°C), stomatite aftosa (67%), faringite (65%), adenopatia laterocervicale (77%), segni prodromici (malessere, cefalea, irritabilità), sintomi di accompagnamento (cefalea, nausea, dolori addominali, diarrea, tosse, esantema, artralgie); laboratorio: incremento degli indici di flogosi durante l'episodio febbrile.

Criteri diagnostici: febbre periodica regolare che inizia prima del 5° anno di vita, sintomi costituzionali senza segni di infezione respiratoria superiore con almeno uno dei seguenti segni clinici: stomatite aftosa e/o adenopatia cervicale e/o faringite, esclusione di neutropenia ciclica, intervalli tra gli accessi completamente asintomatici, sviluppo psico-fisico regolare.

Terapia: prednisone ad 1 mg/kg ogni 12 ore per 48 ore.

Prognosi: gli accessi scompaiono in un periodo di 4-8 anni.



Futuro Prossimo / Futuro Remoto Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici

XVI Congresso Nazionale SIN Società Italiana di Neonatologia

Bari, 19-22 maggio 2010
Fiera del Levante, Padiglioni 7-9-10
Segreteria Organizzativa
Biomedica srl, Milano - Tel. 02 45498282
congressosin@biomedica.net
www.congresso.neonatalogia.it

XXII Congresso Nazionale SIPP S Società Italiana di Pediatria "advocate" del bambino e dell'adolescente: un ruolo irrinunciabile

Taormina, 27-29 maggio 2010,
Hotel Villa Diodoro
Segreteria Organizzativa
iDea congress, Roma - Tel. 06 36381573
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

Il Bambino, l'Ospedale ed il Territorio: quello che si fa e quello che si dovrebbe fare

Monopoli (BA), 28-29 maggio 2010
Centro Congressi Porto Giardino

VII Congresso Nazionale ONSP

Pisa, 7-12 giugno 2010, Grand Hotel Continental
Segreteria Organizzativa
Doc Congress, Milano - Tel. 02 244491
info@doc-congress.com - www.doc-congress.com

Percorsi decisionali per la gestione del bambino e dell'adolescente

12-17 giugno 2010, Centro Congressi Kaya Artemis Resort, Famagosta - Cipro Nord (Turchia)
Segreteria Organizzativa
iDea congress, Roma - Tel. 06 36381573
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

Conoscenze e prospettive nell'attività del Pediatra

20-25 giugno 2010
Centro Congressi Hydra (Grecia)
Segreteria Organizzativa
iDea congress, Roma - Tel. 06 36381573
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

66° Congresso Nazionale SIP Società Italiana di Pediatria

I bambini ci guardano
Roma, 20-23 ottobre 2010
Centro Congressi Ergife Palace Hotel
Segreteria Organizzativa
iDea congress, Roma - Tel. 06 36381573
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

IX Congresso della Società Italiana di Nutrizione Pediatrica (SINUPE)

MILANOPEDIATRIA 2010
Nutrizione Genetica Ambiente per l'educazione alla salute
Milano, 18-20 novembre 2010
Hotel Executive
Segreteria Organizzativa
DOMM International, Milano - Tel. 02 7779181
stefania.sella@milanopediatria.it
www.milanopediatria.it

III Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria Ospedaliera

XIV Congresso Incontri Pediatrici Normanni: La Pediatria Ospedaliera e il suo futuro

XVII International Work-Shop on Neonatal Nephrology

Aversa, 26-27 novembre 2010
Teatro Cimarosa
Segreteria Organizzativa
Studioesse - Tel. 081 8904040
segreteria@studioesse.net

X Congresso Nazionale di Neuroradiologia Pediatrica

Genova, 11-12 dicembre 2010
Grand Hotel Savoia - Hotel Continental
www.grandhotelsavoiaigenova.it
www.hotelcontinentalgenova.it
Segreteria Organizzativa
AIM GROUP - AIM Congress, Milano
Tel. 02 56601.1
ainrpediatrico2010@aimgroup.it

