

# Rivista Italiana di **Pediatria Ospedaliera**

Rivista della SIPO (Società Italiana Pediatria Ospedaliera)

Volume 2 - n. 2 - Maggio 2009

---

## **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

Volume 2 - n. 2 - Maggio 2009

## DIREZIONE E REDAZIONE

### Direttore Generale

Salvatore Vendemmia

### Direttori

Gennaro Vetrano

Alberto Podestà

### Caporedattori

Maria Vendemmia

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, 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*

#### Past-President

Riccardo Longhi  
*Como*

#### 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](mailto:staff@editeam.it)

#### Informazioni

Per tutte le informazioni inerenti all'iscrizione alla SIPO si veda la domanda di ammissione.

#### 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 © 2009



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 2009.

# INDICE

<b>Editoriale</b> .....	<b>pag.</b>	<b>1</b>
<i>Salvatore Vendemmia</i>		
<b>Area di aggiornamento scientifico Nazionale</b> <b>Le malattie da accumulo lisosomiale: come, quando, perchè</b> .....	<b>“</b>	<b>3</b>
<i>Stefano Bruni, Federica Ferrari, Giovanni V. Coppa</i>		
<b>Area di aggiornamento scientifico Nazionale</b> <b>Procalcitonina in neonatologia</b> .....	<b>“</b>	<b>11</b>
<i>Annalisa Cuccu, Serena Spada, Marcella Testa, Vassilios Fanos</i>		
<b>Area di aggiornamento scientifico Nazionale</b> <b>La desensibilizzazione orale per alimenti.</b> <b>Revisione sistemica della letteratura</b> .....	<b>“</b>	<b>17</b>
<i>Mauro Calvani, Caterina Lambiase</i>		
<b>Area di aggiornamento scientifico Nazionale</b> <b>Aspetti microbiologici e orientamento terapeutico nel trattamento dell'infezione polmonare in fibrosi cistica</b> .....	<b>“</b>	<b>26</b>
<i>Giovanni Taccetti, Vanessa Boni, Anna Silvia Neri, Cesare Braggion, Silvia Campana</i>		
<b>Rapporto e collaborazione Ospedale / Territorio</b> <b>Modelli organizzativi delle Unità Operative di primo livello di Neonatologia e Pediatria: risultati di un'indagine</b> .....	<b>“</b>	<b>31</b>
<i>Antonio Mazza, Luisa Gentilini, Roberta Pasquini, Alessandro Mazza, Claudio Buriani</i>		
<b>Area Ospedalità</b> <b>Problemi respiratori nei nati a termine da taglio cesareo elettivo</b> .....	<b>“</b>	<b>36</b>
<i>Marco Somaschini, Elena Guerini, Emanuela Zappella, Giovanna Pezzotti, Maurizio Felice, Maria Donata Avantageggiato</i>		
<b>Area Ospedalità</b> <b>La dieta ad eliminazione, la terapia della Dermatite Atopica: Quando? Quanto?</b> .....	<b>“</b>	<b>41</b>
<i>Antonio Maria Cardona, Luigi Ferraro, Carla Vagliasindi</i>		
<b>Futuro Prossimo / Futuro Remoto</b> <i>Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici</i> .....	<b>“</b>	<b>44</b>



# SIPO

## Società Italiana di Pediatria Ospedaliera

### DOMANDA DI AMMISSIONE PER I NUOVI SOCI

Il sottoscritto, presa visione delle norme statutarie della SIPO che si impegna a rispettare e far rispettare, CHIEDE di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto si riportano i seguenti dati personali:

Cognome ..... Nome .....

Luogo e data di nascita .....

Domicilio via / piazza .....

CAP ..... Città ..... Prov. .... Regione .....

Sede di lavoro .....

Reparto .....

Dipartimento ..... Direttore Dipartimento .....

Via / piazza .....

Telefoni: Casa ..... Studio ..... Fax .....

Osp. .... Cell. .... e-mail .....

Codice Fiscale .....

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di Laurea ..... Specializzazioni .....

Laurea in Scienze Infermieristiche (o Diploma) - Anno .....

Categoria:  Ospedaliero     Universitario     Ospedalità Privata     Altro

Qualifica Ospedaliera:

Dir. di U.O. Complessa     Dir. di U.O. Semplice     Altro

Qualifica Universitaria:

Prof. Ordinario     Prof. Associato     Ricercatore     Altro

Con la presente autorizzo la Società Italiana di Pediatria al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. 30/06/2003 n. 196

Data ..... Firma del richiedente .....

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento (quota sociale di € 30,00) a:  
**Biomedica srl** - Segreteria Amministrativa SIP: Via Libero Temolo 4, Torre U8, 20126 Milano  
c/c postale: N. 67412643 intestato a: Società Italiana di Pediatria

Per informazioni: Biomedica srl - tel 02/45498282 - fax 02/45498199 - e-mail: segreteria@sip.it

# EDITORIALE

**Salvatore Vendemmia**

*Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia,  
Ospedale Real Casa Santa dell'Annunziata - S. Giuseppe Moscati, Aversa  
Presidente della Società Italiana di Pediatria Ospedaliera*

Aversa, 21 aprile 2009

On. Francesca Martini  
Sottosegretario Ministero del Lavoro,  
della Salute e delle Politiche Sociali

Roma

A titolo personale ed in qualità di Presidente Nazionale della Società Italiana di Pediatria Ospedaliera, devo complimentarmi per il comunicato n° 113 del 25 marzo 2009 riguardante l'accordo per la realizzazione degli obiettivi prioritari del Piano Sanitario Nazionale 2009.

I Pediatri Ospedalieri sostengono, da anni, la urgente necessità di garantire, riqualificare e realizzare la continuità assistenziale con modelli organizzativi che, riallocando equamente e professionalmente le risorse, consentano una modesta lievitazione della spesa e l'erogazione di un'eccellente assistenza. Il progetto ha ben individuato che il Pronto Soccorso, unica struttura aperta 24 ore/24, è l'unico punto di riferimento per le richieste di salute delle famiglie. E per la completezza e la professionalità delle prestazioni erogate sarà - fino a quando una politica di educazione sanitaria non cambierà il modo di pensare ed agire dell'utenza - il riferimento costante per l'urgenza, l'emergenza ed i problemi percepiti dai cittadini.

Anche gli altri obiettivi prioritari del Piano Sanitario Nazionale 2009 affrontano, e probabilmente risolveranno, problemi di notevole impatto sanitario, etico, sociale ed umano.

Pertanto la SIPO ringrazia il Ministero ed il Governo per questa validissima iniziativa.

Per eventuali, ulteriori proposte e consigli tecnici relativi all'area pediatrica e neonatale, la Società si rende disponibile per una proficua, corretta e professionale collaborazione.

Grazie da parte dei Pediatri Ospedalieri che sono più di seimila sul territorio nazionale, grazie dai bambini italiani e dalle loro famiglie!

Con viva cordialità

# LE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE: COME, QUANDO, PERCHÉ

Stefano Bruni\*, Federica Ferrari\*\*, Giovanni V. Coppa\*\*\*

\*Direttore Medico Genzyme Italia, Modena;

già ricercatore Istituto di Scienze Materno Infantili, Università Politecnica delle Marche, Ancona

\*\*Direzione Medica Genzyme Italia, Modena

\*\*\*Già Direttore Istituto di Scienze Materno Infantili,  
Università Politecnica delle Marche, Ancona

## Introduzione

Le malattie lisosomiali, o malattie da accumulo, sono un vasto gruppo di patologie dovute al deficit di enzimi preposti alla degradazione di specifiche sostanze.

In condizioni di normalità il ricco corredo di enzimi (ne sono stati identificati più di quaranta) contenuti in tali "organelli" provvede a degradare, con un'azione strettamente sequenziale, le varie sostanze provenienti alle cellule dall'esterno attraverso il meccanismo di endocitosi o sintetizzate all'interno delle cellule stesse.

La mancanza di un enzima determina l'interruzione di una via metabolica con conseguente accumulo progressivo nei lisosomi di materiale non degradato. L'accumulo di materiale non degradato determina dapprima sofferenza e successivamente morte cellulare.

Dal momento che i lisosomi sono contenuti in tutte le cellule dell'organismo, fatta eccezione per i globuli rossi, il difetto metabolico si verifica contemporaneamente a carico dei vari organi ed apparati.

Le basi enzimatiche, genetiche e molecolari delle malattie lisosomiali sono state in gran parte chiarite. Tuttavia rimane ancora da definire in molti casi quali siano esattamente i processi metabolici che vengono alterati direttamente o indirettamente dal difetto genetico primario, dando luogo alle varie disfunzioni cellulari e tissutali caratteristiche delle singole patologie. Negli ultimi anni, infatti, si sono acquisiti dati sperimentali che dimostrano come l'accumulo intralisosomiale innesca una serie di conseguenze biochimiche e strutturali (infiammazione, autofagia, apoptosi, ecc.) con evidenti ripercussioni negative sulla funzionalità cellulare.

Le manifestazioni cliniche che caratterizzano le diverse malattie sono essenzialmente correlate alla quantità ed al tipo di sostanza accumulata da cui in genere prende origine la denominazione delle malattie.

Si tratta di malattie geneticamente trasmesse con un meccanismo autosomico recessivo, fatta ecce-

zione per la Mucopolisaccaridosi II, la malattia di Fabry e la malattia di Danon, che sono a trasmissione diagenetica.

Se in molti casi la malattia da accumulo lisosomiale si presenta all'esordio con un quadro clinico così evidente che sarebbe impossibile non porre una diagnosi corretta fino dalla prima occhiata (tipico è l'esempio di alcune forme gravi di Mucopolisaccaridosi), purtroppo in molte altre occasioni l'individuazione della patologia non è facile. Infatti questa si manifesta con sintomi e segni sfumati, spesso aspecifici e l'epoca di esordio non è sempre in età pediatrica precoce.

Dunque una particolare attenzione da parte del medico nell'osservazione di questi sintomi, anche apparentemente insignificanti presi ognuno singolarmente, può permettere se non una diagnosi di certezza, quantomeno la formulazione di un sospetto.

La prognosi nella maggior parte delle malattie lisosomiali è assai severa, per cui vi è sempre stato un notevole impegno nell'individuare una terapia in grado di modificare la storia naturale di tali affezioni. La recente disponibilità di trattamenti efficaci per alcune di queste patologie, rende più che mai urgente la corretta conoscenza da parte dei medici di queste malattie che, proprio a causa della loro rarità sono oggetto di scarse trattazioni nei comuni testi scientifici. E poiché ciò che non si conosce non può essere ricercato, la non conoscenza di queste entità nosologiche riduce fortemente la possibilità per un medico di sospettare e conseguentemente porre in diagnosi differenziale di fronte a talune manifestazioni semeiologiche.

Questo articolo si propone di richiamare l'attenzione sulle caratteristiche cliniche di presentazione e sulle possibilità di diagnosi (*come*) di queste patologie, sulla necessità di una diagnosi precoce (*quando*) e sulle motivazioni (*perché*) che devono portare i medici pediatri ad aumentare lo sforzo per giungere al maggior numero di diagnosi precoci possibili.

## Il come: sospetto e diagnosi di malattia da accumulo lisosomiale

Le malattie lisosomiali vengono classificate in base alle principali sostanze accumulate in: Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Glicoproteinosi, Lipidosi, Glicogenosi tipo II (malattia di Pompe).

L'alterazione biochimica si traduce sul piano clinico in un quadro progressivamente ingravescente: nelle Mucopolisaccaridosi, nelle Mucolipidosi e nelle Glicoproteinosi predominano lineamenti grossolani del volto, epatosplenomegalia, anomalie scheletriche e ritardo mentale di grado variabile; nelle altre malattie lisosomiali prevale il coinvolgimento del sistema nervoso centrale associato, in alcune forme, ad un notevole aumento di volume degli organi ipocondriaci.

Considerate singolarmente queste affezioni sono rare; nel loro insieme, invece, rappresentano una consistente quota della patologia metabolica pediatrica. Pertanto non è impossibile per un medico imbattersi in una di queste patologie nel corso della propria vita professionale.

Da un punto di vista pratico, possiamo distinguere le malattie lisosomiali in forme ad esordio precoce e forme in cui le manifestazioni cliniche diventano evidenti dopo un periodo di apparente benessere.

Al primo gruppo appartengono per esempio la malattia di Krabbe, la malattia di Tay-Sachs e la malattia di Sandhoff, caratterizzate essenzialmente da compromissione neurologica progressiva isolata (grave ipotonia, macrocefalia, esagerata risposta agli stimoli acustici) ed un gruppo di altre malattie in cui la compromissione neurologica risulta associata a reperti clinici a carico di altri organi ed apparati (ad esempio l'I-cell disease, la Sialidosi tipo II e la Gangliosidosi  $G_{M1}$ , in cui si manifestano anche un'epatosplenomegalia, una facies con lineamenti grossolani e limitazioni articolari; le forme gravi della malattia di Niemann-Pick e della malattia di Gaucher, caratterizzate dall'aumento di volume degli organi ipocondriaci; la malattia di Pompe in cui alla grave ipotonia generalizzata si associa una cardiomiopatia).

Al gruppo ad esordio dopo il primo anno di vita appartengono per esempio la Gangliosidosi  $G_{M2}$ , la Fucosidosi tipo I, la Leucodistrofia metacromatica e la Mucopolisaccaridosi III (caratterizzate da deterioramento mentale progressivo, atassia, tetraparesi spastica e convulsioni) oltre che un gruppo di affezioni caratterizzate dal contemporaneo coinvolgimento di più organi ed apparati (Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, forme tardive della malattia di Niemann-Pick e della malattia di Gaucher, malattia di Fabry, Fucosidosi, Galattosialidosi, malattia di Farber).

La maggior parte delle malattie da accumulo lisosomiale diagnosticate si presentano nei primi anni di vita o in età pediatrica; tuttavia non è raro che

il pediatra diagnostichi anche pazienti con forme ad esordio in età adulta-avanzata.

Come sempre sono di fondamentale importanza per la diagnosi un'accurata anamnesi familiare e l'attento esame di segni clinici chiave: il quadro clinico può essere non evidente in fase precoce, specie in varianti lievi.

Per ciò che concerne l'anamnesi familiare, consanguineità dei genitori o appartenenza a gruppi etnici con elevata endogamia (trattandosi per lo più, come in precedenza già accennato, di malattie ad eredità autosomica recessiva) o ancora, fratelli con medesima sintomatologia, devono indurre il sospetto clinico. È noto per esempio che alcune malattie ricorrono più frequentemente in alcune etnie. Un tipico esempio di ciò è la malattia di Gaucher, un deficit del metabolismo dei lipidi, più frequente tra gli ebrei askenaziti.

L'esordio di una certa sintomatologia può essere specifico di un difetto o di pochi difetti. Alcune malattie da accumulo lisosomiale possono manifestarsi con idrope fetale, epatosplenomegalia, telegectasie cutanee.

Il rilievo di linfociti vacuolati nello striscio di sangue periferico può essere la prima conferma di malattia da accumulo lisosomiale.

Un quadro neonatale grave con idrope, ittiosi, organomegalia e artrogriposi è presente nella malattia di Gaucher severa infantile. Un prolungato ittero (colestatico) neonatale può caratterizzare la malattia di Niemann-Pick di tipo C.

Schematicamente si possono distinguere tre tipi di presentazione delle malattie da accumulo lisosomiale: neurologica, sistemica, d'organo (non neurologica).

Segni chiave da ricercare e da considerare con attenzione sono un eventuale arresto-regressione dello sviluppo psicomotorio, un decorso progressivamente ingravescente dei sintomi, manifestazioni neurologiche specifiche, neuroimmagini indicative (leucodistrofia), alterazioni oculari (macchia rosso-ciliegia, opacità corneali), neuropatia.

Le manifestazioni neurologiche in genere si accompagnano ad un più o meno ricco corteo di altri segni e sintomi a carico di vari organi ed apparati. La Leucodistrofia metacromatica ad esordio tardo-infantile, per esempio, accanto alle manifestazioni neurologiche può mostrare sintomatologia addominale, spesso dolorosa, per colecistite, pancreatite e massa addominale conseguenti a deposito di solfatidi nella colecisti; una ecografia addominale può mostrare il coinvolgimento della colecisti; altro segno clinico rilevante è lo strabismo che è presente quasi costantemente in fase precoce.

Quando le manifestazioni sono sistemiche o riguardano più organi, il sospetto clinico di malattia d'accumulo può essere più agevole.

Dismorfismi facciali possono essere evidenti e precoci come nella Mucopolisaccaridosi IH e nella Mucolipidosi II ma talora inizialmente sfumati e

diventare progressivamente significativi. Importante è sempre e comunque seguire e rivalutare il paziente nel tempo effettuando un attento follow-up, laddove disponibili seguendo linee guida specifiche.

Anche la presenza di alterazioni cutanee può essere molto utile. Ad esempio, l'associazione ittiosi, leucodistrofia e disostosi multipla è indicativa di Deficit multiplo di solfatasi. Altre alterazioni possono essere le teleangectasie cutanee (Gangliosidosi  $G_{M1}$  tipo I, Sialidosi) e l'ipertricosi con sopracciglia folte (associata a disturbi del comportamento nella Mucopolisaccaridosi III).

Fanno parte del quadro clinico del paziente affetto da malattia di Fabry le tipiche lesioni vasculo-cutanee rosso-violacee (angiocheratomi) che compaiono nelle regioni glutee, inguino-scrotali, ombelicale nel periodo dell'adolescenza o nel giovane adulto. Tipiche di questa malattia sono le crisi dolorose "agoniche" alle estremità, di durata da minuti a settimane, scatenate spesso da malattie intercorrenti, variazioni climatiche e della temperatura, stress, esercizio fisico.

Cardiomiopatia ad esordio nei primi mesi, associata a ipotonia, è presente nella malattia di Pompe ad esordio classico infantile. Si tratta di una gravissima malattia del metabolismo del glicogeno che in era pre-terapia enzimatica sostitutiva causava la morte dei bambini affetti entro i primi dodici-dieci mesi di vita.

L'associazione di disostosi multipla, splenomegalia e lineamenti grossolani del volto può indirizzare verso una Gangliosidosi  $G_{M1}$  o una Mucopolisaccaridosi.

Epatomegalia più o meno associata a splenomegalia possono essere molto evidenti o di lieve entità; quando si repertano in associazione con manifestazioni neurologiche progressive (Gangliosidosi  $G_{M1}$  tipo I, Mucopolisaccaridosi, Sfingolipidosi, ecc.) o con uno scarso accrescimento ed un quadro di interessamento polmonare (Niemann-Pick di tipo B) sono importanti per la diagnosi.

Manifestazioni osteo-articolari sono presenti in numerose malattie da accumulo lisosomiale. Occorre pertanto ricercare sempre un'eventuale rigidità articolare o il gibbo dorso-lombare (tipici elementi caratterizzanti numerose forme di Mucopolisaccaridosi). In questo senso lo studio radiologico dello scheletro (disostosi multipla) è fondamentale per indurre/rafforzare un sospetto diagnostico.

Il sospetto clinico è sempre e comunque il punto di partenza per la ricerca di segni clinici meno evidenti e per l'avvio alle corrette indagini strumentali, biochimiche e molecolari del paziente. I progressi della biochimica, l'identificazione dei geni coinvolti, lo studio delle neuroimmagini, in particolare della risonanza magnetica, hanno portato all'identificazione di sempre più numerosi pazienti, varianti cliniche e a correlazioni genotipo-fenotipo. Le nuove prospettive terapeutiche per alcuni difetti rendono indispensabile una diagnosi precoce.

In quest'ambito, il compito del Pediatra non esperto del settore è dunque quello di sospettare una patologia metabolica più precocemente possibile sulla base di alcuni reperti clinici, a volte sfumati, e laboratoristici e quindi di dare il via ad accertamenti più specifici presso un Centro specialistico.

Nel sospetto di una malattia lisosomiale, ipotesi che in genere sorge dopo che sono state escluse le cause più frequenti di un determinato quadro clinico, gli esami di prima istanza da effettuarsi dal Pediatra di libera scelta sono: uno striscio di sangue periferico, dal momento che la presenza di vacuoli intracitoplasmatici nei linfociti è un primo marker nel sospetto di una malattia da accumulo; un Rx dello scheletro (alla ricerca di un quadro di disostosi multipla); un esame oftalmologico (che può mettere in evidenza un'opacità corneale, un'atrofia ottica o una macchia rosso ciliegia).

La diagnosi definitiva deve essere posta da un Centro di malattie metaboliche sulla base della dimostrazione del difetto enzimatico responsabile della malattia. Tale Centro, oltre che finalità diagnostiche, ha anche compiti assistenziali e terapeutici; deve essere, inoltre, punto di riferimento e di collegamento tra il pediatra di base, la famiglia del paziente e le associazioni di pazienti e famiglie.

## Il quando: la diagnosi precoce di malattia da accumulo lisosomiale

Trattandosi di malattie genetiche ad evoluzione progressivamente ingravescente si capisce bene come una diagnosi precoce, per quanto difficile, avrebbe importanti ripercussioni positive non solo per il paziente stesso ma anche per la sua famiglia in termini di consulenza genetica ed efficacia della terapia, quando disponibile.

Fondamentali in questo senso sono lo studio familiare nei casi con presenza di un probando diagnosticato, lo screening mirato su soggetti con manifestazioni cliniche suggestive di patologia lisosomiale (screening di popolazione a rischio) e lo screening neonatale.

Nelle famiglie nelle quali sia stato diagnosticato un membro affetto da una patologia da accumulo lisosomiale, una anamnesi accurata, il rilievo di segni obiettivi specifici di certe patologie del gruppo, gli studi biochimici e molecolari possono consentire una completa chiarificazione della situazione familiare con possibilità quindi di un adeguato consiglio genetico e di una diagnosi prenatale ove indicata e richiesta.

Attualmente la diagnosi di malattia da accumulo lisosomiale è molto complessa. Richiede dosaggi di marcatori specifici su urine, sangue e colture cellulari con tempi di risposta molto lunghi prima di una diagnosi precisa. La conferma definiti-

va della diagnosi si effettua mediante la documentazione del difetto enzimatico responsabile della malattia, completato dalla indagine genetica.

Oggi è tecnicamente possibile effettuare uno screening neonatale per molte malattie metaboliche e in particolare per alcune malattie da accumulo lisosomiale. Tale screening consistente nel dosaggio di alcuni enzimi lisosomiali su spot di sangue (lo stesso utilizzato per gli screening neonatali attualmente previsti per legge) con rivelazione fluorimetrica per ogni singolo enzima. L'individuazione molto precoce di pazienti in fase presintomatica può rendere possibile, semplificando l'iter diagnostico, una altrettanto precoce terapia, laddove attualmente disponibile.

Altre metodiche di screening utilizzabili ed attualmente in fase di sperimentazione e validazione sono lo screening enzimatico non con rivelazione fluorimetrica come nel caso precedentemente accennato, ma con rivelazione multipla in tandem massa e lo screening multiplo in tandem massa con ricerca diretta dei metaboliti accumulati. Quest'ultima procedura può permettere di ricercare solo i difetti per i quali è disponibile una terapia e risulta molto meno complicata delle forme precedenti in quanto poggia sulla identificazione dei metaboliti patologici.

## Il perché: la disponibilità di nuove terapie efficaci per alcune malattie da accumulo lisosomiale

Fino ad una quindicina di anni fa le malattie da accumulo lisosomiale erano completamente "orfane" di una terapia efficace. Il medico che le diagnosticava aveva unicamente la possibilità di seguire il paziente nel tempo ed eventualmente intervenire con cure palliative e aspecifiche quando se ne fosse presentata la necessità. Tali terapie potevano solo parzialmente e temporaneamente migliorare le condizioni di vita dei pazienti ma non erano in grado di modificare assolutamente il decorso della malattia di base.

Un approccio terapeutico efficace alle malattie da accumulo lisosomiale dovrebbe garantire una sorgente permanente dell'enzima deficitario permettendo la degradazione del metabolita accumulato ed al contempo prevenendo l'ulteriore accumulo nei vari organi ed apparati.

Sulla base di questo concetto in passato sono stati utilizzati diversi approcci terapeutici: infusioni di plasma o di frazioni di plasma, somministrazione per via endovenosa di enzimi purificati estratti da tessuti umani, infusione di leucociti, impianto di fibroblasti cutanei e di cellule amniotiche.

Tutti questi tentativi terapeutici, forse un po' semplicistici, seppur corretti teoricamente, hanno di-

mostrato una scarsa efficacia sul piano clinico. Ciononostante hanno avuto il pregio di aprire la strada alle più recenti terapie, quali il trapianto di midollo osseo e l'infusione di enzima ricombinante e di gettare le basi per la terapia genica.

### Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il razionale di tale approccio è rappresentato dalla possibilità di fornire ai malati una fonte costante e consistente dell'enzima carente. Con il trapianto di midollo le cellule staminali emopoietiche del donatore colonizzano il midollo osseo del ricevente dove si differenziano nelle varie linee ematopoietiche. Il sistema monocita-macrofago è il meccanismo fondamentale dell'azione terapeutica. Infatti, tale sistema si fonda sulla capacità dei monociti circolanti di fuoriuscire dai vasi e di migrare all'interno degli organi ove si trasformano in macrofagi (cellule di Kupfer nel fegato, microglia nel sistema nervoso centrale, osteoclasti nell'osso, macrofagi polmonari a livello dell'apparato respiratorio, ecc.). Nelle diverse sedi raggiunte i macrofagi producono l'enzima carente che viene captato dalle cellule circostanti affette; l'enzima raggiunge i lisosomi e degrada il materiale accumulato.

Un secondo meccanismo, meno importante, consiste nella capacità delle cellule del paziente di captare l'enzima prodotto dalle cellule del donatore e presente nel plasma, mediante un meccanismo di endocitosi.

La International Society for the Correction of Genetic Diseases by Transplantation (COGENT) ha proposto come criteri di ammissibilità alla procedura di trapianto per i pazienti affetti da malattie da accumulo lisosomiale un'età inferiore ai 2 anni, un quoziente intellettivo superiore a 70 al momento del trapianto ed ovviamente la disponibilità di donatore HLA compatibile.

Di conseguenza, a partire dai primi anni '90 la maggior parte dei pazienti è stata trattata seguendo le indicazioni sopra esposte; oltre ai soggetti affetti dalle diverse forme di Mucopolisaccaridosi, sono stati sottoposti a trapianto anche pazienti affetti da altre malattie lisosomiali, quali la malattia di Krabbe, la Leucodistrofia metacromatica, l'I-cell disease, la Gangliosidosi  $G_{M1}$ , ecc.

Attualmente il follow-up dei pazienti trattati con trapianto di midollo osseo è sufficientemente lungo per avere utili indicazioni sulla sua efficacia nelle varie forme di malattie lisosomiali. L'esperienza fino ad oggi accumulata ha dimostrato che il trapianto di cellule staminali emopoietiche è risultato efficace in specifiche affezioni. Infatti, l'effetto terapeutico si è dimostrato variabile nelle differenti malattie in rapporto ai diversi organi ed apparati coinvolti nella malattia, all'età del paziente al momento del trapianto, alla tipologia del donatore ed al tipo di malattia.

In particolare i risultati hanno dimostrato che HSCT ha modificato in maniera significativa la sto-

ria naturale della sindrome di Hurler, per cui esiste unanime consenso nel proporre tale trattamento in questi pazienti se di età inferiore a 24-30 mesi e con un quoziente intellettivo  $> 70$ . Anche un discreto numero di pazienti affetti da sindrome di Maroteaux-Lamy sono stati sottoposti a trapianto di midollo osseo; è stato osservato un netto miglioramento del quadro clinico, in particolare cardiologico, con conseguente sostanziale allungamento della sopravvivenza media. La valutazione dei dati fino ad oggi disponibili, seppur su una casistica limitata, sembrerebbe indicare che i pazienti affetti da sindrome di Hunter e sindrome di Sanfilippo non abbiano tratto giovamento dal trapianto. Di conseguenza, al momento attuale, non vi è indicazione a tale terapia in questi tipi di Mucopolisaccaridosi. Un ragionamento analogo si pone per altre malattie lisosomiali per le quali i dati disponibili non sono ancora numericamente sufficienti per proporre precisi criteri di eleggibilità. Ciò vale per la Mucopolisaccaridosi II, la Gangliosidosi  $G_{M1}$ , il deficit multiplo di solfatasi, la malattia di Niemann-Pick, ecc.

Il trapianto è stato impiegato anche nella Leucodistrofia metacromatica e nella Leucodistrofia a cellule globoidi ad insorgenza tardiva. Tale approccio terapeutico in queste due affezioni ha consentito la stabilizzazione delle capacità cognitive, un miglioramento del quadro neurologico e la quasi completa risoluzione delle alterazioni cerebrali osservate alla risonanza magnetica nucleare. In particolare, nei pazienti con Leucodistrofia metacromatica i dati fino ad oggi disponibili suggeriscono che il trapianto di midollo osseo trova indicazione essenzialmente nei casi asintomatici o alle primissime fasi della malattia. Al contrario, nei pazienti affetti da malattia di Krabbe (Leucodistrofia a cellule globoidi ad insorgenza precoce) il trapianto non ha dato esiti positivi, anche se eseguito molto precocemente. Per quel che concerne la malattia di Gaucher, il trapianto sembra rispondere positivamente nel tipo 3 sub-acute neuronopatico ad insorgenza tardiva e ad evoluzione più lenta. In tale forma, infatti, è stato osservato sia un netto miglioramento del quadro neurologico che una scomparsa delle "cellule di Gaucher" nella milza e nel fegato; di conseguenza, è stata suggerita in via sperimentale una terapia multimodale, basata sul trattamento enzimatico sostitutivo per un anno seguito da trapianto.

A tutt'oggi ancora pochi sono i pazienti affetti da Mannosidiosi, Fucosidiosi ed Aspartiglicosaminuria sottoposti precocemente al trapianto di midollo osseo; tuttavia i risultati disponibili sembrano incoraggianti dal momento che è stato osservato un miglioramento del quadro neuropsichico e delle alterazioni scheletriche dopo terapia.

Per quel che concerne le altre malattie lisosomiali i dati disponibili non sono ancora numeri-

camente sufficienti per proporre definiti criteri di eleggibilità.

In conclusione, sulla base dei risultati fino ad oggi emersi si può affermare che il trapianto è risultato chiaramente efficace nella sindrome di Hurler, nella sindrome di Maroteaux-Lamy e nelle Leucodistrofie metacromatica e a cellule globoidi forma tardiva, in quest'ultime se effettuato molto precocemente.

### Terapia enzimatica sostitutiva

De Duve per primo nel 1964 ipotizzò che le malattie lisosomiali potevano essere trattate mediante la somministrazione dell'enzima mancante. Successivamente studi condotti su cellule in coltura, su modelli animali ed infine nell'uomo hanno dimostrato la validità di tale approccio terapeutico. Tuttavia abbiamo dovuto attendere gli inizi degli anni '90 per osservare i primi promettenti risultati con la terapia enzimatica sostitutiva; infatti, tale terapia è stata introdotta nell'uomo per prima nella malattia di Gaucher tipo I o forma non neuronopatica o dell'adulto. Essa si caratterizza per una notevole splenomegalia associata ad anemia e trombocitopenia da ipersplenismo, una epatomegalia e lesioni scheletriche. Attualmente vi sono oltre 4.000 pazienti con malattia di Gaucher che vengono regolarmente trattati con l'enzima ricombinante glucocerebrosidase ed in quasi tutti i pazienti si è osservata una valida risposta clinica, basata sulla riduzione dei glicolipidi accumulati e conseguentemente su un miglioramento delle manifestazioni cliniche della malattia, quali una consistente riduzione degli organi ipocondriaci e la normalizzazione dello stato di anemia e trombocitopenia.

Grazie al successo ottenuto dalla terapia enzimatica in tale affezione gli investigatori hanno iniziato ad impiegare la terapia enzimatica sostitutiva in altre malattie lisosomiali; di recente tale terapia è stata introdotta nella malattia di Fabry. Questa affezione è dovuta al deficit dell'enzima alfa-galattosidasi A e sul piano clinico si caratterizza per una insufficienza renale progressiva, dolori urenti, angiocheratoma corporis diffusum lesioni cardiache e stroke cerebrali precoci dovuti a lesioni vascolari diffuse. L'esperienza clinica maturata fino ad oggi ha dimostrato un significativo effetto positivo della terapia enzimatica sui pazienti con malattia di Fabry ed in alcuni casi nelle femmine eterozigoti, modificandone sostanzialmente la storia naturale. In particolare i pazienti trattati hanno potuto apprezzare una netta riduzione del dolore neuronopatico ed un miglioramento della sensibilità al caldo/freddo; è stato, inoltre, osservato un miglioramento della funzione renale e cardiaca ed una riduzione nel numero di eventi cardiaci, renali e cerebrali.

Oggi la terapia enzimatica sostitutiva è disponibile anche per i pazienti affetti da Mucopolisacca-

ridosi I senza ritardo mentale (Hurler-Scheie e Scheie). A questo proposito si desidera sottolineare che l'impiego della terapia enzimatica è giustificato solo nelle forme di Mucopolisaccaridosi senza ritardo mentale, dal momento che l'enzima somministrato non attraversa la barriera emato-encefalica e pertanto sarebbe inefficace nei pazienti con ritardo mentale. Il trattamento enzimatico sostitutivo nei pazienti Hurler-Scheie e Scheie ha dimostrato un effetto benefico in particolare sulla funzionalità polmonare, sull'epatosplenomegalia e sul cuore. Vale la pena di segnalare che in pazienti trattati molto precocemente sono notevoli anche i risultati mostrati dalla terapia nella prevenzione dell'evoluzione delle alterazioni scheletriche ed articolari.

Valgono sostanzialmente le stesse considerazioni anche per il trattamento enzimatico sostitutivo oggi disponibile per le Mucopolisaccaridosi tipo II e VI.

Ultimo nato tra gli enzimi ricombinanti è quello per la malattia di Pompe. I pazienti trattati precocemente mostrano una sopravvivenza prolungata e libera dalla necessità di supporto ventilatorio, mentre quelli nei quali la terapia è stata iniziata più tardivamente si osserva un incremento dell'attività enzimatica nel muscolo scheletrico con conseguente miglioramento della funzionalità muscolare e respiratoria.

### Terapia di inibizione del substrato

Un altro approccio al trattamento di alcune malattie lisosomiali è l'uso di sostanze che hanno la capacità di inibire l'accumulo di determinati metaboliti. In particolare questo nuovo approccio terapeutico è stato impiegato per primo nella malattia di Gaucher e di recente sperimentato anche nella malattia di Fabry e nelle Gangliosidosi  $G_{M1}$  e  $G_{M2}$ .

I primi risultati, che necessitano tuttavia di una conferma su un più vasto numero di pazienti, hanno dimostrato l'efficacia di questi nuovi farmaci nella malattia di Gaucher determinando la riduzione del volume degli organi ipocondriaci e positive modificazioni delle alterazioni ematologiche. L'uso di inibitori del substrato è stato approvato per le forme più lievi di malattia di Gaucher e per i pazienti che per diversi motivi non possono essere trattati con la terapia enzimatica sostitutiva che comunque a tutt'oggi resta il gold standard per la malattia di Gaucher.

Dal momento che tali sostanze attraversano la barriera encefalica, il loro impiego potrebbe essere utile, associato alla terapia enzimatica, anche nelle forme neuronopatiche di questa malattia.

### Altre strategie terapeutiche

Di recente un nuovo approccio terapeutico è stato introdotto per alcune malattie lisosomiali; questo si basa sulla somministrazione di sostanze "chaperones", la cui funzione è quella di incrementare la residua attività enzimatica. In particolare, è stato dimostrato che l'infusione di galattosio o di

inibitori reversibili competitivi dell' $\alpha$ -galattosidasi A, come l'1-deoxygalactonojirimycin, può incrementare l'attività enzimatica residua in colture di fibroblasti provenienti da pazienti con variante cardiaca della malattia di Fabry. Questi dati hanno indotto ad impiegare galattosio in un paziente con malattia di Fabry ad insorgenza tardiva, dimostrando un netto miglioramento delle lesioni cardiache.

Il meccanismo per cui il galattosio o altre sostanze inibitrici hanno una loro efficacia si basa sul fatto che, legandosi a siti specifici dell'enzima residuo comunque presente in alcune forme di malattie da accumulo lisosomiale, ne esaltano la stabilità e di conseguenza anche l'attività.

### Terapia genica

Negli ultimi anni numerosi studi sono stati condotti sia in vitro che su modelli animali per valutare l'efficacia della terapia genica nelle malattie lisosomiali. In particolare sono state condotte ricerche in vivo su modelli animali nelle Mucopolisaccaridosi I, II, III, VI, VII, in molte lipidosi, quali la malattia di Gaucher, la malattia di Fabry, la Leucodistrofia metacromatica, le Gangliosidosi  $G_{M1}$  e  $G_{M2}$ , nella malattia di Niemann-Pick, nella malattia di Farber ed infine nella malattia di Pompe.

Questo approccio terapeutico si basa sul principio di trasferire, con modalità diverse, il gene sano nelle cellule di pazienti al fine di produrre l'enzima mancante e di conseguenza ridurre le sostanze intralisosomiali accumulate. I risultati di tutti questi studi sono risultati univoci ed hanno dimostrato l'efficacia della terapia genica sia in vitro che su modelli animali. Tuttavia se dal punto di vista sperimentale si sono verificati risultati estremamente incoraggianti, molto resta ancora da fare prima che detta terapia possa essere impiegata nell'uomo; infatti, al momento attuale, non sono ancora stati intrapresi trial clinici nell'uomo per una serie di ragioni, soprattutto di natura etica, dal momento che ancora molti sono gli interrogativi da risolvere prima che si possa dimostrare in maniera inequivocabile l'efficacia e la sicurezza di questo trattamento, quali: il possibile sviluppo di complicanze immunologiche, la necessità di definire la durata dell'attecchimento, la capacità di modulare i livelli enzimatici prodotti, l'età ottimale dei pazienti da sottoporre a terapia, la necessità di impiego della terapia ablativa con i relativi rischi.

## Conclusioni

Certamente non si può essere esaustivi quando si voglia parlare delle malattie da accumulo lisosomiale nelle poche pagine di un articolo. Soprattutto perché di queste malattie, che solo negli ultimi anni stanno cominciando ad attrarre l'attenzione dei medici parallelamente ai grandi investi-

menti effettuati nella ricerca e nello sviluppo di trattamenti efficaci, oggi si conosce molto di più di quanto non si sapesse solo quindici anni fa.

Tuttavia riteniamo che oggi più che mai non sia più accettabile l'ignoranza dei segni e dei sintomi che caratterizzano l'evoluzione di queste malattie né un ritardo nella loro diagnosi, in quanto non solo oggi è possibile effettuare una corretta consulenza genetica alle famiglie con un primo membro affetto, ma soprattutto perché è possibile, una volta effettuata la diagnosi, trattare alcune di queste patologie in modo tanto più efficace quanto più precocemente è instaurata la terapia.

## Bibliografia

- Bergmann JF**, Delcey V, Champion K. Orphan diseases: evaluations of new treatments. *Rev. Med. Interne*. 2007 Oct; 28 (Suppl. 2): S202-5.
- Bodamer OA**, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2007 Aug; 30 (4): 439-44.
- Gelb MH**, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2006 Apr-Jun; 29 (2-3): 397-404.
- Grabowski GA**. Treatment perspectives for the lysosomal storage diseases. *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2008 Mar; 13 (1): 197-211.
- Hachulla E**, Javier RM. Osteoarticular manifestations of Gaucher disease in adults: pathophysiology and treatment. *Rev. Med. Interne* 2007 Oct; 28 (Suppl. 2): S180-2.
- Levrat V**, Forest I, Fouilhoux A, Guffon N. Gaucher disease in childhood. *Rev. Med. Interne* 2007 Oct; 28 (Suppl. 2): S183-6.
- Martin R**, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, Muenzer J. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 2008 Feb; 121 (2): e377-86.
- Meikle PJ**, Grasby DJ, Dean CJ, Lang DL, Bockmann M, Whittle AM, Fietz MJ, Simonsen H, Fuller M, Brooks DA, Hopwood JJ. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Mol. Genet. Metab*. 2006 Aug; 88 (4): 307-14.
- Michels H**, Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnoses to rheumatic disorders. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2008 Jan; 20 (1): 76-81.
- Parkinson-Lawrence E**, Fuller M, Hopwood JJ, Meikle PJ, Brooks DA. Immunochemistry of lysosomal storage disorders. *Clin. Chem*. 2006 Sep; 52 (9): 1660-8.
- Pastores GM**. Miglustat: substrate reduction therapy for lysosomal storage disorders associated with primary central nervous system involvement. *Recent Patents CNS Drug Discov*. 2006 Jan; 1 (1): 77-82.
- Scriver CR**, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *Lysosomal disorders. The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8 ed. McGraw-Hill. New York, 2001; 3371-3894.
- Settembre C**, Fraldi A, Rubinsztein DC, Ballabio A. Lysosomal storage diseases as disorders of autophagy. *Autophagy* 2008 Jan-Feb; 4 (1): 113-4.
- Suzuki Y**. Chemical chaperone therapy for G(M1)-gangliosidosis. *Cell. Mol. Life Sci*. 2008 Feb; 65 (3): 351-3.
- Wilcken B**. Recent advances in newborn screening. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2007 Apr; 30 (2): 129-33.

# PROCALCITONINA IN NEONATOLOGIA

Annalisa Cuccu, Serena Spada, Marcella Testa, Vassilios Fanos  
*Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, Università degli Studi di Cagliari*

## Introduzione

La scoperta della calcitonina (ormone prodotto dalle cellule parafollicolari della tiroide, regolatore dell'omeostasi del calcio) risale al 1962. Malgrado molti anni siano passati, il processo di biosintesi di tale ormone e le sue reali funzioni sono solo parzialmente noti (1). Moya nel 1975 individuò la preprocalcitonina (141 aa) dal cui clivaggio originano diverse molecole intermedie, tra cui la procalcitonina (PCT), glicoproteina composta da 116 amminoacidi (2, 3).

Il primo ad ipotizzare che la PCT non fosse solo un semplice prodotto intermedio della sintesi della calcitonina fu Assicot, che nel 1993 propose tale molecola come marker d'infezione. Egli studiò 79 bambini dimostrando come i livelli sierici della PCT fossero correlati alla gravità dell'infezione batterica (4). La PCT è solitamente indosabile in condizioni normali, ma la sua concentrazione sale a valori elevati in corso di sepsi batterica, diminuisce rapidamente in seguito a terapia antibiotica adeguata e rimane pressoché invariata in caso d'infezione virale (4-8). Secondo alcuni autori poi i valori di PCT correlano con la gravità dell'infezione e quindi con la prognosi (4, 6, 9, 11-14).

Da allora diversi studi sono stati pubblicati a riguardo, ma esistono ancora molti dubbi circa il metabolismo, il ruolo fisiologico ed il possibile utilizzo della PCT come marker d'infezione.

Scopo del presente contributo è di focalizzare l'interesse dell'impiego della procalcitonina in neonatologia.

## Cenni sulla regolazione della procalcitonina

La PCT dosata nel siero in corso d'infiammazione ha una struttura molecolare identica a quella della PCT scoperta da Moya e prodotta dalle cellule parafollicolari della tiroide. Però tutta la PCT formata nelle cellule C è clivata, trasformata in calcitonina e poi immessa in circolo, così che nel soggetto sano la PCT non è dosabile. Inoltre nel circolo sanguigno non esistono enzimi in grado di trasformare la PCT in calcitonina, perciò se in qualche modo la PCT sfugge al clivaggio intracellulare e viene riversata nel plasma, là vi resta, con un'e-

mivita di 25-30 ore (2).

La regolazione della produzione di PCT "tiroidea" (che darà origine alla calcitonina) e "infiammatoria" (implicata nei processi infettivi) è profondamente diversa.

Le cellule C della tiroide reagiscono a diversi stimoli (elevate concentrazioni di calcio, glucocorticoidi, glucagone, gastrina, ecc.) producendo calcitonina. Vitamina D e somatostatine sopprimono la produzione dell'ormone.

La produzione di PCT durante l'infiammazione sembrerebbe essere legata all'azione dell'endotossina batterica e delle citochine infiammatorie. Dandona et al. dimostrò che in volontari sani la somministrazione di endotossina batterica era seguita da un rapido aumento della PCT (15). Tale effetto si ottiene anche dopo stimolo con TNF (Tumor Necrosis Factor) con conseguente cascata di citochine infiammatorie (IL-1, IL-2, IL-6) (2).

Inizialmente, per spiegare questo dato si ipotizzò che le citochine bloccassero la proteolisi della PCT nelle cellule C (2), riconoscendo comunque nella tiroide il principale sito di sintesi.

Nel 1999 Russwurm et al. studiarono monociti umani coltivati in vitro e stimolati con LPS (lipopolisaccaride batterico), evidenziando come questi fossero in grado di produrre PCT (16).

Un anno dopo Nijsten et al., partendo dalla considerazione che le proteine della fase acuta sono prodotte nel fegato, ipotizzarono la stessa origine per la PCT. Coltivando in vitro cellule epatiche umane stimolate con TNF- $\alpha$  o IL-6, gli autori dimostrano come queste producessero PCT (17).

Nel 2001 fu la volta di Müller et al., che presentarono un modello animale di sepsi (analogo alla sepsi umana), ottenendo un'espressione ubiquitaria dell'mRNA della calcitonina (CT-mRNA). A tale massiva produzione di CT-mRNA seguiva un notevole aumento della concentrazione plasmatica e tissutale di PCT e la benché minima variazione dei valori di calcitonina matura (3).

Quale sia il sito di sintesi della PCT "infiammatoria" non è stato ancora chiarito. Tenuto conto della ubiquitaria espressione del CT-mRNA in corso di sepsi parrebbe che l'intero organismo sia in grado di sintetizzarla. Si potrebbe allora ipotizzare che la PCT sia prodotta dal tessuto infettato. Questo spiegherebbe la correlazione osservata tra rialzo della concentrazione sierica di PCT e gravità dell'infezione. Da valori di PCT pressoché normali riscontra-

ti in infezioni localizzate (quindi interessamento di un numero circoscritto di tessuti) si passa a valori elevatissimi osservati in corso di shock settico.

Ulteriori approfondimenti merita anche lo studio dei meccanismi alla base della sintesi della PCT. Diversi autori hanno ottenuto la produzione di PCT dopo stimolo con TNF o IL-6. Tuttavia un aumento di queste molecole si osserva in corso di qualsiasi infezione, mentre la PCT parrebbe aumentare solo in relazione a infezioni batteriche. In virtù di ciò Maruna et al. ipotizzano l'esistenza di altri fattori coinvolti nella produzione e nel rilascio della PCT (2).

Altro dato ormai accettato è l'esistenza di un picco fisiologico della PCT alle 12-24 ore di vita, con riduzione alle 36-48 ore (18-21). Non si conosce ancora la spiegazione di tale fenomeno. Tenendo conto dell'emivita della PCT (24-30 ore) e della durata del picco fisiologico (48 ore circa), si potrebbe ipotizzare che nelle prime ore di vita si verifichi uno stimolo isolato e transitorio responsabile di tale picco fisiologico.

Alcuni autori indicano come responsabile del fenomeno la colonizzazione batterica di cute e mucose (22) altri sottolineano come il normale processo di nascita e adattamento alla vita extrauterina stimoli la produzione di proteine della fase acuta e quindi anche della PCT (20).

Dal primo articolo di Assicot del 1993 ad oggi la bibliografia sulla PCT si è notevolmente ampliata. Gli studi proposti negli anni differiscono notevolmente tra loro per la popolazione scelta (bambini, neonati a termine, pretermine, puerpere e loro neonati), per la gravità del quadro clinico (semplice colonizzazione batterica, infezione localizzata, sepsi), per il campione analizzato (sangue materno, sangue cordonale, sangue periferico del paziente, liquido amniotico), per il range di normalità scelto. Malgrado tutte queste differenze la maggior parte degli autori sembra concorde nel considerare la PCT un marker utile nella diagnosi e nella gestione di infezioni batteriche.

Nel tentativo di unificare i risultati proposti dagli autori nel corso degli anni, consideriamo alcuni punti salienti.

## Valori di riferimento in neonatologia

Al momento non esistono dei valori di PCT standard, universalmente accettati come dirimenti per diversi gradi di infezione.

Alcuni autori preferiscono considerare dei range di normalità: fino a 0,5 ng/ml (valori normali); tra 0,5 ng/ml e circa 2 ng/ml (moderato aumento); al di sopra di 3 ng/ml (valori alti) e da 30 a 100 ng/ml sino ai 1.000 ng/ml (aumento molto elevato) (23).

Altri propongono dei cut-off, ovviamente maggiore è il cut-off scelto, maggiore risulta essere la spe-

cificità a discapito della sensibilità. Gli sforzi sono quindi volti a individuare un valore che assicuri la migliore combinazione sensibilità/specificità.

Diversi autori considerano normali valori di PCT < 1 ng/ml (9, 10, 24-28); per altri valori inferiori a 0,5 ng/ml in presenza di sintomi clinici, depongono per un'infezione virale (29).

Sono stati proposti poi dei cut-off per le sepsi batteriche: il lavoro di Enguix dimostra che concentrazioni superiori a 6,1 ng/ml nel neonato e 8,1 ng/ml nel bambino hanno un'efficacia diagnostica rispettivamente del 93,8% e 100% (30). Kocabas et al. hanno individuato valori inferiori per il neonato, dimostrando che un cut off > 0,34 ng/ml ha una sensibilità del 100%, una specificità del 96,5% e un'efficacia diagnostica del 98,3% (31).

In effetti nel dare dei valori di riferimento per il neonato bisogna tener conto del picco fisiologico che si osserva nelle prime ore di vita. Un lavoro particolarmente accurato pare essere quello di Pugin et al. che nel dare delle linee guida circa l'utilizzo della PCT, propongono i valori riportati in tabella 1 (32).

Tabella 1  
ANDAMENTO DELLA PCT NELLE PRIME 48 ORE DI VITA

Ore di vita	PCT ng/ml
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

Non tutti gli autori sono concordi nel considerare normali concentrazioni così elevate, anche se si tratta di neonati nelle prime ore di vita. Uno studio del 2007 propone come screening per la sepsi neonatale un cut-off di PCT < 2 ng/ml nelle prime 6-12 ore di vita nei neonati con fattori di rischio pre e perinatali per infezione, con tale cut-off hanno ottenuto una sensibilità del 100% (33). Ancora Sachse, pur accettando per il neonato valori superiori alla norma, sottolinea che concentrazioni di PCT superiori a 20 ng/ml sono comunque da considerarsi patologiche (19).

## Indicazioni per l'utilizzo

In molti studi si è paragonata la sensibilità e la specificità della PCT a quella dei più comuni markers di infezione, come la proteina C reattiva (PCR), la conta leucocitaria, il rapporto tra neutrofili immaturi e totali, ottenendo risultati contrastanti (11, 34-40). Sebbene anche gli autori più entusiasti non ne consigli-

no l'uso esclusivo (38, 41, 42), la maggior parte di essi concorda nell'affermare che la PCT sia un parametro interessante, in grado di fornire informazioni utili, complementari a quelle ottenute da altri markers.

In particolare la PCT sembra essere fortemente indicata:

- nel differenziare precocemente le infezioni batteriche da quelle virali (10, 43);
- nella valutazione prognostica (7);
- nel controllo dell'efficacia terapeutica e del decorso clinico (1, 7, 24, 31).

La quasi totalità degli studi si basa su concentrazioni di PCT valutate nel siero dei pazienti. Alcuni autori però ne hanno proposto il dosaggio in campioni diversi, nella speranza di ottenere dati più precoci, non falsati dal picco fisiologico che si osserva nel neonato.

Le proposte riguardano il dosaggio della PCT nel sangue materno e/o nel sangue cordonale (14, 21, 26, 44, 45) e nel liquido amniotico (13). Anche per questo aspetto i dati sono discordanti.

L'unico studio che ha valutato la PCT nell'amnios dimostra la mancanza di correlazione tra la sua concentrazione e lo sviluppo di infezioni neonatali (13).

E' stata valutata la sensibilità e la specificità della PCT dosata nel sangue delle puerpere in caso di infezioni neonatali intrauterine ed intrapartum. A riguardo citiamo i lavori di Kordek. L'autore propone un primo di studio nel 2002 (44) che arruola puerpere con sintomi di infezione intrauterina, individuando una correlazione tra i valori della PCT materna e lo sviluppo di complicanze infettive nel neo-

nato. Nel 2006 (14) pubblica un secondo lavoro basato su puerpere che presentano corioamnionite, rottura prematura delle membrane, parto prematuro. Conclude lo studio affermando che i valori di PCT materna non sono utili nella diagnosi precoce di infezioni neonatali. I lavori dell'autore ricalcano i risultati riportati in letteratura anche da altri studi: circa l'utilità della PCT dosata nel sangue materno i dati sono notevolmente discordanti.

La valutazione nel sangue cordonale sembra più promettente: la maggior parte degli autori riconosce un aumento significativo dei valori di PCT nel sangue cordonale di neonati che successivamente svilupperanno un'infezione (14, 44-46).

## I neonati pretermine

Una considerazione a parte riguarda i neonati pretermaturi. Gli studi circa questa particolare classe di neonati sono ancora pochi, nella tabella 2 sono riassunti i principali. Tali studi sono difficilmente paragonabili tra loro per le differenti caratteristiche: spaziano da casi di sepsi late-onset a casi di sepsi verticale e nosocomiale, alcuni paragonano la PCT alla PCR, altri al rapporto neutrofili immaturi/totali; inoltre le popolazioni considerate si diversificano per peso ed età gestazionale. Pur considerando tali differenze, la maggior parte degli autori ritiene la PCT un marker utile nella diagnosi di sepsi e per alcuni è più sensibile della PCR, specialmente nei VLBW.

Tabella 2

### CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI STUDI PUBBLICATI SULL'UTILITA' DELLA PCT NEI NEONATI PRETERMINE

Autori	N° di neonati	Risultati ottenuti
Janota et al. (45) 2000	37	Nessuna differenza significativa tra PCT e PCR nella diagnosi di sepsi in neonati LBW
Janota et al. (12) 2001	37	PCT più sensibile della PCR nella diagnosi di sepsi verticale nei neonati VLBW
Lopez Sastre et al. (42) 2006	100	PCT utile nella diagnosi di sepsi nosocomiale, ma non può essere utilizzata da sola
Turner et al. (46) 2006	100	Nessuna differenza significativa tra PCT e PCR nella diagnosi di sepsi neonatale
Vazzalwar et al. (27) 2007	67	PCT più sensibile della PCR nella diagnosi di sepsi late-onset nei VLBW
Fendler et al. (44) 2007	73	PCT più sensibile rispetto alla PCR e al rapporto neutrofili immaturi/totali nella diagnosi precoce di sepsi nosocomiale

## Conclusioni

La PCT pare essere un marker di infezione interessante, in grado di fornire preziose informazioni non ottenibili con l'esecuzione di altri esami (47). La migliore comprensione dei meccanismi fisiolo-

gici che ne regolano la produzione e di eventuali fattori in grado di influire sui suoi livelli ematici potrebbe chiarire i dati discordanti riscontrati in letteratura. Ulteriori studi sono necessari per definire con maggiore accuratezza i range di normalità e le reali indicazioni all'utilizzo di questo marker.

## Bibliografia

1. Müller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med. Wkly.* 2001; 131: 595-602.
2. Maruna P, Nedělníková K, Gürlich R. Physiology and Genetics of Procalcitonin *Physiol. Res.* 2000; 49 (Suppl. 1): S57-S61.
3. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86 (1): 396-404.
4. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-18.
5. Czyżewska M, Lachowska M, Gajewska E. Evaluation of diagnostic value of procalcitonin (PCT) as a marker of congenital infection in newborns. *Przegl. Lek.* 2002; 59 (Suppl. 1): 46-9.
6. Athan F, Akagündüz B, Genel F, Bak M, Can D. Procalcitonin: a marker of neonatal sepsis. *J. Trop. Pediatr.* 2002 Feb; 48 (1): 10-4.
7. Hatherill M, Sykes K, McIntyre AG, Murdoch IA. Procalcitonin may help differentiate disseminated herpes simplex viral infection from bacterial sepsis in neonates. *Eur. J. Pediatr.* 2000 Mar; 159 (3): 168.
8. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J. Pediatr.* 1996 Apr; 128 (4): 570-3.
9. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur. J. Med. Res.* 1996; 1: 331-3.
10. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 498-504.
11. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch. Dis. Child.* 1999; 81: 417-421.
12. Janota J, Stránák Z, Bělohávková S, Mudra K, Simák J. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001 Nov; 31 (11): 978-83.
13. Plonka T, Bilar M, Sipak-Szmigiel O, Ronin-Walknowska E. Concentration of procalcitonin in maternal blood, amniotic fluid and in umbilical cord blood as an indicator of neonatal infection. *Med. Wieku. Rozwoj.* 2006 Oct-Dec; 10 (4): 1043-53.
14. Kordek A, Torbé A, Czajka R. Maternal venous procalcitonin levels do not correlate with umbilical cord blood and venous blood concentrations in the neonate. *J. Perinat. Med.* 2006; 34 (6): 462-5.
15. Dandona P, Nix D, Wilson MF et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 1605-8.
16. Russwurm S, Wiederhold M, Stonans I, Oberhoffer M, Reinhart K. Procalcitonin is released by human monocytes. *Critical Care* 1999; 3 (Suppl. 1): P089.
17. Nijsten MWN, Olinga P, Hauw The T, de Vries EGE, Schraffordt Koops H, Groothuis GMM et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 458-61.
18. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin. Chem.* 1998; 44: 1343-4.
19. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Usefulness of procalcitonin in neonates at risk for infection [Letter]. *Clin. Chem.* 1999; 45: 441.
20. Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R, Hansson LO. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr.* 2000 Sep; 89 (9): 1082-6.
21. Assumma M, Signore F, Pacifico L, Rossi N, Osborn JF, Chiesa C. Serum Procalcitonin Concentrations in Term Delivering Mothers and Their Healthy Offspring: A Longitudinal Study. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 1583-1587.
22. Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Diéguez Junquerab MA, Deschamps Mosquerab EM, Crespo Hernández M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de transmisión vertical. *An. Pediatr. (Barc)* 2006; 64 (4): 341-8.
23. Meisner M. Procalcitonina, un nuovo innovativo parametro di infezione. *Caleidoscopio italiano* 1997; ISSN 0394 3291.
24. Chiesa C, Pacifico L, Rossi N, Panero A, Matrunola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive care medicine. Supplement (Intensive care med., Suppl.)* ISSN 0935-1701.
25. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999 Aug; 18 (8): 666-71.
26. Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubesac V, Winer N, Roze JC, Gras-LeGuen C. Umbilical cord blood procalcitonin and C-reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2006; 91: 65-66.
27. Vazzalwar R, Pina-Rodríguez E, Puppala BL, Angst DB, Schweig L. Procalcitonin as a screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *J. Perin.* 2005 Jun; 25 (6): 397-402.
28. Chawes BL, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Tvede M. Procalcitonin for early diagnosis of bacteraemia in children with cancer. *Ugeskr Laeger.* 2007 Jan 8; 169 (2): 138-42.
29. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez J, Leibon P, Bohuon C. Measurement of Procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 1997; (24): 1240-42.
30. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 2001 Jan; 27 (1): 211-5.
31. Kocabas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, Seydaoglu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of the neonatal sepsis. *Turk J. Pediatr.* 2007 Jan-Mar; 49 (1): 7-20.
32. Pugin J, Meisner M, Leon A, Gendrel D, Fernandez Lopez A. Monografia Guida all'uso clinico della PCT. 2004.
33. Pastor Peidró JA, Gonzalez de Dios J, Uran Moreno MM, Garcia Aviles B, de la Morena Campillo A, Moya Benavent M. Usefulness of procalcitonin as an early diagnostic test of neonatal sepsis in newborns with risk factors for infection. *An. Pediatr.* 2007; 67 (6): 530-5.
34. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-a for differentiation of bacterial vs viral infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18: 875-81.
35. Laskowska-Klita T, Czerwifiska B. Concentration of C-reactive protein, procalcitonin and alpha-1-antitrypsin in blood of neonates and infants with signs of inflammation. *Med. Wieku. Rozwoj.* 2002 Jan-Mar; 6 (1): 5-11.
36. Janković B, Veljković D, Pasić S, Rakonjac Z, Jevtić D, Martić J. C-reactive protein and cytokines in the diagnosis of neonatal sepsis. *Med. Pregl.* 2006 Nov-Dec; 59 (11-12): 545-9.
37. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Int. Care Med.* 2007 Jun; 33 (6): 1108-9.
38. Zuppa AA, Calabrese V, D'Andrea V, Fracchiolla A, Scorrano A, Orchi C, Romagnoli C. Evaluation of C-reactive protein and others immunologic markers in the diagnosis of neonatal sepsis. *Minerva Pediatr.* 2007 Jun; 59 (3): 267-74.
39. Janas M, Laine S, Miettinen A, Ashorn P. Comparison of procalcitonin with CRP and differential white blood cell count for diagnosis of culture-proven neonatal sepsis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2002; 34 (8): 620-2.
40. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology* 2008 Apr; 40 (2): 141-8.

41. Ballot DE, Perovic O, Galpin J, Cooper PA. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. S. Afr. Med. J. 2004 Oct; 94 (10): 851-4.

42. B López Sastre J, Pérez Solís D, Roqués Serradilla V, Fernández Colomer B, D Coto Cotallo G, Krauel Vidal X, Narbona López E, García del Río M, Sánchez Luna M, Belaustegui Cueto A, Moro Serrano M, Urbón Artero A, Álvaro Iglesias E, Cotero Lavín Á, Martínez Vilalta E, Jiménez Cobos B and "Grupo de Hospitales Castrillo". Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. BMC Pediatr. 2006 May 18; 6: 16.

43. Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. Clin. Infect. Dis. 1997 Jun; 24 (6): 1240-2.

44. Fendler WM, Piotrowski AJ. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocomial sepsis in preterm neonates. J. Paed. Child Health 2007 Oct 10.

45. Janota J, Stranák Z, Belohlavková S. Interleukin-6, procalcitonin, C-reactive protein and the immature to total neutrophil ratio (I/T) in the diagnosis of early-onset sepsis in low weight neonates. Ceska Gynekol. 2000 Dec; 65 (Suppl. 1): 29-33.

46. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Schimmel MS. The role of procalcitonin as a predictor of nosocomial sepsis in preterm infants. Acta Paediatr. 2006 Dec; 95 (12): 1571-6.

47. Mussap M, Degrandi R, Cataldi L, Fanos V, Plebani M. Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. J. Chemother. 2007 Oct; 19 (Suppl. 2): 35-8.

## LE CAMPAGNE SOCIO-SANITARIE IN COLLABORAZIONE CON LA SIPO

### MANGIAR BENE...CONVIENE

Il concetto di nutrizione si è evoluto grazie alla ricerca che ha compiuto grandi progressi nella definizione dei fabbisogni e dell'importanza di una dieta equilibrata sullo stato di salute immediato e futuro, sia perché l'educazione alimentare è ormai diventata parte integrante del modello che è compito dei genitori trasmettere ai figli. Oggi d'altra parte, si assiste alle implicazioni della cosiddetta "malnutrizione per eccesso", caratterizzata da deficit dei macronutrienti che gravano sul già precario assetto metabolico dei bambini obesi. Parallelamente sono in costante aumento i disturbi del comportamento alimentare: si rendono pertanto necessari interventi mirati a sensibilizzare le famiglie ad evitare atteggiamenti equivoci che comportano un forte e ingiustificato investimento emotivo sul cibo e, al tempo stesso, antepongono alla necessaria varietà il soddisfacimento del gusto.

**Con queste premesse e questi obiettivi la SIPO aderisce e attiva, all'interno della Campagna di educazione nutrizionale "Mangiar bene...conviene", un proprio strumento educativo.**

Una Guida dal linguaggio semplice che riassume i vantaggi e i presupposti di una dieta corretta e completa per prevenire gli errori che possono portare ad una perdita del controllo, da parte dei genitori, sul comportamento a tavola dei figli, con particolare riguardo ai segnali precoci, indicatori di disturbi comportamentali.



### CONOSCERE PER CRESCERE

#### La rivista dei medici italiani per la famiglia e la scuola

E' stata fortemente voluta dalle Società scientifiche, nel rispetto di obiettivi comuni, seppure diversificati per ruoli e competenze. E' lo strumento di comunicazione trasversale a tutte le Campagne socio-sanitarie.



**"Conoscere per Crescere" non è solo una Rivista, meglio definirla una strategia di intervento finalizzata a:**

- Salvaguardare il benessere della famiglia attraverso l'attività del medico, in prima linea nel ruolo di educatore alla salute.
- Alzare il livello di attenzione sui nuovi bisogni di salute nelle diverse epoche della vita.
- Promuovere piattaforme di dialogo fra i medici di diverse specialità, a favore dei cittadini.



La SIPO ha aderito operativamente all'iniziativa editoriale ed avrà a propria disposizione uno spazio fisso in ogni numero.

La diffusione alle famiglie avverrà anche attraverso le Divisioni Pediatriche e gli Ambulatori di Pediatria dei più importanti Ospedali italiani.

La Rivista sarà diffusa nel 2009 in nr. 600.000 copie attraverso i Pediatri, i Ginecologi e i Medici di famiglia.

La Società Italiana di Pediatria Ospedaliera ne raccomanda la diffusione nei reparti di Pediatria degli Ospedali italiani.

# LA DESENSIBILIZZAZIONE ORALE PER ALIMENTI REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Mauro Calvani, Caterina Lambiase\*

Azienda Ospedaliera S. Camillo - Forlanini, Divisione di Pediatria e Ematologia Pediatrica, Roma  
\*Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma, Dipartimento di Pediatria

La terapia delle allergie alimentari si basa nell'evitare l'ingestione degli alimenti responsabili della sintomatologia, ovvero nella dieta. D'altra parte la storia naturale delle allergie alimentari dimostra che il tempo tende a risolvere tali condizioni, spontaneamente, seppure con una certa differenza tra alimenti come il latte o l'uovo, in cui il processo della guarigione (tolleranza) si verificava più velocemente che per altri (ad es. le arachidi o i pesci). Tuttavia studi più recenti hanno dimostrato che la storia naturale non è poi così rosea nemmeno per alimenti più comuni e ritenuti facilmente tollerabili. Saarinen in uno studio prospettico di popolazione che arruolava 6.205 neonati, ha evidenziato come nei 118 bambini in cui fu correttamente diagnosticata l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), il follow-up dimostrava che all'età di 8,6 anni ancora il 15% dei bambini con APLV IgE mediata non tollerava il latte (1). E in uno studio più recente, eseguito retrospettivamente da Skripak su una popolazione certamente più selezionata di 807 bambini affetti da APLV, la guarigione si verificava molto più tardivamente: a 8 anni solo il 42% tollerava il latte e a 16 anni solo il 79% (2). Pertanto la storia naturale delle allergie alimentari, anche di quelle ritenute più facilmente superabili, non sempre ha una prognosi positiva: in diversi bambini l'allergia alimentare dura molti anni e continuare un regime dietetico per un lungo periodo è indubbiamente pesante sia da un punto di vista psicologico che nutrizionale, oltre che nella pratica difficile, se non impossibile da seguire. Infatti, numerose segnalazioni hanno confermato che la gran parte degli allergici negli anni va incontro ad occasionali ed involontarie assunzioni dell'alimento allergizzante, con conseguenti reazioni allergiche inaspettate e talora gravi. D'altra parte gli alimenti più comunemente responsabili di allergie alimentari, quali il latte o l'uovo, si riscontrano frequentemente in piccole quantità in alimenti del commercio, e non sempre sono dichiarate.

Inoltre, più di recente, il dogma che la dieta rigorosa sia l'unico modo possibile per favorire lo sviluppo della tolleranza, è stato messo in dubbio da alcuni studi (3) e da alcune osservazioni come ad esempio il riscontro di una più frequente recidiva

della allergia alle arachidi nei soggetti che ne interrompevano l'assunzione dopo aver recuperato la tolleranza, rispetto a quelli che continuavano ad assumerle più regolarmente (4). Come a suggerire quindi che non la dieta, bensì la continua somministrazione di un alimento possa favorire lo sviluppo o il mantenimento della tolleranza.

Di qui un ritorno di interesse verso la pratica della terapia desensibilizzante orale (DO). Quella sottocutanea infatti è stata già tentata diversi anni fa ma poi accantonata in seguito ai risultati degli studi prima di Oppenheimer (5) e successivamente di Nelson (6), che dimostrarono come tale terapia, seppure relativamente efficace, è gravata dalla insorgenza di effetti collaterali assai frequenti e pesanti. Il trattamento infatti si dimostrava in grado di ridurre significativamente la sensibilità alle arachidi, valutata sia mediante la titolazione che con gli SPT, in 5 su 6 dei trattati contro nessuno dei controlli, ma nella metà dei soggetti trattati non era possibile continuare a somministrare la terapia per il ripetersi di reazioni allergiche sistemiche. In tutti i trattati si rese necessaria la somministrazione di adrenalina nella fase di induzione, e in cinque su sei anche nella fase di mantenimento: in media ogni trattato ricevette 7,7 somministrazioni di adrenalina, e uno addirittura 39!

La terapia desensibilizzante orale (DO) invece, proposta e praticata già circa 20 anni fa (7), ha dalla sua parte un'apparente minore frequenza di effetti collaterali, ed è quindi stata oggetto di rinnovato interesse.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati un crescente numero di studi clinici, di sempre maggiore spessore e validità, tendenti a confermarne una certa efficacia. Abbiamo ricercato su PubMed la letteratura disponibile sull'argomento digitando "oral desensitization and food allergy" e "immunotherapy and food allergy": altri articoli sono stati individuati attraverso le bibliografie degli articoli rilevanti. In questo modo, eliminando i case report, abbiamo potuto individuare 15 articoli rilevanti. Si tratta per la gran parte di studi in aperto, ma sono oggi disponibili anche 6 trial randomizzati e controllati (RCT), con un buon livello di evidenza (Tab. 1).

Tabella 1  
TRIAL RCT SULLA DESENSIBILIZZAZIONE ORALE

Autore	Tipo di studio	Tipo di alimento	Livello Evidenza
Enrique, JACI, 2005	RCT	Nocciola	1b-
Morisset, 2007	RCT	Latte/uovo	1b-
Staden, 2007	RCT	Latte/uovo	1b-
Longo, 2008	RCT	Latte	1b-
Skripak, 2008	RCT-DB	latte	1b-
Fernandez Rivas, 2009	RCT	Pesca (Pru p-3)	1b-

## I trial controllati e randomizzati (RCT)

Il primo RCT è stato condotto da **Enrique** (8), il quale ha arruolato 23 adulti allergici alla nocciola. Dopo la randomizzazione, veniva somministrato in doppio cieco per via sublinguale una soluzione contenente l'antigene maggiore della nocciola o un placebo indistinguibile. Il protocollo, che richiedeva un ricovero, iniziava con 1 gtt, che doveva essere trattenuta in bocca almeno 3 minuti e poi sputata, e aumentava ogni 15 minuti fino a 10 gtt al giorno contenenti concentrazioni crescenti di estratto standardizzato di nocciola. La dose massima si raggiungeva dopo 4 giorni, raggiunta la quale la terapia veniva continuata a domicilio con 5 gtt al dì, con controlli ogni 3 settimane per 3 mesi. Quindi veniva effettuato un nuovo test di scatenamento e un controllo delle IgE specifiche. L'obiettivo era di valutare l'efficacia nel raggiungere la tolleranza verso la nocciola o eventuali modifiche nella dose massima tollerata, eseguendo un DBPCFC prima e 8-12 settimane dopo il trattamento. Sei dei ventinove soggetti inizialmente arruolati rifiutarono di partecipare allo studio. Dei rimanenti 23, 12 furono randomizzati al trattamento attivo e 11 al placebo. Un paziente tra i trattati abbandonò subito lo studio. Alla fine del trattamento 5/11 (45,4%) dei pazienti trattati (2 con anafilassi e 3 con sindrome allergica orale) vs 1/11 (9%) dei controlli riuscirono a tollerare una quantità di 20 gr di nocciola. La quantità media di nocciola tollerata aumentò da 2,3 gr a 11,3 gr nel gruppo dei trattati e da 3,5 a 4,1 gr nel gruppo placebo. Il trattamento non portò ad alcuna variazione significativa delle IgE specifiche. Nei trattati era possibile dimostrare un aumento delle IgG4 e della IL-10. Nel corso del trattamento si manifestarono tre reazioni sistemiche (nello 0,2% di 1.466 dosi): una orticaria del viso nel gruppo placebo e due manifestazioni di orticaria in un bambino del gruppo trattato. Reazioni locali, come prurito orale, erano presenti in 109/1.466 (7,4%) dosi.

Un altro RCT è stato eseguito da **Morisset**, in una popolazione di 60 bambini con Allergia alle

Proteine del Latte Vaccino (APLV) (età media 2,2 anni) e 90 bambini con allergia all'uovo (età media 3,5 anni) (9). In questi la diagnosi di allergia alimentare veniva posta sulla base della sensibilizzazione (SPT o IgE Specifiche) e confermata da un test di scatenamento positivo a dosi < 60 ml di latte o a 965 mg di bianco di uovo crudo. Dopo 6 mesi di desensibilizzazione furono sottoposti di nuovo ai test e a challenge per valutare la tolleranza. Il protocollo prevedeva una lenta somministrazione di latte partendo da 1 ml al giorno il primo giorno, aumentando fino a 20 ml a 1 settimana e poi a 50 ml la seconda settimana, a 100 ml la terza, a 250 ml alla sesta. Simile velocità di incremento con tuorlo di uovo cotto. Per quanto riguarda il latte, nel gruppo sottoposto a DO l'11,1% (3/27) dovettero interrompere a causa di reazioni cliniche, mentre i rimanenti 24/27 (89,9%) tollerarono fino a 200 ml. Nel gruppo di controllo, dopo 6 mesi il 40% (12/30) dei bambini risultarono ancora allergici ( $P < 0,05$ ) e in 7/12 la dose di reazione al challenge era inferiore e vi erano sintomi più gravi.

Dopo 6 mesi, la media del pomfo era inferiore nei trattati rispetto ai controlli. 3/30 (10%) bambini sono stati persi al follow-up.

Per quanto riguarda l'uovo, nel gruppo sottoposto a DO il 30,6% (15/49) ha dovuto interrompere a causa di reazioni cliniche, mentre i rimanenti 34/49 (69,4%) tolleravano fino a 4 gr di tuorlo e 4 gr di chiara di uovo a giorni alterni. Nel gruppo di controllo, dopo 6 mesi il 48,6% (17/35) dei bambini risultarono ancora allergici ( $P = 0,1$ ) e in 9/17 la dose di reazione al challenge era inferiore e vi erano sintomi più gravi. Dopo 6 mesi, la media del pomfo era inferiore nei trattati (4,6 mm) rispetto ai controlli (7,2 mm). 6/90 (6,6%) bambini sono stati persi al follow-up.

Il terzo trial RTC è stato condotto da **Staden** (10). L'autore ha arruolato 45 bambini con allergia al latte e all'uovo (età media 2,5 anni). La diagnosi di allergia alimentare è stata posta sulla base della sensibilizzazione (SPT o IgE Specifiche) e l'allergia confermata da un test di scatenamento in doppio cieco contro placebo (DBPCFC). I bambini sono sta-

ti randomizzati alla DO (25, di cui 14 allergici al latte e 11 all'uovo) o al placebo (20, 10 allergici al latte e 10 all'uovo) e dopo 18-24 mesi sono stati rivalutati con DBPCFC. I bambini sottoposti a DO sono stati rivalutati dopo un periodo di dieta di eliminazione secondaria di 2 mesi per valutare la persistenza della tolleranza. La DO veniva effettuata a domicilio con latte o uovo liofilizzato, iniziando con dosi di 0,02 mg di latte e 0,006 mg di uovo fino alla quantità di 8.250 mg di proteine del latte (250 ml) o di 2.800 mg di proteine dell'uovo (1/2 uovo).

I risultati hanno dimostrato che alla fine dello studio, dopo mediamente 21 mesi, complessivamente 16/25 (64%) tolleravano il latte: di questi 9 (36%) tolleravano una dieta libera, 4 (16%) tolleravano solo dosi ridotte di latte e 3 (12%) avevano di nuovo reazioni dopo la dieta di eliminazione secondaria, mentre 9 (36%) erano ancora allergici. Nel gruppo di controllo la tolleranza si era sviluppata in 7/20. Tutti i bambini trattati con DO manifestarono qualche effetto collaterale durante lo studio. In 21 bambini sintomi lievi, in 4 i sintomi furono più intensi e richiesero la somministrazione di steroidi e antistaminici. L'intensità delle IgE specifiche si ridusse significativamente nei trattati che raggiunsero la tolleranza.

Molto importante è anche lo studio di **Longo**. In questo RCT venivano selezionati 97 bambini di età compresa tra i 5 e i 17 anni con APLV e storia di grave reazione allergica, livelli di IgE specifiche > 85 KU/l. La diagnosi di APLV veniva posta mediante DBPCFC all'inizio e alla fine dello studio. Venivano eseguiti inoltre SPT e la ricerca delle IgE specifiche all'arruolamento e dopo 6 e 12 mesi. Dopo l'arruolamento 60 bambini erano randomizzati alla DO (30) e al placebo (30). Il trattamento iniziava con una fase in regime di ricovero per 10 giorni, nella quale venivano somministrate dosi molto diluite e progressivamente crescenti di latte vaccino, fino a raggiungere la somministrazione di 20 ml di latte. A quel punto continuavano a domicilio, aumentando di 1 ml a giorni alterni fino a raggiungere la dose di 150 ml. Alla fine della fase ospedaliera 9/30 raggiunsero la dose di 20 ml, mentre i rimanenti furono stabilizzati a dosi inferiori a causa di frequenti reazioni allergiche che costrinsero alla modifica o alla interruzione del protocollo. Dopo 1 anno 11/30 (36%) bambini raggiunsero la tolleranza per 150 ml e una dieta libera, 16/30 (54%) tollerarono dosi inferiori, comprese tra 5 e 150 ml, e 3/30 (10%) dovettero interrompere la DO. Tutti i controlli non tollerarono il latte in un DBPCFC eseguito dopo 12 mesi. Praticamente tutti i bambini manifestarono reazioni durante la DO. Durante la fase ospedaliera 4 (13,3%) necessitarono della somministrazione di adrenalina IM e 18 per aerosol. Durante la fase domiciliare 4 volte. Il 20% dei controlli manifestò reazioni allergiche durante lo studio, tutte lievi.

**Skipak** ha arruolato 20 bambini (età media 10 anni), esclusi quelli con storia di anafilassi o asma severa persistente o che avesse richiesto intubazione. La diagnosi di APLV è stata posta mediante DBPCFC all'inizio e alla fine dello studio. Venivano eseguiti inoltre SPT e la ricerca delle IgE specifiche, la titolazione dell'end point. Dopo l'arruolamento due terzi (13) venivano randomizzati alla DO e un terzo (7) al placebo. Il trattamento iniziava con la dose di 0,4 mg di proteine del latte con aumento giornaliero al raddoppio fino a 50 mg (1,5 ml) e successivamente con aumenti ogni 1-2 settimane fino a raggiungere la dose di 500 mg (circa 15 ml). A quel punto continuavano quella dose (15 ml) per altre 13 settimane. Alla fine, dopo 23 settimane veniva di nuovo eseguito un DBPCFC. Coloro che, trattati, tolleravano meno di 2.540 mg (circa 70 ml), venivano posti di nuovo a dieta. Per compiere lo studio in doppio cieco, le dosi già preparate erano fornite dai ricercatori. I risultati dello studio hanno dimostrato che la dose mediana massima tollerata prima della DO era 40 mg (1,2 ml) in entrambi i gruppi e aumentava significativamente fino a 5.100 mg (150 ml) nel gruppo DO. Nel gruppo Placebo reagirono ancora a 40 mg (1,2 ml). Nei trattati 4/13 (30,7%) consumavano alla fine dello studio la dose finale di 8.140 mg (245 ml), due con reazione lieve e 2 senza alcuna reazione. 6/13 (46,1) tolleravano dosi superiori a 70 ml ma inferiori a 150 ml. 3/13 (23%) non tolleravano dosi di 70 ml. Per quanto riguarda il laboratorio non vi era significativa modificazione nei valori delle IgE specifiche sia nei trattati che nei controlli. Circa la sicurezza, la frequenza mediana di reazioni era del 35% nei trattati e dell'1% nel placebo. Di questa la gran parte erano reazioni locali, ma l'8% ebbe sintomi delle basse vie e 4 bambini furono trattati con adrenalina.

**Fernandez Rivas** (11), in un RCT in corso di pubblicazione ha arruolato pazienti di 18-65 anni allergici alla pesca con reazione immediata e positività degli SPT o delle IgE specifiche. La diagnosi veniva posta con DBPCFC ritenuto positivo al primo segno obiettivo o dopo 3 dosi consecutive in cui manifestava una evidente sindrome allergica orale (SOA). Di 74 pazienti screenati, 56 vennero arruolati al gruppo di DO (37) o di controllo (19). Il trattamento veniva somministrato inizialmente in ospedale per via sublinguale/deglutita per mezzo di una fiala che conteneva 0,2-2, 10, 50 mcg/ml di Pru P3 o placebo, e successivamente a domicilio con dosi di 10 mcg/ml, inizialmente per 5 giorni a settimana nella prima settimana, poi per tre giorni a settimana per 6 mesi. Dopo 6 mesi veniva ripetuto il DBPCFC e le prove allergometriche. I risultati hanno mostrato che 49 pazienti hanno completato il trial, 33/39 nel gruppo DO e 16/19 nel gruppo placebo. Un soggetto non è riuscito a mantenere la dose di 10 mcg, e

ha effettuato un mantenimento con la dose di 2 mcg. Nel gruppo Placebo non si osservò alcuna differenza nella dose in grado di dare reazioni locali o sistemiche. Nel soggetti sottoposti a DO invece la dose in grado di determinare risposte locali o sistemiche aumentò significativamente, rispettivamente di 9 e di 3 volte. Anche la reattività cutanea si ridusse: la concentrazione necessaria per dare lo stesso pomfo era 1,83 volte superiore. Le IgE specifiche invece aumentarono sia nel gruppo attivo che nel placebo. Circa la sicurezza, in 1.356 su 1.480 dosi somministrate si verificarono reazioni. In 16 casi si manifestarono reazioni sistemiche, nessuna grave.

## Gli altri studi

Oltre ai trial RCT sono stati pubblicati diversi altri studi su casistiche sia pediatriche che di adulti (Tab. 2). Sono studi che hanno indagato casistiche di bambini (12-15) ma anche adulti (16, 17), desensibilizzando per via orale o sublinguale prevalentemente per il latte e/o l'uovo. I protocolli differivano per la modalità di somministrazione dell'alimento (lenta, rush, rush seguita da lenta) oltre che per la dose di alimento da raggiungere (massimale o non massimale). La gran parte degli studi ha riportato la efficacia della DO, con percentuali variabili, ma non lontane da quelle ottenute dai trial RCT.

Tabella 2  
STUDI IN APERTO SULLA DESENSIBILIZZAZIONE

Autore	Casistica	Alimento	Protocollo	Insuccessi
Wutrich, 1996	16 donne (adulte)	Latte	Lento	25%
Patriarca, 2003	59 pazienti (età 3-55 anni, 32 < 16 anni)	Latte (29), Uovo (15) Albumina (3) Pesce (11) Arancio (2) Mela, Pesca, Mais, Piselli, Arachidi (1)	Lento	16,7%
Bauer, 2004	9 bambini con APLV, di età compresa tra i 3 e i 13 anni	Latte	Rush	11,1%
Longo, 2004	30 bambini (età media 6,8 anni)	Latte	Rush/lento	10%
Meglio, 2004	21 bambini (età mediana 6 anni)	Latte	Lento	14,2%
De Boissieu, 2006	8 bambini (età > 6 anni)	Latte (in bocca per 2 minuti)	Lento e submassimale	50%
Buchanan, 2007	7 bambini (età 14-84 mesi)	Latte	Rush/lento	43%
Zapatero, 2008	18 bambini con APLV	Latte	Lento	11,4%
Staden, 2008	9 bambini di età compresa tra i 3 e i 14 anni	Latte	Rush	33,3%

## Gli studi di follow-up

Esiste invece un solo studio che ha eseguito con un follow-up i bambini sottoposti a DO. Meglio (18) ha arruolato 21 bambini (età 5-10 anni) con APLV diagnosticata con DBPCFC. Il protocollo seguito prevedeva un lento incremento della somministrazione, iniziando con una goccia di latte diluito 1:25 inizialmente in ospedale poi a casa per una media di 200 giorni. Prima e dopo la DO vennero eseguiti i Prick test, il RAST e la ricerca dell'end point per il latte. I Risultati mostrarono che 15/21 (71,4%) tollerarono fino a 200 ml di latte.

Di questi 8/21 (38%) senza alcun disturbo, 7/15 (33,3%) con reazioni controllate da antistaminici. 3/21 (14,2%) tollerarono solo dosi inferiori (40-80 ml/die) (follow-up 2 mesi dopo la sospensione degli antistaminici). 3/21 (14,2%) non raggiunsero alcuna tolleranza. In uno studio successivo, viene riportato il follow-up dopo circa 5 anni di 20/21 dei bambini precedentemente arruolati (19). La percentuale dei bambini che risultavano ancora tolleranti al latte passava dall'85% al 70%. Ovvero alcuni bambini avevano, per il ripresentarsi della sintomatologia, nuovamente sospeso il latte dalla loro alimentazione.

## Discussione

Esiste oggi una discreta letteratura sulla DO, ma come illustrato sopra gli studi sono molto diversi per la popolazione studiata, per il tipo di alimento, per il protocollo impiegato (rush, lento, rush seguito da una fase lenta), per la via di somministrazione (orale, o sublinguale o sublinguale/sputata), per le dosi di alimento che veniva somministrato, ecc. Tutto questo rende difficile trarre conclusioni precise.

Per chiarire quale sia la modalità più efficace e sicura (orale o sublinguale) con cui eseguire la DO, la Commissione per le Allergie alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica della Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica (SIAIP) ha da poco (settembre 2008) iniziato un studio prospettico e randomizzato in tre gruppi:

- nel primo si somministrano dosi lentamente crescenti di latte vaccino per os, fino a raggiungere la dose di 150 ml. Questo gruppo continua ad assumere il latte vaccino per cinque mesi, quindi riprende la dieta per un mese e poi ripete test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo;
- nel secondo si somministrano dosi lentamente crescenti di latte vaccino, trattenuto in bocca per due minuti e poi sputato, partendo da 0,1 ml (2 gocce) ed aumentando progressivamente la dose di 0,1 ml ogni 2 settimane, fino alla dose di 1 ml. Questo secondo gruppo continua, ogni mattina, per altri cinque mesi, a trat-

tenere in bocca per 2 minuti 1 ml di latte vaccino per poi sputarlo, quindi sospende per 1 mese e ripete test di provocazione orale, in doppio cieco contro placebo;

- nel terzo si continua la dieta priva di proteine del latte vaccino per 12 mesi ed al termine si ripete test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo.

In conclusione, sulla base della letteratura disponibile oggi si può affermare che la DO sembra in grado di accelerare lo sviluppo della tolleranza rispetto al continuare la dieta. Per quanto riguarda il latte vaccino, considerando solo i risultati dei trial RCT (Tab. 3) in circa la metà dei bambini trattati alla fine del trattamento, mediamente nei vari studi dopo 6 mesi, si raggiunge lo sviluppo della tolleranza verso l'abituale quantità di latte consumato. In un ulteriore 30% dei casi si verifica un aumento della soglia minima di alimento oltre la quale si verifica una reazione allergica: i bambini in pratica hanno una tolleranza parziale, ovvero possono assumere senza problemi solo piccole quantità di latte (ad es. 30-50 ml), superata la quale però manifestano reazioni allergiche. Il risultato tuttavia non è da trascurare in quanto consente l'assunzione con sicurezza di alimenti che contengono tracce di latte. Infine in una percentuale di circa il 20% dei casi il trattamento fallisce, in quanto le ripetute, spesso gravi, reazioni allergiche nel corso della DO costringono alla sua interruzione.

Tabella 3  
RISULTATI DEI TRIAL RCT PER IL LATTE

Autore	Successi	Successi Parziali	Insuccessi
Morisset, 2007	24/27 (89,9%)		3/27 (11,1%)
Staden, 2007*	9/25 (36%)	4/25 (16%) 3/25 (12%) recidive dopo dieta	9/25 (36%)
Longo, 2008	11/30 (46%)	16/30 (54%)	3/30 (10%)
Skripak, 2008	4/13 (30,7%) (> 250 ml)	6/13 (46,1%) (> 70 ma < 250 ml)	3/13 (23%) (< 70 ml)
Totale	~50%	~30%	~20%

\*I risultati di Staden si riferiscono cumulativamente alla DO per il latte e per l'uovo.

E tuttavia la tolleranza in alcuni bambini non viene mantenuta con il passare del tempo, specie se l'alimento viene sospeso dalla dieta. Questa evenienza è stata già descritta alcuni anni fa da Rolink-Werninghouse. L'autore segnalava che, nella sua casistica di bambini sottoposti a DO, alcuni avessero presentato nuovamente reazioni allergiche, persino dopo 6 mesi di apparente assunzione senza problemi, in seguito alla sospensione temporanea (anche solo alcuni giorni) dell'assunzione di latte (20). L'evenienza per la quale si possono manifestare di nuovo reazioni allergiche immediate in caso di sospensione della DO, anche so-

lo per pochi giorni, sembra verificarsi intorno al 10% dei casi trattati.

Allo stesso modo talora altri fattori, come ad esempio l'esercizio fisico, sono in grado di abrogare, seppure transitoriamente, la tolleranza per l'alimento apparentemente acquisita (21).

Per quanto riguarda la sicurezza, praticamente tutti gli studi hanno riportato l'insorgenza di reazioni allergiche nel corso della DO, in percentuali variabili probabilmente in relazione alla casistica arruolata, al metodo della DO e all'alimento somministrato. Le reazioni sembrano più frequenti o gravi, come del resto era probabile aspettarsi,

negli studi con protocollo rush (Tab. 4). Queste reazioni, gravi e ripetute in una percentuale di circa il 20% dei casi, seppure a oggi sempre controlla-

bili da adeguata terapia, limitano la diffusione di tale terapia nella pratica quotidiana, relegandola a selezionati Centri di allergologia.

Tabella 4

## PERCENTUALE DI REAZIONI AVVERSE DURANTE IL TRATTAMENTO E DI INSUCCESSI NEI DIVERSI STUDI

Autore	Tipo	Tipo di controllo	Reazioni avverse	Insuccessi
Wutrich, Monogr All, 1996	Orale	Lento	?	25
Patriarca, Al Pharm Ther, 2003	Orale	Lento	67,8	16,7
Bauer, Abstract, 2004	Orale	Rush	100	11,1
Longo, Med e Bambino, 2004	Orale	Rush/lento	100	10
Meglio, Allergy, 2004	Orale	Lento	62	14,2
Enrique, JACI, 2005	SLIT/sputata	Rush	45,4	64,6
De Boissieu, Allergynet, 2006	SLIT	Lento e sub-massimale	12,5	50
Buchanan, 2007	Orale	Rush/lento	100	43
Morisset, 2007	Orale	Lento	?	11,1
Staden U, 2007	Orale	Lento	100	36
Zapatero, 2008	Orale	Lento	68,5	11,4
Longo, 2008	Orale	Rush/lento	100	10
Staden, 2008	Orale	Rush	100	33,3
Skripak, 2008	Orale	Lento	35	23
Fernandez Rivas, 2009, in press	SLIT/deglutita	Rush/lento e sub-mass.	100	3

## Bibliografia

- Saarinen KM et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 869-75.
- Skripak JM et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1172-7.
- Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y et al. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006; 61: 370-4.
- Sicherer SH. An expanding evidence base provides food for thought to avoid indigestion in managing difficult dilemmas in food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1419-22.
- Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA et al. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 256-62.
- Nelson HS, Lahr J, Rule R et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 744-51.
- Mc Ewen LM. Hyposensitization. In: Brostoff J, Challacombe SJ eds. *Food Allergy and Intolerance*. Baillier Tindall, 1988; 985-94.
- Enrique E, Pineda F, Malek T et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005 Nov; 116 (5): 1073-9.
- Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frenzt P, Hatahet R, Hanss Ch, Beaudouin E, Petit N, Kanny G. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 39: 12-19.
- Staden U, Rolink-Werninghaus C, Brewer F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical pattern of reaction. *Allergy* 2007; 62: 1261-9.

11. Fernandez Rivas M, Garrido Fernandez S, Nadal JA, Alonso Diaz de Durana MD, Garcia BE, Gonzalez-Manchebo E, Martin S, Barber D, Rico P, Tabar AI. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with Pru p3 quantified peach extract. *Allergy* 2009, in press.

12. Longo G, Barbi E. Anafilassi da allergia alle proteine del latte vaccino: clinica, storia naturale, challenge e desensibilizzazione orale. *Medico e Bambino* 2004; 23: 20-29.

13. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergynet* 2006; 61: 1238-9.

14. Buchanan AD, Green TD, Jones SM et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 199-205.

15. Staden U, Blumchen K, Blankestein N, Dunnenberg N, Ulbricht H. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (2): 418-9.

16. Wutrich B. Oral desensitization with cow's milk in cow's milk allergy. *Monogr. Allergy* 1996; 32: 236-40.

17. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 459-65.

18. Meglio P, Bartone E, Plantamura M et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-7.

19. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy - follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19: 412-9.

20. Rolink-Werninghaus C, Staden U, Mehl A et al. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005; 60: 1320-22.

21. Calvani M, Miceli Sopo S. Exercise-induced anaphylaxis caused by wheat during specific oral tolerance induction. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98: 98-9.

# ASPETTI MICROBIOLOGICI E ORIENTAMENTO TERAPEUTICO NEL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE POLMONARE IN FIBROSI CISTICA

Giovanni Taccetti, Vanessa Boni, Anna Silvia Neri, Cesare Braggion, Silvia Campana  
Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

## Introduzione

La fibrosi cistica (FC) è la più frequente malattia letale ereditaria della razza caucasica e la sua incidenza nella nostra regione è 1:3500 nuovi nati (1). La FC è una malattia genetica, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata essenzialmente da alterazioni del trasporto ionico a livello delle cellule epiteliali. Il gene responsabile della malattia, localizzato a livello del braccio lungo del cromosoma 7, codifica la sintesi di una proteina di 1480 aminoacidi, denominata CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), con caratteristiche strutturali di proteina transmembrana (2). Le mutazioni del gene CFTR determinano la sintesi di una proteina anomala con conseguente alterazione delle normali caratteristiche di permeabilità epiteliale (3).

Nella FC tutte le ghiandole esocrine sono coinvolte. Le ghiandole a secrezione mucosa vengono ostruite da secrezioni viscidose (da cui il nome "mucoviscidosi" con il quale questa malattia è stata a lungo indicata), le ghiandole a secrezione sierosa hanno un parenchima normale dal punto di vista istologico, ma le secrezioni sono anomale poiché contengono un'eccessiva quantità di elettroliti (4).

Le manifestazioni cliniche della FC sono principalmente da attribuire al ristagno di secrezioni particolarmente disidratate e viscosi a livello di organi e apparati, con progressiva compromissione della struttura e della funzione dei distretti coinvolti. L'apparato respiratorio e l'apparato gastrointestinale sono i distretti maggiormente interessati anche se l'espressione clinica della malattia può essere estremamente variabile.

Nella FC il coinvolgimento del polmone si verifica nella totalità dei pazienti. Le manifestazioni cliniche dell'interessamento polmonare non sono presenti alla nascita ma compaiono dopo settimane, mesi o anni; con il passare del tempo si verifica un'infezione cronica da germi patogeni con conseguente, graduale ostruzione delle piccole vie aeree da parte di muco particolarmente denso.

Secondarie all'ostruzione e all'infezione si verificano le bronchiectasie, la cui patogenesi è in-

fettiva. Le lesioni polmonari sono in realtà il risultato di una complessa interazione fra il difetto metabolico di base, l'infezione da parte di germi patogeni particolari e la risposta infiammatoria dell'ospite (5).

Le infezioni polmonari sono una delle caratteristiche proprie della FC e rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità. Non sono causate da deficit immunitari classici e presentano alcune caratteristiche peculiari:

- ◆ presenza cronica dei germi a livello delle vie aeree con ricorrenti episodi di esacerbazione
- ◆ localizzazione esclusiva del germe a livello delle vie aeree (bronchi e bronchioli) senza episodi di batteriemia clinicamente rilevanti
- ◆ numero di patogeni limitato
- ◆ flora patogena che si modifica con il progredire dell'età
- ◆ sviluppo di resistenza agli antibiotici e chemioterapici impiegati
- ◆ possibilità di infezioni crociate fra pazienti

I germi che più frequentemente vengono isolati da pazienti affetti da fibrosi cistica sono:

### **S. aureus**

Le ragioni della propensione di *S. aureus* a colonizzare le vie aeree dei pazienti FC sono ancora scarsamente note e i danni causati da *S. aureus* a livello polmonare possono spianare la strada alla colonizzazione successiva da parte di altri patogeni. Attualmente è stato segnalato un aumento della prevalenza dei ceppi meticillino-resistenti (MRSA) e dati del registro Nord Americano Fibrosi Cistica evidenziano che il 18,8% degli isolati di *S. aureus* da pazienti FC sono ceppi meticillino-resistenti. Nonostante vari studi suggeriscano che la presenza di MRSA possa peggiorare le condizioni cliniche, il ruolo dei MRSA nella FC resta ancora da definire. E' stata tuttavia documentata la trasmissione di MRSA fra pazienti FC, sia in ambienti ospedalieri che al di fuori di essi. La prevalenza di MRSA è più alta in pazienti FC ospedalizzati rispetto a pazienti assistiti in regime ambulatoriale. Possono inoltre svilupparsi infezioni crociate fra fibro-

cistici e pazienti con altro tipo di patologia concomitantemente presenti nelle corsie dell'ospedale (6).

### **H. influenzae**

Può essere occasionalmente riscontrato nelle vie aeree dei pazienti FC. Come si verifica per la patologia dell'orecchio medio questo germe non è capsulato e non è pertanto in grado di determinare infezioni invasive. Può comunque causare riacutizzazioni a carico dell'apparato respiratorio (6).

### **Gram negativi non fermentanti**

Un'importanza fondamentale nella FC è da attribuire ai germi Gram negativi non fermentanti come *P. aeruginosa*, *B. cepacia* complex, *S. maltophilia* e *A. xylooxidans* (6).

*P. aeruginosa* è il germe che più frequentemente colonizza i pazienti FC. Si riscontra spesso nell'ambiente e ceppi batterici sono stati isolati anche nell'acqua clorata. *P. aeruginosa* al di fuori della FC è un patogeno importante solo in casi selezionati (ad esempio pazienti neutropenici, ustionati). L'infezione cronica da *P. aeruginosa* si accompagna ad un incremento delle secrezioni bronchiali. La colonizzazione da parte di *P. aeruginosa* è inizialmente causata da ceppi con aspetto morfologico della colonia "rugoso", poi, con il progredire del tempo si assiste ad un progressivo cambiamento delle caratteristiche morfologiche della colonia che assume delle caratteristiche "mucoidi". In letteratura sono descritti ceppi epidemici di *P. aeruginosa*. Per questo motivo è buona norma segregare i pazienti colonizzati da questo germe per evitare il rischio di infezioni crociate. Recenti studi hanno inequivocabilmente dimostrato la possibilità di diffusione di ceppi epidemici di *P. aeruginosa* fra pazienti all'interno di Centri FC (6, 7).

Fra gli altri Gram negativi non fermentanti una sostanziale menzione merita *B. cepacia*.

In base ai dati dei registri nazionali di patologia, la prevalenza di questo germe nei fibrocistici è di gran lunga inferiore a quella di *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Secondo i dati del registro nord americano FC, attualmente il 3,1% dei pazienti è infettato da *B. cepacia* (8). In alcuni Centri è stata osservata una bassa prevalenza di questo patogeno, in altri invece sono state osservate vere e proprie diffusioni epidemiche, con un'alta percentuale di pazienti colonizzati (8-11).

Dall'infezione dei pazienti FC con questo tipo di germe possono derivare 3 quadri clinici fondamentali. Nel 40% circa dei casi il paziente alberga il germe senza mostrare sostanziali variazioni del decorso clinico della malattia. Un'analoga percentuale di pazienti manifesta un progressivo, lento deterioramento delle condizioni generali. Nel 20% dei casi il paziente sviluppa un quadro clinico caratterizzato da febbre elevata, batteriemia e da brusco quadro di deterioramento polmonare con

esito fatale ("sindrome da *B. cepacia*") (9, 10, 12).

*B. cepacia* appare quindi come un germe in grado di determinare quadri clinici disparati, talora temibili e scarsamente controllabili per la spiccata resistenza agli antibiotici manifestata dal germe.

Le ragioni dell'insorgenza di quadri clinici così disparati non sono completamente note, ma in parte sembrano attribuibili a caratteristiche del germe. Complessi studi molecolari hanno sottolineato che quello che comunemente viene indicato come *B. cepacia* è in realtà un gruppo (oggi chiamato *B. cepacia* complex) di almeno 10 sottospecie (o genovariants) strettamente correlate e non discriminabili con le comuni tecniche microbiologiche (9-12).

Come si verifica per la maggior parte dei patogeni propri della FC, una volta che le vie aeree dei pazienti risultano colonizzate da *B. cepacia* complex si assiste allo sviluppo di infezione cronica (13). Nel 20% circa dei casi il germe può essere responsabile di infezioni transitorie e talvolta può essere isolato dalle vie aeree solo per un limitato periodo di tempo.

## **Terapia medica delle infezioni batteriche nella FC**

L'isolamento dalle secrezioni delle vie aeree di *S. aureus* e *H. influenzae* va interpretato alla luce delle condizioni cliniche del paziente e solo in caso di riacutizzazione è consigliabile l'uso di antibiotici. La profilassi con antibiotici attivi su *S. aureus*, al fine di prevenirne la colonizzazione, è in grado di diminuire la percentuale di colonizzazione da *S. aureus* ma la percentuale di colonizzati da *P. aeruginosa* incrementa (14, 15).

In caso invece di primo isolamento di *P. aeruginosa* è dimostrato che un trattamento tempestivo con antibiotici è in grado di eradicare il germe. Riconoscere e iniziare un tempestivo trattamento antibiotico al primo isolamento è essenziale per evitare la cronicizzazione dell'infezione che coincide di solito con un decorso clinico più impegnativo (7). L'eradicazione del germe è possibile con ciprofloxacina per os e colistina per aerosol. Risultati non inferiori sono stati ottenuti con la tobramicina per via inalatoria (16, 17).

In presenza di un quadro suggestivo di riacutizzazione polmonare è indicato un ciclo parenterale di terapia antibiotica della durata di 2 settimane. La scelta della terapia antibiotica comunque deve essere sempre guidata dall'antibiogramma, con alti dosaggi per la particolare farmacocinetica del paziente FC (18-22).

Recentemente è stato dimostrato che la terapia antibiotica cronica di mantenimento con azitromicina per via orale o con tobramicina per via aerosolica in pazienti che non presentino riacutizza-

zione in atto possono rallentare il declino della funzione polmonare e ridurre l'incidenza di esacerbazioni polmonari (23).

Non sappiamo ancora con sicurezza quale sia la strategia di terapia antibiotica più efficace nei confronti di *B. cepacia* complex (10, 12). Per quanto riguarda la terapia antibiotica al primo isolamento del germe al fine di tentarne l'eradicazione (terapia eradicante) esistono solo limitate esperienze (24). Nel caso di una riacutizzazione respiratoria è opportuno ricorrere a cicli di terapia antibiotica per via parenterale (10, 12). Contrariamente a quanto si verifica per *P. aeruginosa*, quando le condizioni del paziente sono stabili non esistono indicazioni scientificamente documentate sull'opportunità di una terapia antibiotica soppressiva cronica (10).

Non potendo impedire la colonizzazione batterica dovuta all'incontro occasionale con germi che, come altri fanno parte del nostro normale habitat, gli sforzi attuali devono essere finalizzati a mettere in atto procedure di segregazione per prevenire le infezioni crociate all'interno dei Centri e nel caso di *P. aeruginosa* a cogliere quanto prima il momento della colonizzazione per tentarne l'eradicazione (7).

## Bibliografia

- Casazza G, Viviani L, Bossi A. The Italian cystic fibrosis registry epidemiologic changes in 13 years. *J. Cyst. Fibros.* 2001; 1: 254.
- Santis G. Basic molecular genetics. Hodson ME, Geddes DM eds. *Cystic Fibrosis*. 2nd ed. London, UK: Arnold, 2000; 27-47.
- Smith LS, Wilkinson DJ, Mansoura MK et al. Functional roles of the nucleotide binding folds in the activation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1993; 90: 9963.
- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis: mechanism of disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1992-2001.
- Hodson ME, Geddes DM eds. *Cystic Fibrosis*. London: Arnold, 2000.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in Cystic Fibrosis: State of the art. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 918-951.
- Buzzetti R, Braggion C, Festini F, Mastella G, Salvatore D, Taccetti G. Controllo e prevenzione delle infezioni respiratorie nel paziente affetto da fibrosi cistica. Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi cistica. 2005, Verona.
- Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2005 Annual Report, Bethesda, Maryland.
- Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group. A statement on Burkholderia cepacia. Cystic Fibrosis Trust 1999 Bromley.
- Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Am. J. Infect. Control* 2003; 31 (3): S1-S62.
- Campana S, Taccetti G, Ravenni N, Favari F, Cariani L, Sciacca A et al. Transmission of Burkholderia cepacia complex: evidence for new epidemic clones infecting cystic fibrosis patients in Italy. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 5136-5142.
- Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3: 67-91.
- Taccetti G, Costantini D, Furnari ML. Clinical follow-up of 122 Italian cystic fibrosis patients with B. cepacia complex colonisation. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4: 145-146.
- Suri R, Marshall LJ, Wallis C et al. Safety and use of sputum induction in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 35: 309-313.
- Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J. Pediatr.* 2002; 140: 299-305.
- Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Doring G. Early eradication therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 458-461.
- Taccetti G, Repetto T, Procopio E, Farina S, Campana S. Early Pseudomonas aeruginosa colonization in cystic fibrosis patients. *Lancet* 2002; 359: 625-626.
- Mendelman PM, Smith AL, Levy J et al. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 761-765.
- Doring G, Conway SP, Heijerman HGM et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 749-767.
- Toso C, Williams DM, Noone PG. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: a review. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30: 840-850.
- Hoiby N, Koch C. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis and its management. *Thorax* 1990; 45: 882-884.
- Szafl M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa infection. *Acta Paediatr. Scand.* 1983; 72: 651-657.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23-30.
- Etherington C, Peckam DG, Conway SP. Burkholderia cepacia complex infection in adult patients with cystic fibrosis-is early eradication possible? *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2: 220-221.

# MODELLI ORGANIZZATIVI DELLE UNITA' OPERATIVE DI PRIMO LIVELLO DI NEONATOLOGIA E PEDIATRIA: RISULTATI DI UN'INDAGINE

Antonio Mazza\*\*, Luisa Gentilini\*\*, Roberta Pasquini\*\*, Alessandro Mazza\*, Claudio Buriani

\*\*Ospedale di Cles, U.O. di Pediatria Azienda Sanitaria Provincia di Trento

\*Dipartimento di Pediatria Università di Padova

Ospedale di Borgo, Direzione di Distretto Azienda Sanitaria Provincia di Trento

## Sommario

Gli Autori presentano una rilevazione mediante questionario della situazione del modello organizzativo e delle risorse umane delle strutture ospedaliere pediatriche in Italia. La caratteristica saliente delle strutture analizzate è che sono prive di un servizio di guardia medica attiva nelle 24 ore. Gli Autori analizzano la situazione rilevata dal questionario.

## 1. Introduzione

Il modello organizzativo delle unità operative di pediatria e neonatologia in Italia si presenta in forma quanto mai articolata, in rapporto alla dimensione, al bacino di utenza servito, alla posizione geografica degli ospedali entro cui tali unità operative si collocano, ai compiti ad esse affidati nell'ambito della gerarchia organizzativo-assistenziale della rete ospedaliera.

La gerarchia degli ospedali era indicata in maniera puntuale nella legislazione ospedaliera risalente alla Legge 132/1968, ove erano indicati tre livelli per gli ospedali generali:

- > primo livello: ospedale generale di zona;
- > secondo livello: ospedale generale provinciale;
- > terzo livello: ospedale generale regionale.

Questa organizzazione della rete ospedaliera è stata successivamente superata nei riferimenti formali legislativi a seguito della Riforma Sanitaria del 1978. Attualmente è superato nella forma e nella sostanza il modello organizzativo a tre livelli previsto dalla legislazione ospedaliera del 1968 di fatto assente sia nel piano sanitario nazionale 2003/2005, sia nel progetto obiettivo materno-infantile allegato al piano sanitario nazionale 1998-2000.

Non vi sono particolari riferimenti sulla organizzazione dei reparti pediatrici e neonatologici neppure nel decreto riferito ai requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi (D.P.R. 14 gennaio 1997).

L'ospedale anche nell'area pediatrica deve garantire

completa sicurezza clinico-assistenziale al paziente ed al genitore che lo accompagna e questo richiede dotazioni strutturali ad alto livello e ad alto costo: servizi di guardia medica di ostetricia e pediatria (in alcune realtà anche di neonatologia) operativi nelle 24 ore, servizi diagnostici adeguati e prontamente usufruibili, anestesisti rianimatori presenti al bisogno. Peraltro va segnalato che tra i requisiti minimi necessari per l'accreditamento delle strutture è prevista per legge la presenza in servizio attivo nelle 24 ore del medico ostetrico-ginecologo.

Alcuni fatti salienti debbono essere tenuti in considerazione:

- la presenza di un elevato tasso di ricoveri inappropriati nei di pazienti in età pediatrica;
- la riduzione delle nascite e la conseguente ridotta necessità di cure pediatriche;
- il ruolo svolto dai pediatri di libera scelta operanti sul territorio.

Alla luce di quanto sopra esposto si pone il problema dell'organizzazione ospedaliera dei presidi di piccole dimensioni, con un ridotto bacino di utenza, ove sono presenti di norma unità operative di pediatria che definiamo di primo livello, intendendo per primo livello strutture pediatriche prive di un servizio di guardia medica attiva nelle 24 ore.

Di queste strutture si è voluto valutare le caratteristiche organizzative in termini di efficienza ed operatività anche in relazione ai riferimenti legislativi.

## 2. Risultati dell'indagine

L'indagine sulle caratteristiche organizzative delle strutture pediatriche di primo livello (cioè prive del servizio di guardia medica attiva nelle 24 ore) è stata promossa dalla U.O. Pediatria dell'Ospedale di Cles, ospedale di distretto della Azienda Sanitaria della provincia autonoma di Trento, ed ha ottenuto il patrocinio della Società Italiana di Pediatria. Attraverso un questionario sono stati acquisiti dati relativi ai seguenti elementi:

1. la dotazione di personale medico ed infermieristico;
2. l'organizzazione del lavoro in ambito pediatrico e neonatologico;
3. l'attività di pronto soccorso pediatrico;
4. la collocazione e le caratteristiche territoriali;
5. il carico di lavoro;
6. i rapporti con la pediatria territoriale e con i Centri pediatrici degli ospedali di riferimento.

L'indagine si è svolta in due tempi, con due diverse modalità di raccolta dati: agosto-settembre 2002\*, marzo-aprile 2003.

La tipologia organizzativa riscontrata (Tab. 1) evidenzia la seguente situazione:

- (69 strutture pediatriche, pari al 58,9% del totale del campione studiato). Sono unità operative autonome, affiancate al punto nascita;
- (44 strutture pediatriche, pari al 37,7% del totale del campione studiato). Sono servizi aggregati alla U.O. Ostetricia-Ginecologia del presidio ospedaliero.

*\*Non esistendo in Italia una lista ufficiale di tutti gli ospedali e case di cura in cui esistono U.O. di Pediatria e/o Neonatologia si è utilizzata di quella più completa reperibile anche se presentava molte lacune (alcune regioni erano quasi completamente assenti).*

*Il carico medio di lavoro.* Il carico medio di lavoro assistenziale per struttura pediatrica di primo livello che emerge dal questionario evidenzia i seguenti dati riferiti ai principali indicatori di attività (Tab. 2):

- nati/anno (media per struttura) n. 502
- ricoveri/anno (media per struttura) n. 700
- accessi pronto soccorso/anno (media per struttura) n. 1.674

Come impegno di lavoro non è stato rilevato il dato riferito all'attività ambulatoriale, quale ulteriore indicatore necessario per inquadrare l'impegno assistenziale medio delle unità operative studiate.

Occorre peraltro evidenziare che l'area di assistenza neonatologica, intesa come supporto alle unità operative di ostetricia e ginecologia per la gestione dei parti, è praticamente presente in tutte le strutture studiate, mentre solo una parte di esse (75 su un totale di 117) dispone di un'area di assistenza pediatrica.

A fronte del carico di lavoro medio evidenziato per le strutture studiate la tabella n. 3 evidenzia la dotazione di personale medico e di altra qualifica di cui dispongono mediamente le strutture studiate.

Tabella 1

**TIPOLOGIA ORGANIZZATIVA DELLE STRUTTURE PEDIATRICHE PRIVE DI GUARDIA ATTIVA NELLE 24 ORE CHE HANNO ADERITO ALL'INDAGINE**

Tipologia Organizzativa	Strutture	%
Pediatria autonoma con punto nascita	69	58,9
Presenza di Neonatologia e Pediatria autonome	4	3,4
Servizio aggregato a U.O. Ostetricia-Ginecologia	44	37,7
<b>Totale</b>	<b>117</b>	<b>100</b>

Tabella 2

**TABELLA RIASSUNTIVA DEGLI INDICATORI NATI/ANNO E RICOVERATI/ANNO NELLE STRUTTURE PEDIATRICHE STUDIATE**

		Area Neonatologica		Area Pediatrica		Pronto Soccorso	
		Nati		Ricoveri		Accessi	
		Tot	Media	Tot	Media	Tot	Media
<b>Strutture</b>	117	56.238	502	52.545	700	135.613	1.674

Tabella 3

**CARATTERISTICHE DELL'ORGANICO MEDICO ED INFERMIERISTICO DELLE U.O. PEDIATRIA ADERENTI ALL'INDAGINE SUDDIVISE IN BASE ALLA PRESENZA O ALL'ASSENZA DELLA GUARDIA PEDIATrica 24/24 ORE**

Regione	U.O.	Primari		Dirigenti medici		Capo Sala		Infermieri professionali		Infermieri generici		Personale ausiliario		Equipes integrate	
		Tot	Media	Tot	Media	Tot	Media	Tot	Media	Tot	Media	Tot	Media	Tot	%
<b>Con G. Attiva</b>	51	50	0,98	355	6,9	55	1,08	732	15,2	277	5,7	145	3,02	145	16,6
<b>Senza G. Attiva</b>	117	85	0,72	380	3,25	89	0,76	786	7,02	396	3,4	221	1,9	221	37

### 3. Osservazioni

#### 3a. La dotazione di personale

- Il 70% delle strutture di pediatria sono dotate di direttore (primario) (85 su 117), la restante parte affrisce quale struttura semplice ad Unità Operative di Ostetricia-Ginecologia. Strutture pediatriche non autonome sono presenti in ogni ambito regionale. Solo la Sardegna presenta le proprie tre strutture pediatriche tutte prive di direzione autonoma.
- La dotazione media di personale medico è di 3,2 unità mediche/struttura, passando da un minimo di 2,1 unità delle Marche (sempre sui livelli più bassi abbiamo il Trentino Alto-Adige e la Sardegna) ai massimi dell'Umbria con n. 5 unità mediche per struttura.
- Il 70% delle strutture di pediatria sono dotate di capo sala specificamente dedicata, esattamente corrispondente a quella dei primari (70%).
- La dotazione media di personale infermieristico per struttura (comprensivo degli infermieri professionali e degli infermieri generici) è di n. 10,6 unità (di cui 7,2 infermieri professionali e 3,4 in-

fermieri generici).

- La dotazione media di personale di supporto (ausiliari) è di 1,8 unità/struttura.
- Il 37% (43 su 117) delle strutture dispone di équipes infermieristiche integrate di norma con le Unità Operative di Ostetricia-Ginecologia.

#### 3b. Organizzazione degli ospedali

Per quel che riguarda la presenza del medico anestesista-rianimatore all'interno delle strutture ospedaliere, anche in considerazione del ruolo che tale professionista ricopre nell'ambito dell'attività collegata al parto, l'indagine evidenzia come oltre la metà delle strutture ospedaliere censite disponga di un servizio di guardia medica attiva nelle 24 ore di anestesia-rianimazione, mentre nella restante percentuale la presenza del medico rianimatore è garantita solo nella fascia oraria diurna (Tab. 4). E' intuitivo che la presenza del medico rianimatore nella fascia oraria notturna può consentire la copertura dell'attività ostetrica notturna sia per l'effettuazione di cesarei di urgenza, sia per la cura immediata del neonato alla nascita affiancato dove presente dal medico pediatra reperibile.

Tabella 4

**DATI RELATIVI ALLA PRESENZA DEL PERSONALE MEDICO ANESTESISTA IN OSPEDALE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO ALL'ASSISTENZA AL NEONATO NELLE EMERGENZE IN SALA PARTO**

Presenza anestesista	Strutture	%	Nati	Media	% Nati
Guardia nelle 24 ore	58	52	33.818	583	60
Guardia diurna e reperibilità notturna	40	36	17.618	440	31
Guardia diurna < 12 ore, reperibilità notturna	14	12	4.802	343	9
<b>Totale</b>	<b>112</b>	<b>100</b>	<b>56.238</b>	<b>502</b>	<b>100</b>

### 4. Conclusioni

L'indagine eseguita sulla base del questionario pur nella limitatezza del campione esaminato permette di esprimere alcune considerazioni sugli aspetti organizzativi dei reparti pediatrici esaminati:

- l'esistenza in Italia di un rilevante gruppo di strutture pediatriche che opera in condizioni non in linea con le scelte organizzativo-assistenziali adeguate ad una realtà ospedaliera generale standard (intendiamo la presenza di un medico anestesista ed un medico ostetrico-ginecologo in servizio di guardia attiva insieme alla reperibilità del pediatra);
- sembra accettabile sul piano della credibilità clinica delle équipes il dimensionamento medio dell'attività delle strutture pediatriche studiate (numero ricoveri/anno, nati/anno; accessi in pronto soccorso/anno);
- una équipe di 3,9 unità (tra medici primari e medici secondari), sembra una dotazione in grado di

garantire la gestione dell'unità operativa sia mediante la presenza di un pediatra nella fascia oraria diurna che mediante la pronta disponibilità notturna. Alcune équipes risultano decisamente sottodimensionate rispetto alle medie riscontrate;

- il personale infermieristico individua una équipe di 10/11 unità (tra infermieri professionali ed infermieri generici), in grado di garantire la presenza di n. 2 unità infermieristiche nelle 24 ore, in linea con lo standard dei pazienti ricoverati;
- il 48% degli ospedali studiati si presenta nella fascia oraria notturna sprovvista della presenza dell'anestesista-rianimatore in servizio attivo, con potenziali conseguenze negative nel garantire pronta assistenza al neonato in situazioni di rischio al momento del parto.

L'indagine ha mostrato una situazione organizzativa così variegata per l'area pediatrica degli ospedali, anche se va sottolineato come sia in fase di attivazione il sistema dell'accreditamento delle strutture sanitarie e come tale sistema preveda per l'a-

rea ostetrica la presenza in servizio attivo del medico ginecologo nei punti nascita degli ospedali. Tale indicazione organizzativa dovrà portare in futuro ad un processo di razionalizzazione delle strutture ospedaliere che vedrebbe anche coinvolti i reparti pediatrici.

Alla luce di quanto evidenziato, a nostro parere le caratteristiche operative di un ospedale di primo livello o ospedale di distretto, in base alle varie definizioni usate nei vari ambiti regionali, deve prevedere un dimensionamento minimo riferito alle attività pediatriche che non si discosta dalla media individuata nel corso dell'indagine:

nati/anno	n. 500
ricoveri/anno	n. 700
accessi pronto soccorso/anno	n. 1.500/2.000

Il bacino di utenza sarà rapportato allo standard di attività su indicato, orientativamente da ritenersi non inferiore ai 50/60.000 abitanti.

La dotazione di personale medico per garantire lo standard di attività assistenziale evidenziato dovrebbe essere almeno di n. 3/4 medici.

Può risultare eccessivamente oneroso in termini di costi di gestione la presenza media di 700 ricoveri/anno nella unità di degenza pediatrica (n. 7 pazienti/die, considerando una degenza media/paziente di 3,5 giorni di ricovero).

Per tale motivo, sarebbe vantaggioso inserire le stesse nell'area materno-infantile al fine di consentire possibili risparmi di personale, prevedendo l'accorpamento della degenza pediatrica con il nido, nonché la vicinanza dell'area di degenza ostetrica.

Soluzione edilizia più funzionale vede la colloca-

zione del nido a cavallo tra degenza ostetrica e degenza pediatrica.

Per fronteggiare in termini di sicurezza le problematiche assistenziali collegate all'attività pediatrica (di cui rilevante peso ha l'assistenza al parto in condizioni di emergenza), tenuto conto della legislazione relativa all'accreditamento, riteniamo che sia da prevedersi la presenza in guardia attiva del ginecologo e dell'anestesista, oltre alla pronta disponibilità del pediatra (la presenza dell'anestesista non può ovviamente essere disgiunta dalla visione complessiva dell'organizzazione dell'emergenza dell'ospedale).

Per le grandi distanze aumentando il rischio della popolazione pediatrica si può prevedere la presenza di unità mobili (ambulanze) con personale infermieristico addestrato per il trasporto all'ospedale di riferimento territoriale. Tale soluzione appare sicuramente la più efficace ed efficiente per garantire un servizio adeguato.

Il coinvolgimento dei pediatri territoriali potrebbe rappresentare una soluzione accettabile sul piano pratico per fronteggiare eventuali carenze di personale medico nelle équipe mediche di piccole dimensioni, ma presenta un difficile approccio a livello di convenzione di tale categoria e di solito una scarsa propensione a tale soluzione da parte dei pediatri stessi (Tab. 5).

In conclusione standard organizzativi ospedalieri, più bassi rispetto al modello sopra identificato possono comunque garantire, stante la presenza di variabili difficilmente oggettivabili, una assistenza adeguata, ma presentano il rischio - a nostro parere - di esporre le amministrazioni e gli operatori a rilevanti rischi per responsabilità civile nel caso di eventi dannosi.

Tabella 5

**COINVOLGIMENTO IN ATTIVITA' ASSISTENZIALI OSPEDALIERE DEI PEDIATRI DEL TERRITORIO**

	N.	%
<b>Visite ai neonati presso il nido dell'ospedale</b>	7	5
<b>Condivisione dei processi di cura dei loro assistiti utilizzando la risorsa del ricovero breve</b>	27	23
<b>Coinvolgimento in guardie di PS presso l'ospedale ad integrazione dell'équipe ospedaliera</b>	4	3

## Bibliografia

1. LeDuc K, Haley-Andrews S, Rannie M. An observation unit in a pediatric emergency department: one children's Hospital's experience. J. Emerg. Nursing 2002 Oct; 28 (5): 407-413.

2. Lamireau T, Lianas B, Fayon M. A short stay observation unit improves care in the paediatric emergency care setting. Eur. J. Emerg. Med. Arch. Dis. Child 2000 Oct; 83 (4): 371.

3. Thomas D. Our new rapid treatment unit: an innovative adaptation of the "less than 24 hours stay" holding unit. J. Emerg. Nursing 2000 Oct; 26 (5): 507-513.

4. Bevilacqua G et al. Alto rischio perinatale. Tipografie Riunite Donati, Parma 1971.

5. Congresso Nazionale su pronto soccorso pediatrico ed emergenza (settembre 2003, Numana). Contributo n. 6: rilevazione statistica del pronto soccorso pediatrico (G. Messi et al.).

6. Perletti L et al. La realtà pediatrica ospedaliera agli inizi degli anni '90. Riv. Ital. Pediatr. 1991; 17: 712-717.

7. Giovannini G et al. Il pronto soccorso pediatrico in Italia (censimento 1996). Riv. Ital. Pediatr. 1998; 24 (Suppl. 4): 129.

8. Ministero della salute. La ospedalizzazione pediatrica in Italia. Roma, dicembre 2003.

# PROBLEMI RESPIRATORI NEI NATI A TERMINE DA TAGLIO CESAREO ELETTIVO

Marco Somaschini, Elena Guerini, Emanuela Zappella, Giovanna Pezzotti,  
Maurizio Felice, Maria Donata Avantageggiato

U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Bolognini, Seriate, Milano

## Introduzione

Nel corso degli ultimi decenni, con il progredire delle tecniche chirurgiche ed anestesiolgiche, nel mondo occidentale si è verificato un aumento progressivo della frequenza dei parti con taglio cesareo (TC); tale incremento ha raggiunto valori preoccupanti specialmente in Italia, che si pone al di sopra della media europea. Sin dal 1984 l'OMS poneva come obiettivo il contenimento della frequenza dei tagli cesarei, stabilendo come limite ottimale una percentuale pari al 15% (1).

Attualmente la media dell'Unione Europea è del 23%, mentre in Italia la percentuale media si attesta intorno al 36,9% con notevoli differenze regionali (2). Tuttavia il taglio cesareo elettivo nei neonati a termine espone ad un rischio superiore di sviluppare Tachipnea Transitoria Neonatale (TTN) e Sindrome da Distress Respiratorio (RDS) rispetto al bambino nato per le vie naturali.

In questo studio retrospettivo abbiamo valutato l'impatto dei problemi respiratori insorti nei nati a termine da taglio cesareo elettivo, rispetto ai nati da parto eutocico di pari età gestazionale.

## Pazienti e metodi

Sono stati considerati 7.016 bambini con età gestazionale compresa fra 37 e 41 settimane nati consecutivamente dal 2003 al 2007 presso la Neonatologia dell'Ospedale di Seriate e si sono confrontati gli esiti dei nati da parto eutocico con quelli dei nati da TC elettivo, con particolare riguardo al-

l'insorgenza di complicanze respiratorie (TTN e RDS).

Nell'anamnesi ostetrica sono state considerate le modalità del parto e le indicazioni al taglio cesareo elettivo a termine. Per TC elettivo abbiamo considerato l'intervento d'elezione eseguito tra 37 e 41 settimane di gestazione, in assenza di travaglio di parto.

Le indicazioni materne al taglio cesareo elettivo a termine sono state principalmente: gravidanza multipla, anomalie di inserzione placentare, precedenti TC, malformazioni uterine, malattia materna, nulliparità ed età > 35 anni, mentre le indicazioni fetali sono state la sproporzione fetopelvica e le anomalie di presentazione.

Da questo studio sono stati esclusi i neonati trasferiti alla nascita presso l'U.O. di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) per malformazioni congenite, cardiopatie, basso peso, i nati da parto distocico con vacuum extractor, i prematuri, i nati da TC d'urgenza dopo travaglio di parto.

I dati raccolti sono stati analizzati con tabelle di contingenza e regressione multipla.

## Risultati

Su un totale di 7.016 neonati, i nati da TC sono stati 1.485, pari al 21,1%. Di questi, 709 sono nati da TC elettivo pari al 47,7% dei nati da TC e al 10,1% sul totale dei nati (Tab. 1, Fig. 1).

Tabella 1  
CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Numero totale dei nati	7.016
Nati da taglio cesareo	1.485 (21,1%)
Nati da taglio cesareo elettivo	709 (10,1%)
complicanze respiratorie nei nati da TC elettivo	40 (5,6%)
complicanze respiratorie nei nati da parto eutocico	60 (1,2%)

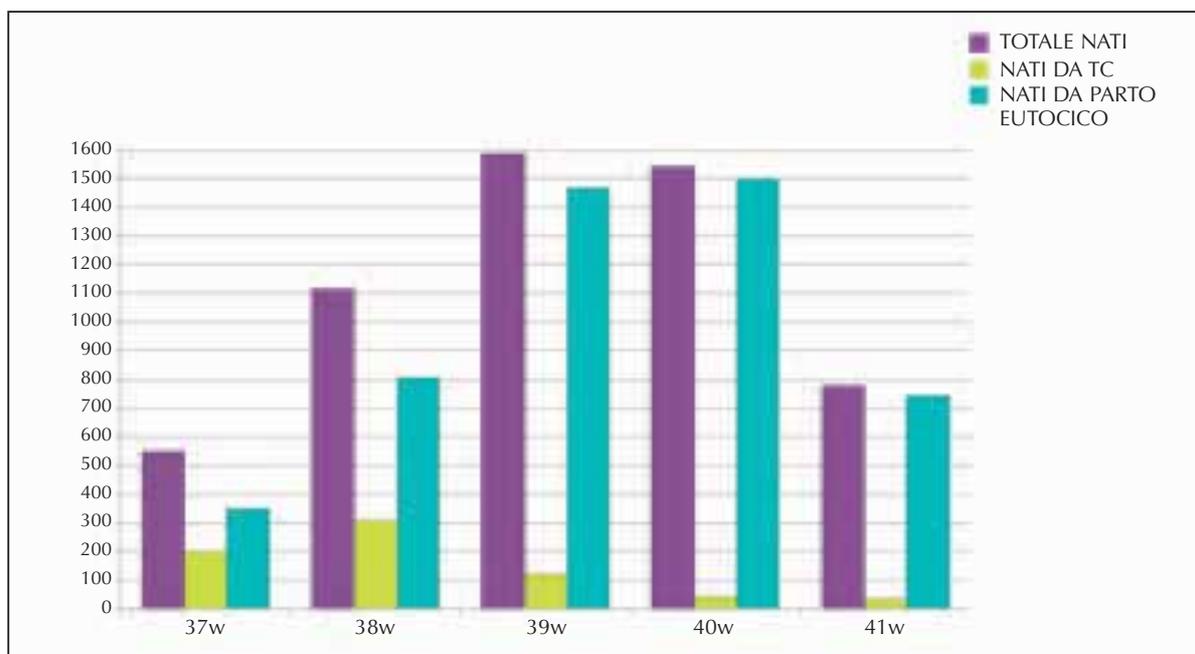


Figura 1. Modalità del parto alle diverse età gestazionali.

Fra i 4.864 nati da parto eutocico a termine si sono verificati 60 casi di complicanze respiratorie (pari all'1,2%), di cui 22 casi di RDS e 38 casi di TTN; di questi solo 15 avevano età gestazionale compresa tra 37 e 38 settimane (pari al 25%).

La maggior parte dei TC elettivi è stata eseguita a 37-38 settimane e proprio a queste età ge-

stazionali si è verificata la maggior incidenza di patologie respiratorie: tra i 709 nati da TC elettivo, 40 (pari al 5,6%) hanno presentato problemi respiratori (18 casi di RDS e 22 casi di TTN); di questi 19 avevano un'età gestazionale compresa tra 37 e 38 settimane (pari al 47,5%) (Fig. 2).

Tutti i tagli cesarei elettivi sono stati eseguiti prima della 41<sup>a</sup> settimana.

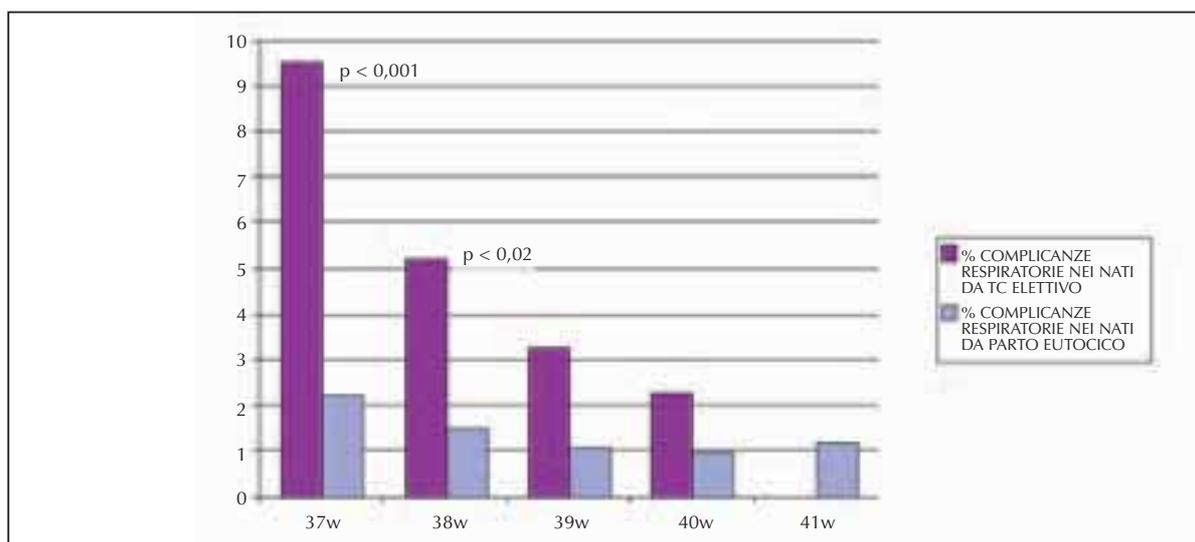


Figura 2. Morbilità respiratoria nei nati da TC elettivo e da parto eutocico alle varie età gestazionali.

## Discussione

L'analisi dei dati raccolti, in accordo con quelli della letteratura, evidenzia come i nati da taglio cesareo elettivo presentino una morbilità respiratoria significativamente maggiore rispetto ai nati da parto eutocico, soprattutto alle età gestazionali più basse.

I soggetti maggiormente a rischio sono i nati da TC elettivo a 37 settimane di età gestazionale. A 38 settimane la morbilità respiratoria dei nati da TC elettivo rimane ancora significativa rispetto ai nati da parto eutocico, mentre alle età gestazionali successive (39 e 40 settimane) il rischio di patologie respiratorie è trascurabile.

Uno studio inglese evidenzia che nei nati da TC elettivo a 37 e 38 settimane la probabilità di essere sottoposti a ventilazione meccanica è 120 volte superiore rispetto a 39 e 41 settimane. Il commento degli Autori è che devono esistere dei validi motivi per eseguire un TC elettivo sotto le 39 settimane di età gestazionale (3).

Anche gli studi di Zanardo dimostrano un aumento di RDS nei nati da TC elettivo rispetto ai nati da parto eutocico, soprattutto se l'intervento è eseguito prima della 39<sup>a</sup> settimana così come l'elevata incidenza di pneumotorace nei nati da parto per taglio cesareo elettivo che si riduce se la nascita avviene dopo la 39<sup>a</sup> settimana di gestazione (4, 5).

Uno studio pubblicato nel 1996 ha evidenziato che la percentuale di neonati che necessitano di ventilazione assistita dopo taglio cesareo elettivo è del 5,5% a fronte di 1,6% nei nati da parto vaginale (6).

Nei nati da taglio cesareo elettivo in assenza di travaglio sottoposti a ventilazione meccanica il decorso clinico può essere impegnativo, con maggior ricorso a HFOV e somministrazione di steroidi e surfattante (7).

I motivi alla base della patologia respiratoria nei nati da TC elettivo risiedono soprattutto nell'alterata dinamica del riassorbimento del liquido polmonare.

Nel feto infatti i polmoni sono ripieni di liquido polmonare, che ha una funzione importante nello sviluppo delle vie aeree. Esiste infatti una pressione positiva all'interno dei polmoni, dovuta alla produzione di questo liquido e alla resistenza offerta dalla glottide, che favorisce la crescita dei polmoni e lo sviluppo delle unità respiratorie. Alcuni giorni prima della nascita si ha una contrazione della secrezione di liquido che si arresta durante il travaglio di parto per un meccanismo legato al flusso degli ioni cloro e sodio. Nella vita fetale si ha infatti secrezione di ioni cloro che favorisce lo spostamento di liquidi dall'interstizio verso il lume degli alveoli; durante il travaglio si verifica un blocco della secrezione del cloro e si ha la secrezione di ioni sodio nell'interstizio che richiama liquidi dall'alveolo verso gli spazi interstiziali ed i vasi sanguigni. L'inversione del flusso di liquidi è dovuto a diversi mediatori (catecolamine, prostaglandine, cortisolo) il cui livello aumenta nell'ultima fase della gravidanza e in corso di travaglio. La spremitura del torace durante il passaggio nel canale del parto e l'aumento della pressione transpolmonare durante la ventilazione completano la clearance di liquido polmonare, che nella normale transizione dura circa 6 ore (8, 9).

Nel TC elettivo in assenza di travaglio viene a mancare lo stimolo a questa importante fase del riassorbimento di liquido per la mancata secrezione di catecolamine e degli altri mediatori coinvolti, oltre che per l'assenza di spremitura della gabbia toracica. Si ha pertanto una situazione di edema transitorio definita come tachipnea transitoria

neonatale (TTN).

Il liquido in eccesso presente nei polmoni può inoltre interferire con la corretta stratificazione del surfattante sulla superficie degli alveoli, aggravando l'insufficienza respiratoria.

Nel tentativo di ridurre l'incidenza di patologia respiratoria è stata considerata la somministrazione di steroidi antenatali, attualmente raccomandata nei neonati pretermine per migliorare la maturazione polmonare, anche nei neonati a termine in previsione di un taglio cesareo elettivo. Uno studio britannico ha mostrato in effetti una riduzione dei ricoveri per problemi respiratori nei neonati a termine trattati con steroidi rispetto al gruppo di controllo, aprendo un dibattito sull'utilità di tale terapia (10).

Il personale che assiste il neonato dev'essere consapevole dell'aumentato rischio di patologie respiratorie nei neonati sottoposti a TC elettivo, che richiedono quindi un'attenta osservazione e il monitoraggio dei parametri vitali, soprattutto nelle prime ore dopo la nascita, per l'eventuale insorgenza dei segni di distress respiratorio. In tal caso, durante la permanenza del neonato al Nido, l'infermiere dovrà prendersene cura somministrando ossigeno in modo adeguato e con monitoraggio continuo della SpO<sub>2</sub> con ossimetria pulsata; si dovrà inoltre facilitare il lavoro respiratorio con la cura posturale, garantire una corretta alimentazione, compatibilmente con le condizioni cliniche, evitare stimoli eccessivi o inutili, fornire un ambiente termico neutro e favorire il contatto materno.

In conclusione nei nati a termine da TC elettivo il rischio di una complicanza respiratoria è maggiore rispetto ai nati da parto eutocico, soprattutto alle età gestazionali più basse; per ridurre il rischio di distress respiratorio il TC elettivo dovrebbe essere eseguito non prima della 39<sup>a</sup> settimana di gestazione.

## Bibliografia

1. WHO. Appropriate technology for birth. *Lancet* 1985; 2 (8452): 436-437.
2. ISTAT. Gravidanza, parto, allattamento al seno. Giugno 2006.
3. Madar J et al. Surfactant-deficient respiratory distress after elective delivery at "term". *Acta Paediatr.* 1999; 88: 1244-1248.
4. Zanardo V et al. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective cesarean delivery. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 643-647.
5. Zanardo V et al. The influence of timing of elective cesarean section on risk of neonatal pneumothorax. *J. Pediatr.* 2007; 150 (3): 252-255.
6. Annibale DJ et al. Comparative neonatal morbidity of abdominal and vaginal deliveries after uncomplicated pregnancies. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1996; 150 (6): 653-654.
7. Roth-Kleiner M et al. Respiratory distress syndrome in near-term babies after cesarean section. *Swiss Med. Wkly* 2003; 133: 283-288.
8. Moretti C et al. Problemi respiratori e timing del TC di elezione. *Acta Neonatologica e Pediatrica*, 2005; 19: 109-112.
9. Jain L et al. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin. Perinatol.* 2006 Feb; 30 (1): 34-43.
10. Stutchfield P et al. Antenatal betametasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005; 331: 662.

# LA DIETA AD ELIMINAZIONE, LA TERAPIA DELLA DERMATITE ATOPICA: QUANDO? QUANTO?

Antonio Maria Cardona\*, Luigi Ferraro, Carla Vagliasindi

S.S. Pediatria Generale Degenza Ospedale S. G. Battista, Foligno (PG) - A.S.L. 3 Umbria  
\*S.C. Pediatria e Neonatologia (Assisi, Castiglione del Lago, Marsciano, Todi) U.S.L. 2 Umbria

Si definisce **Allergia Alimentare** ogni tipo di reazione avversa agli alimenti in cui è possibile documentare un meccanismo immunologico (IgE, IgG, cellulare).

Si definisce **Intolleranza Alimentare** ogni tipo di reazione avversa in cui non è possibile documentare un meccanismo immunologico.

Le manifestazioni cliniche correlabili sono: diarrea acuta e cronica, shock anafilattico, orticaria acuta con angioedema, dermatite atopica grave persistente e dermatite moderata intermittente, asma e rinite (dopo il primo anno).

Le manifestazioni cliniche poco correlabili sono: coliche del lattante, disturbi del sonno, s. ipercinetica, colon irritabile, dolori addominali ricorrenti, emicrania, s. tensione stanchezza, arresto della crescita.

La diagnosi di Allergia Alimentare o di Intolleranza Alimentare si fa sulla base dell'anamnesi, sulla sintomatologia, *sulla risposta clinica alla dieta ad eliminazione* ed alla ricomparsa dei sintomi al TPO (test di provocazione orale).

I test cutanei, il PRIST ed il RAST possono suffragare la diagnosi.

- Chi deve fare la *dieta di esclusione diagnostica*?
- 1. Chi ha un'anamnesi positiva per reazione avversa ad alimenti.
- 2. Nelle patologie e reazioni IgE mediate tardive.
- 3. Nelle patologie e reazioni non IgE mediate.

• Quanto deve durare?

Dalle due alle quattro settimane. In alcuni casi anche di più.

Possibilmente va fatta con un solo alimento o eliminando i cibi che statisticamente provocano più spesso allergia o intolleranza secondo il criterio epidemiologico dell'età, delle abitudini alimentari (latte nel primo anno di vita; latte, uova, grano, semi, frutta, pesce, negli anni successivi).

Vanno esclusi gli alimenti ricchi o liberatori di istamina, gli alimenti industriali contenenti allergeni occulti o palesi e quelli contenenti conservanti o coloranti.

Deve essere evitato il ricorso a farmaci in particolare Antistaminici e Cortisonici.

La dieta deve essere: RIGOROSA ma PALATABILE. Bisogna tener conto che:

- vi è una scarsa compliance a fare la dieta,
- vi possono essere nuove sensibilizzazioni,

- esiste la possibilità di assunzioni occulte,
- l'alimento sostituito può essere cross-reattivo o aver epitopi con l'alimento sostitutivo (es. latte vaccino con idrolisati, uovo con carne di pollo, ecc.).  
Vanno quindi messi a dieta quei bambini con dermatite atopica severa e persistente con sicura eziologia di allergia od intolleranza all'alimento/i con TPO positivo o quantomeno con criterio ex adiuvantibus.

Nello stabilire i tempi ed i modi della terapia della D.A. è sempre utile valutare l'età del bambino, lo stato d'acuzie o di cronicizzazione, le sedi colpite, le manifestazioni cutanee, l'ambiente dove vive il bambino e lo stile di vita della famiglia.

Ogni indicazione terapeutica va esplicita in maniera chiara e condivisa con i genitori, facendo presente che si tratta di una malattia cronica recidivante, che si può sicuramente gestire al meglio e dove il tempo è il "farmaco" che ha ottenuto i migliori risultati.

La prevenzione, la dieta, la terapia sistemica e locale contro le alterazioni immunologiche, la gestione della terapia antifettiva, la gestione della cute nelle sue varie manifestazioni e tanto buon senso rappresentano il giusto approccio terapeutico.

**D.A. lieve transitoria, SCORAD < 15:**

1° cortisonici topici, 2° inibitori della calcineurina (Pimecrolimus), antistaminici non sedativi.

**D.A. moderata recidivante, SCORAD 15-40:**

+ antistaminici sedativi, UVA terapia, counselling psicosomatico, terapia climatica, antileucotrieni, probiotici, dieta se fatta diagnosi di allergia o intolleranza alimentare.

**D.A. severa persistente SCORAD > 40:**

+ ospedalizzazione, corticosteroidi orali, Ciclosporina A, tacrolimus orale, PUVA terapia (11).

I metodi EASI e SCORAD permettono valutazioni precise, ma sono complicati e poco pratici.

- Come si può più semplicemente valutare la gravità?
- Grave è una D.A. con lesioni essudanti > 5% della superficie cutanea.
- Grave è una D.A. con assenza di risposta al trattamento antinfiammatorio topico.
- Grave è una D.A. che ritorna grave dopo uno o due giorni dalla sospensione della terapia antinfiammatoria topica.

Importante è valutare il prurito in base all'in-

tensità, le crisi diurne, la perdita di sonno, le lesioni da grattamento (4).

**Terapia di base:** programmi educativi, emollienti e restitutivi dei lipidi intercellulari dell'epidermide (ceramici, colesterolo, ac. grassi liberi in rapporto 1:1:1) sono parte integrante e fondamentale della terapia dell'Atopico che ha una barriera epidermica alterata non soltanto nelle zone colpite dalle lesioni eczematose acute ma su tutto l'ambito cutaneo.

## La dieta

Oggi è un momento difficile per le diete, alla cui efficacia ha inferto un duro colpo l'evidence based medicine.

In genere gli alimenti non sono causa rilevante di D.A. Non sono giustificate le misure draconiane che impongono di eliminare dalla dieta del bambino alimenti importanti dal punto di vista nutrizionale senza la presenza di significative sintomatologie, di una rigorosa diagnosi d'allergia alimentare, basata sull'anamnesi e sul test di provocazione positivo o da dieta ad eliminazione.

Secondo Sampson le manifestazioni su base immunologica colpiscono il 6% dei bambini aventi un'età inferiore ai tre anni e le reazioni d'ipersensibilità alimentare non allergica colpiscono lo 0,5-1% della popolazione pediatrica.

Nel primo anno di vita circa il 2,5% dei bambini presenta allergia alle PLV e solo l'1,5% alle proteine dell'uovo.

Comunque gli alimenti più frequentemente responsabili in Pediatria di D.A. sono: latte vaccino, uovo, grano, pesce, arachidi e soia.

L'eliminazione completa dell'alimento è la terapia giusta e la reintroduzione dell'alimento va fatta dopo test d'inserimento che ne valuti la tolleranza (1).

## Prevenzione

La prevenzione (ESPGAN) sui bambini ad alto rischio genetico di DA:

- Dieta in gravidanza non consigliabile.
- Allattamento al seno per i primi 4-6 mesi.
- Svezamento (introduzione di cibi solidi) non prima dei 5-6 mesi.
- Latte formulato ipoallergenico nei lattanti con rischio atopico definito.
- Arachidi e nocciole dopo il terzo anno (American Academy of Pediatrics).

## I fattori infettivi

E' noto da tempo il ruolo dello Stafilococco au-

reo, specie quello produttore di superantigeni, nell'esacerbare e mantenere un'inflammatione cutanea. I superantigeni possono indurre resistenza ai glicocorticoidi da parte delle T cellule contribuendo all'istaurarsi di un quadro di D.A. difficile da trattare. Inoltre il deficit di produzione di citochine di derivazione Th1 e di funzione citotossica T rende la cute più suscettibile alle infezioni virali.

## I fattori ambientali

L'ambiente polveroso, la temperatura troppo alta o troppo bassa, l'alto tasso di umidità, rapidi sbalzi di temperatura, indumenti irritanti, saponi, detersivi o profumi, coloranti e conservanti ed in particolare gli allergeni prodotti dagli Acari rappresentano triggers di aggravamento dei fenomeni di inflammatione della cute.

Creare un microclima ideale, eliminare o isolare i ricettacoli di polvere, detergere la cute con sostanze anallergiche, tenere a contatto della cute dei piccoli pazienti tessuti freschi e naturali rappresentano non secondarie iniziative nella gestione della D.A. (3, 4).

## La terapia sistemica

La terapia sistemica varia in base alla gravità delle lesioni, della fase di acuzie o di cronicizzazione, alla percentuale di cute interessata dalle lesioni.

Il prurito rappresenta il sintomo più fastidioso che spesso anche gli antistaminici di prima generazione (idrossizina [1 mg/Kg]) non riescono a sopire. Gli antistaminici di seconda generazione (Citerizina [5 mg < 30 Kg, 10 mg > 30 Kg], Desloratidina e le loro forme levogire) possono essere utilizzati in base alla loro attività sia antistaminica ed antiserotonica anche come inibitori di alcuni mediatori della flogosi allergica (*da usare per non meno di sette giorni*).

Vi sono studi molto promettenti sull'uso degli anti leucotrienici per lungo tempo (anche alcuni mesi).

L'uso dei probiotici, con il loro favorevole effetto di immunoregolazione trova livelli di evidenza di tipo 1.

Il ricorso a cortisonici per via orale, vista la natura cronica della D.A. e gli effetti collaterali sistemici, vanno usati in casi eccezionali e per brevi periodi.

In casi gravi e selezionati si può utilizzare la Ciclosporina (macrolide immunosoppressore sistemico come inibitore della trascrizione delle citochine e dell'attivazione delle cellule T) (9).

Cinque milligrammi/chilo/die per quindici giorni con graduale sospensione del farmaco in due tre mesi consente un rapido controllo della D.A.

ed una salutare pausa alla asfissiante sintomatologia (8). Per evitare facili ricadute e per allungare il tempo di remissione possono essere utili, ove possibile, cicli di UVA-UVB terapia (9).

## Terapia topica

Detersione e disinfezione delle zone essudanti con Amuchina 0,005 o Cloexidina 1%. Cortisone topico *nelle lesioni che interessano meno del 10% dell'ambito cutaneo*. Utile l'applicazione entro tre minuti dopo bagno con sostanze emollienti ed asciugamento per tamponamento due volte il giorno per tre giorni nelle fasi di acuzie.

Pimecrolimus all'1% al di sotto dei due anni, nell'area del pannolino, nelle pieghe, nelle lesioni essudanti diffuse *per almeno una settimana, almeno fin che dura la componente eritematosa*.

Tacrolimus unguento allo 0,003% nei bambini di 3-12 anni ed allo 0,1% nei bambini sopra i 12 anni nella D.A. non controllata dal cortisonico topico o negli effetti collaterali dello stesso, due volte il giorno finché dura la componente eritematosa.

Pimecrolimus e Tacrolimus andrebbero usati nelle grandi pieghe, nello scroto, nelle palpebre, nell'angolo della bocca.

I farmaci inibitori della Calcineurina (Ciclosporina, Sirolimus, Tacrolimus, Pimecrolimus) sono degli immunosoppressori che oltre ad agire sui T linfociti agiscono anche su eosinofili e mastociti, sulle cellule di Langerhans, cellule dendritiche intraepidermiche assenti in corso di terapia cortisonica locale.

Il Tacrolimus è più potente, ben assorbito a livello cutaneo; ma va usato nei bambini sopra i due anni con D.A. medio grave per brevi periodi.

Il Pimecrolimus è meno potente e meno assorbito a livello cutaneo e può essere usato a tutte l'età nella D.A. lieve per lunghi periodi (4-7).

Per l'applicazione delle creme vale la fingertip unit (quantità di crema che sta su un polpastrello, 0,5 g), serve a medicare un area cutanea pari ad un palmo (4).

## La gestione della cute secca e lichenificata

Nella reidratazione la fingertip serve a medicare l'area di 2 palmi (10).

L'idratazione cutanea riveste un ruolo importante nella D.A.

La cute secca e lichenificata provoca prurito e permette il passaggio dell'epidermide al derma di sostanza e germi che possono riaccendere l'infiammazione cutanea.

L'idratazione attiva e passiva continua, dà be-

neficio e sollievo al bambino malato.

L'uso d'emollienti come lipocrema, creme o unguenti varia a seconda lo stato cutaneo, più la pelle è secca più basso deve essere il rapporto olio/acqua nella composizione del presidio terapeutico-topico.

Uso di creme con attività di reidratazione attiva (**Urea 6%**) entro tre minuti dopo detersione per immersione ed asciugatura delicata per tamponamento (8-10).

**La vit. E:** (tocoferolo libero o acetato + Dime-ticone) ha un'azione antiradicalica ed immunoregolatrice insieme con un'attività occlusiva e semioclusiva e lenitiva sul prurito.

**L'olio distillato di girasole:** permette attraverso l'attivazione dei recettori nucleari specifici presenti nei cheratinociti PPAR la neosintesi dei lipidi intercellulari (ceramidi) e di alcuni enzimi coinvolti nella sintesi lipidica dell'epidermide.

**Idrossidecina:** (ac. grasso di sintesi ricavato dalla pappa reale) stimola la produzione di *Fillagrina* e *Involucrina* di cui la cute atopica è deficitaria. I corneociti contengono fasci di cheratina immersi in una matrice proteica ricca di Fillagrina. Questa molecola proteica, sia per la sua conformazione stereoscopica che quando si degrada, ha forte potere igroscopico.

**ALIAmidi** (Antacoid Local Infuri Antagonism) **Palmidrol, Adelmidrol:** riducono l'eccessivo rilascio dei mediatori dell'infiammazione da parte dei Mastociti, Macrofagi, Basofili. Limitano la stimolazione flogistica delle terminazioni nervose sensitive che determina prurito a livello dermico.

**Preparati misti (Ceramidi, Colesterolo, Ac. grassi liberi in rapporto 1:1:1):** copiano in maniera ottimale i lipidi epidemici con la loro funzione igroscopica, cementante, occlusiva, impermeabilizzante, dalle aggressioni esterne e protettiva dall'eccessiva traspirazione dell'epidermide.

## Bibliografia

1. Sampson HA. J. Clin. Immunol. 2003; (2 Suppl.): S 540-547.
2. Marano E et al. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2003; 1: 22-26.
3. Maiello N et al. Quaderni di Pediatria 2003; 2: 237-329.
4. Bonifazi E. Quaderni di Pediatria 2003; 2: 330-331.
5. Hoare C. Health tehnol. Ass. 2000; 37.
6. Blauvelt A et al. Clin. Immunol. 2003; 111: 560-70.
7. Gupta AK et al. JADV 2002; 16: 100-14.
8. Gelmetti C. La Dermatite Atopica in età Pediatrica 1989.
9. Hanifin JM et al. J. Am. Acad. Dermatol. 2004 Mar; 50 (3): 391-404.
10. Gelmetti C. La scuola dell'Atopia ed. Springer-Verleg 2007.
11. Darsow et al. JEADV 2005; 19: 286-295.



**Futuro Prossimo / Futuro Remoto** Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici

**Convegno: "Viaggio nell'infanzia negata"**

Roma, 13 giugno 2009  
Centro Studi La Marcigliana

**Convegno di Aggiornamento Professionale  
"L'Ospedale ed il Territorio: novità in  
campo pediatrico e neonatologico"**

Rodi, 29 giugno - 4 luglio 2009

**Percorsi clinici in Gastroenterologia  
ed Endocrinologia pediatrica:  
proposte, strategie, obiettivi**

Capo Rizzuto (Crotone), 29-30 giugno 2009

*Segreteria Organizzativa:*  
*iDea congress*  
*Via della Farnesina, 224 - 00194 Roma*  
*Tel. 06.36381573*

**Pediatria Calabria 2009  
XI Convegno Nazionale di Aggiornamento  
in Pediatria**

Capo Rizzuto (Crotone), 2-4 luglio 2009

*Segreteria Organizzativa:*  
*iDea congress*  
*Via della Farnesina, 224 - 00194 Roma*  
*Tel. 06.36381573*

**II Congresso Nazionale della  
Società Italiana di Pediatria Ospedaliera  
"Bambini in Ospedale: strategie  
organizzative e qualità dell'assistenza"**

Montecatini Terme, 24-26 settembre 2009  
Vittoria Centro Congressi

*Segreteria Organizzativa:*  
*Biomedica srl*  
*Via L. Temolo, 4 - 20126 Milano*  
*Tel. 02.45498282*

**V International Workshop on  
Neonatal Nephrology**

Cagliari, 29-31 ottobre 2009  
T Hotel

*Segreteria Organizzativa:*  
*Biomedica srl*  
*Via L. Temolo, 4 - 20126 Milano*  
*Tel. 02.45498282*

**65° Congresso Nazionale della  
Società Italiana di Pediatria (SIP)**

Padova, 27-30 novembre 2009

*Segreteria Organizzativa:*  
*Biomedica srl*  
*Via L. Temolo, 4 - 20126 Milano*  
*Tel. 02.45498282*

**II Corso Residenziale:  
"Il Pediatra ospedaliero ed il bambino  
con patologia grave. L'insufficienza  
respiratoria in Pediatria"**

Roma, 3-4 dicembre 2009

*Segreteria Organizzativa:*  
*Center comunicazione & congressi*  
*Via G. Quagliariello, 27 - 80131 Napoli*  
*Tel. 081.19578490*

**XIII Giornate Pediatriche Normanne  
"Problematiche in Pediatria e  
Neonatologia: avere cura per la  
vita degli altri"**

Aversa, 11-12 dicembre 2009

*Segreteria Organizzativa:*  
*StudioEsse eventi • comunicazione*  
*Via V. Emanuele III, 72 - 81031 Aversa*  
*Tel. 081.8904040*

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

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

