

Rivista Italiana di **Pediatria Ospedaliera**

Rivista della SIPO (Società Italiana Pediatria Ospedaliera)

Volume 3 - n. 1 - Gennaio 2010

VOCI DELLA PEDIATRIA ITALIANA

Sip, Società scientifiche affiliate Sip, ONSP, Operatori Sanitari

COLLABORAZIONE OSPEDALE / TERRITORIO

COLLABORAZIONI CON LE SOCIETA' SCIENTIFICHE Di Riferimento

AREA DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO NAZIONALE

AREA DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE

NOTIZIARIO REGIONALE

OSPEDALITA'

ATTIVITA' SIPO

I Progetti di Educazione alla Salute

FUTURO PROSSIMO / FUTURO REMOTO

Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici

Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera

Fondata da Salvatore Vendemmia

Volume 3 - n. 1 - Gennaio 2010

DIREZIONE E REDAZIONE

Direttore Generale

Salvatore Vendemmia

Direttori

Gennaro Vetrano

Alberto Podestà

Caporedattori

Maria Vendemmia

Luciano Pinto

Raffaella Mormile

Carlo Cioffi

ASSISTENTE DI REDAZIONE

Elena Bernabei

SEGRETERIA DI REDAZIONE

EDITEAM s.a.s.

Gruppo Editoriale

Via Gennari 81, 44042 Cento (Fe)

Tel. 051.904181/903368

Fax 051.903368

staff@editeam.it

EDITORIAL BOARD NAZIONALE

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

EDITORIAL BOARD INTERNAZIONALE

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

SIPO

Società Italiana di Pediatria Ospedaliera

CONSIGLIO DIRETTIVO TRIENNIO 2008-2011

Presidente

Salvatore Vendemmia
Aversa

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

Informazioni

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

Abbonamenti

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

Tiratura e Distribuzione

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

Copyright © 2010



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 Gennaio 2010.

INDICE

Editoriale	pag.	IV
<i>Salvatore Vendemmia</i>		
Un'opportunità da non perdere per la Pediatria Ospedaliera		
<i>Domenico Minasi</i>		
Area di aggiornamento scientifico Nazionale		
Trasmissione perinatale dell'infezione da virus C dell'epatite	"	1
<i>Elisa Bartolini, Giuseppe Indolfi, Clementina Canessa, Emanuela Laudani, Giulia Giusti, Massimo Resti</i>		
Notiziario Regionale		
Porpora Trombotica Trombocitopenica di Mosckovich: descrizione di un caso	"	11
<i>Alfonso D'Apuzzo, Giuseppe Miranda, Paolo Ranieri, Rosa Coppola</i>		
Collaborazioni con le Società scientifiche di Riferimento		
La steatosi epatica in Pediatria: perchè oggi se ne parla tanto?	"	12
<i>Valerio Nobili, Anna Alisi, Matilde Marcellini</i>		
Rapporto e collaborazione Ospedale / Territorio		
Il ruolo del Pediatra in un DH riabilitativo per la disfagia infantile	"	17
<i>Davide Tufarelli, Antonella Cerchiari, Valeriano Griner, Lucio Annibaldi</i>		
Futuro Prossimo / Futuro Remoto <i>Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici</i>	"	20

EDITORIALE

Cari colleghi,

ho il piacere di comunicarvi che l'idea di creare un sindacato, per i pediatri ospedalieri, è in fase di realizzazione.

Da circa un anno ne discutiamo con i rappresentanti nazionali delle sigle sindacali più note ed operative nel campo sanitario. Finalmente la SIPO che, per norma statutaria, è una società scientifica, ha creato le basi reali per costruire un'associazione sindacale, a carattere nazionale, che abbia la capacità di rappresentare la categoria dei medici pediatri ospedalieri. Questa categoria è purtroppo ingabbiata in un contratto collettivo e da sempre ha reclamato l'esigenza e la necessità di risolvere sindacalmente, le preoccupanti problematiche professionali ed economiche che hanno messo in crisi l'identità della loro classe professionale. I tempi sono maturi per realizzare l'obiettivo di creare, rapidamente, una nostra sigla sindacale che abbia diritto di rappresentatività a livello nazionale e regionale. Una sigla in grado di portare avanti le rivendicazioni dei pediatri ospedalieri.

Allego a questa mia breve introduzione una lettera di Domenico Minasi che, su incarico del Direttivo SIPO, ha curato e trattato questo problema, con estrema precisione ed attenzione, offrendoci una soluzione utile e concreta.

Salvatore Vendemmia

Un'opportunità da non perdere per la Pediatria Ospedaliera

Le annose problematiche che da molto tempo caratterizzano il lavoro del medico ospedaliero non hanno avuto in questi anni alcuna risposta dagli organi istituzionali. Si inseriscono purtroppo in una congiuntura politica ed economica nella quale il problema della spesa sanitaria rappresenta una fonte di grave preoccupazione sia a livello regionale che centrale ed in cui, sempre più forti ed indiscutibili, si rendono evidenti preoccupanti segnali di ridimensionamento dell'assistenza ospedaliera.

Da più parti infatti si sostiene che per contenere i costi elevati del nostro SSN sia necessario spostare risorse economiche dall'ospedale al territorio, ridurre drasticamente il numero dei posti letto anche chiudendo o riconvertendo gli ospedali più periferici. Ed è ovvio che in questo contesto la Pediatria Ospedaliera è una tra le specialità più a rischio di un ridimensionamento che non appare oggi solo di tipo quantitativo. Ma l'aspetto più allarmante è che quando si parla dell'assistenza sanitaria in generale, e di quella pediatrica in particolare, si parla quasi sempre e quasi esclusivamente delle cosiddette cure primarie. Di quelle ospedaliere di secondo livello se ne parla talmente po-

co a tal punto che sorge il dubbio che molti credano che non siano più necessarie o che addirittura siano del tutto superflue

Ed è proprio da questo pericolo, dal pericolo di un gravissimo ridimensionamento della Pediatria Ospedaliera, che dobbiamo assolutamente difenderci. Non credo infatti che sia più possibile restare alla finestra ed aspettare gli eventi o, ancor peggio, rimanere passivi mentre altri decidono per noi il nostro futuro, magari senza neanche ascoltare le nostre ragioni.

E' pertanto indispensabile un fondamentale cambiamento del modo di interpretare il nostro ruolo di medici ospedalieri e, soprattutto, è indispensabile un cambiamento radicale del nostro modo di stare insieme per difendere la nostra posizione nell'ambito del sistema sanitario del nostro Paese, per migliorare le nostre condizioni di lavoro e, più di ogni altra cosa, per ribadire l'insostituibilità del nostro operato a favore del bambino.

Proprio per tutte queste considerazioni è giunto il momento di aprire all'interno alla nostra categoria un confronto costruttivo finalizzato ad in-

dividuare strategie operative che siano utili a ridare alla Pediatria Ospedaliera italiana una nuova consapevolezza della propria forza, delle proprie capacità culturali, del proprio ruolo nell'ambito dell'articolato sistema assistenziale italiano.

Per fare questo è però indispensabile che anche i pediatri ospedalieri elaborino un progetto che consenta loro di realizzare una nuova organizzazione che sia capace di rappresentare la categoria nella sua globalità, che possa dare voce a tutte le istanze della Pediatria Ospedaliera, che sia in grado di affrontare i problemi che da tempo l'affliggono non solo in termini di analisi e proposte, ma anche individuando e suggerendo percorsi operativi che possano consentire di risolverli.

In tal senso sono oramai maturi i tempi per costituire un'associazione sindacale di tutti i pediatri e neonatologi italiani che sia in grado di ridare alla Pediatria Ospedaliera italiana quella giusta rappresentatività a livello istituzionale che merita e che possa diventare un sicuro punto di riferimento per tutte problematiche che quotidianamente caratterizzano il lavoro del pediatra ospedaliero.

E' comunque evidente che un'associazione costituita esclusivamente da pediatri difficilmente potrebbe raggiungere una rappresentatività tale da conferirgli la stessa autonomia sindacale che caratterizza le grandi associazioni di categoria (ANAAO, CIMO, ecc.). Tuttavia esiste, ed è concreta, la possibilità che tale associazione possa confederarsi in piena autonomia con un sindacato "maggiore" per ottenere la possibilità di rappresentare a pieno titolo le istanze dei propri iscritti. Questa opportunità mi è stata recentemente confermata dall'amico e collega Ricciardi, componente del direttivo nazionale del sindacato CIMO.

Il sindacato CIMO, Confederazione Italiana Medici Ospedalieri, attualmente il secondo sindacato di categoria con oltre 10.000 iscritti, nell'ultimo consiglio nazionale ha infatti preso la decisione di rimanere sindacato dei soli medici, al contrario di quasi tutti gli altri sindacati, che alla luce della legge Brunetta, che elimina l'area della dirigenza medica trasformandola in area sanitaria, hanno preferito imbarcare le altre professioni sanitarie, aumentando da un lato gli iscritti, ma perdendo dall'altro la specificità.

La direzione nazionale della CIMO ha quindi deciso, anche con opportune modifiche dello statuto, di divenire il braccio sindacale di altre associazioni di categoria che avrebbero così la possibilità di far sentire la loro voce sorretta dalla forza dei numeri di un sindacato molto rappresentativo.

Nel nostro caso, qualora si decidesse di rendere concreta questa ipotesi di collaborazione, che sarebbe la prima anche per la stessa CIMO, la rappresentanza e l'autonomia dell'associazione sindacale dei pediatri ospedalieri sarebbero messe a punto dai vertici della nuova associazione dei pediatri e da quelli della CIMO. L'immediata conseguenza di questo accordo sarebbe la garanzia della presenza di un rappresentante dei pediatri ospedalieri su ogni tavolo istituzionale. Non credo sia poco considerato che il sindacato è l'unico interlocutore istituzionale dei direttori generali, dei tavoli di concertazione regionale, del governo (nella veste dell'ARAN), del Ministero della Sanità e del Welfare.

A questo punto non rimane che "contarci" e passare, finalmente, dalle parole ai fatti!

Domenico Minasi
UOC di Pediatria-Polistena ASP
di Reggio Calabria

TRASMISSIONE PERINATALE DELL'INFEZIONE DA VIRUS C DELL'EPATITE

Elisa Bartolini, Giuseppe Indolfi, Clementina Canessa,
Emanuela Laudani, Giulia Giusti, Massimo Resti

Pediatria Medica, Epatologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer,
Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Firenze

Abstract

L'epatite da virus C è la più comune epatopatia cronica in età pediatrica nei Paesi industrializzati. La trasmissione perinatale, principale fonte di infezione nei bambini, si verifica quasi esclusivamente da donne viremiche. Tutti i nati da madri con anticorpi contro il virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus, HCV*) devono essere sottoposti a screening diagnostico per verificare o escludere la trasmissione dell'infezione. Alcuni fattori aumentano il rischio di trasmissione perinatale, tra questi la viremia materna, l'infezione delle cellule linfocitarie materne, la rottura precoce delle membrane (prima di 6 ore dal parto) e le procedure ostetriche che espongono il neonato a sangue materno infetto durante il parto per via vaginale. Altri fattori, come la coinfezione materna HCV-virus dell'immunodeficienza umana, la storia materna di utilizzo di droghe per via endovenosa e l'infezione del padre, predicono il rischio di trasmissione perinatale essendo ad esso indirettamente correlati. Il ruolo di questi fattori sembra, infatti, essere mediato dall'infezione HCV delle cellule linfocitarie materne. Nelle madri con infezione cronica da HCV non è indicato il parto tramite taglio cesareo e non è controindicato l'allattamento al seno, a meno che non siano presenti lesioni sanguinanti a livello dei capezzoli. La nascita di un figlio infetto non aumenta il rischio di trasmissione nelle gravidanze successive. Fattori immunogenetici e genotipo HCV non correlano con il rischio di trasmissione perinatale. Nonostante le molte conoscenze sui fattori di rischio coinvolti nella trasmissione perinatale dell'infezione da HCV, attualmente il meccanismo ultimo e il *timing* esatto della trasmissione non sono ancora noti.

Introduzione

Il virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus, HCV*), isolato e clonato per la prima volta nel 1989 (1, 2) è un virus a RNA a singola catena appartenente al genere *Hepacivirus*, famiglia *Flaviviridae* (3).

HCV con il virus dell'epatite B, è la principale causa di epatite cronica virale in età pediatrica e adulta (4). Nei Paesi industrializzati con l'introduzione del programma di vaccinazione di massa per il virus dell'epatite B, l'infezione da HCV è diventata la più importante causa di epatopatia cronica ad eziologia infettiva nel bambino (5). Dati recenti del CDC (*Centres for Diseases Control and Prevention*) dimostrano che negli Stati Uniti la sieroprevalenza degli anticorpi anti-HCV è 0,2% nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni e 0,4% in quelli di età compresa tra 12 e 19 anni (6). Prevalenze simili sono state riportate nell'Europa dell'Ovest (7), in Nord America (8), Mongolia (9) e in Giappone (10). Prevalenze maggiori, superiori a 10-15% sono state identificate in Arabia Saudita e in alcune zone dell'Africa (11, 12). Prima del 1992, anno di introduzione dello screening obbligatorio di sangue ed emoderivati, la principale fonte di contagio da HCV in età pediatrica era rappresentata dalle trasfusioni (13-15). Per tale motivo l'incidenza di infezione da virus C è tuttora particolarmente elevata in alcuni gruppi di bambini che hanno effettuato ripetute trasfusioni come i sopravvissuti a neoplasie, quelli con disturbi ematologici o bambini con insufficienza renale cronica trattati con emodialisi (16, 17). Dal 1992 la trasmissione perinatale è diventata la principale fonte di infezione in età pediatrica (13-15).

Il meccanismo ultimo della trasmissione dell'infezione da madre a figlio è tuttora sconosciuto. Numerosi studi hanno valutato i fattori di rischio per la trasmissione perinatale identificando e permettendo la classificazione di tre differenti categorie di rischio:

1. fattori che aumentano il rischio;
2. fattori che predicono il rischio;
3. fattori che non sono associati con il rischio di trasmissione.

Obiettivo del presente studio è riassumere le attuali conoscenze su fattori di rischio e meccanismi biologici della trasmissione perinatale dell'infezione da HCV.

Timing della trasmissione

Il momento esatto della trasmissione dell'infezione da madre a figlio è tuttora sconosciuto. Il virus può essere trasmesso sia durante la vita intrauterina che al momento del parto. Il ritrovamento del genoma virale nel siero di neonati nelle prime 24 ore di vita, suggerisce la possibilità di contagio precoce durante la vita intrauterina (18-20). Circa 1/3 dei bambini nati da madri infette contrae l'infezione in questa fase della gravidanza (20). Tuttavia, nella maggior parte dei bambini infetti il virus è identificabile con metodiche molecolari solo a distanza di alcuni mesi dal parto, suggerendo la maggior efficacia della trasmissione perinatale cioè la trasmissione che avviene al momento del parto o nella fasi terminali della gravidanza (21-23). In favore della trasmissione intraparto, uno studio recente effettuato su gruppi di gemelli nati da madri HCV positive ha dimostrato che la trasmissione dell'infezione nei gemelli è spesso discordante ed il secondo nato ha un rischio maggiore di contrarre l'infezione. Gli autori suggeriscono come possibile spiegazione che la separazione della placenta durante il parto esponga il secondo gemello ad un contatto maggiore con il sangue infetto e conseguentemente al contagio intraparto.

Diagnosi di trasmissione perinatale

Analogamente a ciò che accade nella popolazione adulta, la diagnosi di infezione perinatale da virus C si basa sul rilievo di anticorpi anti-HCV e sul dosaggio di HCV-RNA con metodica PCR su sangue periferico. In letteratura sono spesso stati utilizzati criteri differenti per definire l'infezione perinatale. Una definizione pratica, ampiamente diffusa e condivisa (24-27) è considerare i bambini nati da madre anti-HCV positiva infetti quando:

1. HCV-RNA è dosabile almeno su due campioni di siero del bambino dopo i primi tre mesi, nel primo anno di vita, e/o quando
2. la ricerca degli anticorpi anti-HCV è positiva dopo il 18° mese di vita.

La sensibilità della PCR per la diagnosi di avvenuta infezione, aumenta a distanza dal parto con il graduale incremento dei valori di viremia nei soggetti infetti fino alla soglia di dosabilità (20-23, 28). C'è accordo nell'eseguire la PCR a partire dal terzo mese di vita e ripeterla, se positiva, dopo i 6 mesi (24, 26, 27, 29). La ricerca degli anticorpi anti-HCV ha significato solo se eseguita dopo 18 mesi di vita per il passaggio degli anticorpi materni durante la gravidanza da madre

a feto. Alcuni ricercatori suggeriscono altre flow-chart diagnostiche, potenzialmente vantaggiose dal punto di vista costo-beneficio e variabili in relazione al rilievo di HCV-RNA nella madre, al livello di transaminasi nel bambino e alla concordanza tra il genotipo materno e quello del bambino come ulteriore criterio non essenziale per la definizione di infezione perinatale (24, 29). La ricerca di HCV-RNA con metodica PCR su sangue di cordone ombelicale per confermare la trasmissione perinatale è gravata da bassa sensibilità e non ha alcun valore diagnostico (30).

Epidemiologia della trasmissione perinatale

Da una revisione sistematica di un gran numero di studi sulla trasmissione perinatale di HCV eseguiti dal 1992 al 2000, l'incidenza di trasmissione perinatale è 1,7% quando la madre è anti-HCV positiva indipendentemente dalla presenza di viremia, 4,3% quando la madre è viremica e 19,4% quando la madre è coinfecta con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Tra i 383 casi di trasmissione verticale identificati in questo studio, solo in un bambino la trasmissione perinatale è avvenuta da madre non viremica (31). I risultati di studi epidemiologici più recenti non si discostano da quelli descritti (22, 26, 32-34).

Fattori che aumentano il rischio di trasmissione perinatale, fattori che predicano il rischio, fattori non associati al rischio di trasmissione perinatale

Nella tabella 1 sono riassunte le attuali conoscenze sui fattori di rischio associati alla trasmissione perinatale di HCV.

Fattori che aumentano il rischio di trasmissione perinatale del virus dell'epatite C

- **Viremia HCV.** La trasmissione perinatale avviene quasi esclusivamente da donne viremiche cioè da donne con HCV-RNA dosabile con metodica PCR nel sangue periferico (19, 26, 35-39). Nonostante occasionalmente alcuni autori (26, 36, 37) abbiano descritto donne non viremiche che hanno trasmesso l'infezione, la viremia materna è considerata un fattore essenziale. L'andamento della viremia, tanto nei bambini quanto negli adulti, può essere intermittente, pertanto la negatività della ricerca di HCV-

Tabella 1
FATTORI DI RISCHIO PER LA TRASMISSIONE PERINATALE DEL VIRUS DELL'EPATITE C

Fattori di rischio	Fattori predittivi	Fattori non associati al rischio
Viremia materna	Coinfezione HCV-HIV	Tipo di parto
Infezione linfocitaria materna	Utilizzo di droghe per via endovenosa	Precedenti figli infetti
Sesso femminile del nascituro	Attività di malattia materna (ipertransaminasemia)	Allattamento al seno
Rottura precoce delle membrane, complicanze del parto	Infezione paterna	Genotipo
Procedure ostetriche ed esposizione intra-parto a sangue materno infetto		Concordanza materno-fetale HLA

Note: HCV, virus dell'epatite C; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HLA, sistema maggiore di istocompatibilità.

RNA prima o all'inizio della gravidanza, non può escludere la possibilità di una positività nelle successive settimane di gestazione con conseguente rischio di trasmissione perinatale (19). I dati disponibili circa il possibile ruolo dei livelli di viremia materna per la trasmissione perinatale sono contrastanti (19, 30, 34, 40-44). Alcuni studi in letteratura riportano che livelli elevati di HCV-RNA nel siero materno si associano ad un più alto rischio di trasmissione (40-44). Altri studi non dimostrano quest'associazione ed evidenziano sovrapposizione dei livelli di viremia delle madri che trasmettono e non trasmettono l'infezione (19, 30, 34). Una possibile spiegazione per questi risultati contrastanti potrebbe riguardare il momento in cui viene eseguita la PCR per HCV-RNA durante la gravidanza. La concentrazione di HCV-RNA nel siero, infatti, è fluttuante durante la gravidanza e solitamente aumenta nel terzo trimestre (45, 46). Tutti gli studi concordano nel dire che durante la gravidanza non è possibile identificare un valore di viremia al di sotto del quale il rischio di trasmissione dell'infezione al figlio si annulli.

- **Infezione delle cellule mononucleate del sangue periferico.** L'infezione da parte del virus dell'epatite C delle cellule mononucleate materne aumenta il rischio di trasmissione perinatale (47, 48).
- **Sesso.** In un recente studio multicentrico europeo è stato dimostrato che i neonati di sesso femminile hanno un rischio due volte maggiore rispetto a quelli di sesso maschile di contrarre l'infezione (26). Come suggerito recentemente dagli stessi autori, tale differenza potrebbe essere spiegata dalla diversa capacità di risposta alle infezioni tra il sesso maschile e quello femminile (49). Studi precedenti non sono riusciti a dimostrare nessuna relazione tra sesso e trasmissione perinatale di HCV (19, 36).

- **Rottura precoce delle membrane e complicanze legate al parto.** La rottura delle membrane per più di 6 ore si associa ad un aumentato rischio di trasmissione perinatale (26, 34, 50).
- **Procedure ostetriche ed esposizione intra-parto a sangue materno infetto da HCV.** I dati a nostra disposizione circa il possibile ruolo delle manovre ostetriche nel promuovere la trasmissione iatrogena del virus dell'epatite C sono pochi e non permettono di trarre conclusioni definitive. Per quanto riguarda il rischio di trasmissione connesso all'esecuzione dell'amniocentesi, ad esempio, il virus dell'epatite C (51) è stato riscontrato nel liquido amniotico solo nel 6,3% delle madri viremiche che si sono sottoposte ad amniocentesi durante il quarto mese di gravidanza (52).

Fattori che predicano il rischio di trasmissione perinatale di HCV

- **Confezione HIV.** Il rischio di trasmissione perinatale del virus dell'epatite C aumenta nelle madri con coinfezione HCV-HIV, non trattate con farmaci anti-retrovirali (21, 22, 36, 41, 53-57). Secondo alcuni autori l'aumento del rischio di trasmissione perinatale da donne coinfette è secondario all'aumento dei livelli di viremia HCV. Nelle donne coinfette HCV-HIV i livelli di viremia HCV sono, infatti, più elevati per l'immunodepressione connessa all'infezione HIV (55). Un'ipotesi alternativa riguarda la capacità del virus HIV di (58) facilitare l'ingresso e la replicazione del virus dell'epatite C all'interno delle cellule del sangue periferico materno, condizione associata ad un aumentato rischio di trasmissione perinatale (47, 48). La infezione HCV-HIV e la storia di tossicodipendenza materna sono spesso associate (33): recentemente è stato dimostrato che l'elevato rischio di tra-

missione perinatale dell'epatite C nei nati da madre coinfecta è secondario alla storia materna di utilizzo di droghe per via endovenosa (33).

- **Infezione del padre.** L'infezione HCV del padre-partner sessuale di una madre infetta, ha valore predittivo circa il rischio di trasmissione perinatale (59), anch'esso, come la coinfezione HCV-HIV, secondario alla storia materna di utilizzo di droghe per via endovenosa (59).
- **Storia materna di utilizzo di droghe per via endovenosa.** Diversi autori hanno dimostrato che la storia materna di utilizzo di droghe per via endovenosa aumenta il rischio di trasmissione perinatale di HCV (36, 48, 60-63). Solo uno studio recente non è riuscito a dimostrare alcuna correlazione tra storia di tossicodipendenza e rischio di trasmissione perinatale (26). L'infezione delle cellule linfocitarie materne si realizza significativamente più spesso nelle madri con storia di utilizzo di droghe per via endovenosa piuttosto che nelle donne che non hanno un passato di tossicodipendenza (64). Recentemente è stato dimostrato che l'aumentato rischio di trasmissione perinatale da madri con storia di utilizzo di droghe per via endovenosa, è secondario all'infezione HCV delle cellule mononucleari del sangue periferico (48).
- **Attività di malattia materna: alanina transaminasi.** L'influenza dell'attività di malattia materna sulla probabilità di trasmissione dell'infezione al figlio non è stata sufficientemente indagata. Due studi recenti hanno dimostrato che nelle madri infette elevati valori di alanina transaminasi nell'anno che precede la gravidanza ed al momento del parto si associano ad un aumentato rischio di trasmissione perinatale (65, 66). Almeno due differenti spiegazioni sono possibili: in primo luogo le madri con maggiore citolisi epatica, hanno una malattia più aggressiva che si associa anche a livelli di viremia più elevati (67); in seconda ipotesi nei soggetti con ipertransaminasemia l'eterogenicità delle quasi specie virali HCV è maggiore e questa condizione è in grado di favorire la trasmissione perinatale sia di HCV che di HIV (19, 64, 68).

Fattori non associati al rischio di trasmissione perinatale di HCV

- **Tipo di parto.** Allo stato attuale, come recentemente confermato da una *Cochrane review* (69), non sono disponibili *trial* controllati e randomizzati per valutare in modo definitivo se il parto cesareo di elezione piuttosto che il parto naturale possa ridurre il rischio di trasmissione perinatale. Alcuni studi non dimostrano al-

cuna influenza della modalità di parto (cesareo vs naturale) sul rischio di trasmissione perinatale (19, 22, 26, 30, 33, 36, 38, 50, 56, 57). Solo uno studio pubblicato nel 2000 ha dimostrato che il parto cesareo di elezione eseguito prima della rottura delle membrane, riduce il rischio di trasmissione perinatale rispetto al parto naturale o al cesareo eseguito in urgenza (21). Nel particolare contesto di madri coinfecte HIV-HCV i risultati sul possibile ruolo protettivo del parto cesareo verso la trasmissione perinatale di HCV sono contrastanti (69). L'*European Paediatric Hepatitis C Virus Network* (22) ha dimostrato che il parto cesareo di elezione in madri coinfecte HCV-HIV protegge contro la trasmissione di HCV. Questi risultati non sono stati confermati in successivi lavori condotti dallo stesso gruppo su madri coinfecte HCV-HIV trattate con terapia anti-retrovirale (26).

- **Rischio per le gravidanze successive se nella gravidanza precedente era avvenuta trasmissione perinatale dell'infezione.** Le madri che hanno trasmesso l'infezione in una precedente gravidanza non hanno un rischio maggiore di trasmettere l'infezione nelle gravidanze successive (70).
- **Allattamento al seno.** Le madri con infezione da HCV possono allattare al seno i loro figli. HCV-RNA è stato rilevato nel latte umano e nel colostro (71-73). Teoricamente le madri potrebbero trasmettere l'infezione ai loro figli allattati al seno, tuttavia il livello di viremia presente è troppo basso per infettare il neonato e comunque, anche se presente, questa minima quantità di HCV-RNA è inattivata dal succo gastrico. Malgrado un isolato caso descritto in letteratura di trasmissione dell'infezione attraverso il latte materno (74), dati su ampie coorti di madri HCV-positivo e i loro figli, dimostrano che l'allattamento al seno può essere praticato in sicurezza senza aumentare il rischio di trasmissione perinatale, fermo restando che i capezzoli siano integri e non ci siano lesioni sanguinanti (21, 22, 33, 38, 50, 71, 73, 75-77). Per le madri con coinfezione HCV-HIV, come per quanto riguardava l'indicazione al parto tramite taglio cesareo esistono dati contrastanti, così circa la possibilità di allattamento al seno. L'aumentato rischio di trasmissione di HCV da madri coinfecte HCV-HIV non trattate (22), non è stato confermato nelle donne che hanno ricevuto terapia anti-retrovirale (26). Un suggerimento pratico per le madri con coinfezione HIV-HCV circa la scelta della modalità di parto e se effettuare l'allattamento al seno è quello di seguire le attuali raccomandazioni per l'infezione da HIV indipendentemente dalla coinfezione con HCV.

- **Genotipo HCV.** Non è stata dimostrata alcuna relazione tra rischio di trasmissione perinatale e genotipo HCV materno (19, 66, 78, 79).
- **Concordanza HLA tra madre e figlio.** I fattori immunogenetici correlati all'aplotipo HLA della madre e del figlio e la loro concordanza sono stati accuratamente studiati nel valutare i meccanismi di trasmissione perinatale di numerose infezioni virali (80, 81). In un recente studio italiano è stato visto che la discordanza tra il sistema HLA della madre e del figlio non riveste alcun ruolo sulla trasmissione perinatale di HCV a differenza di quanto dimostrato in precedenza per HIV dove la concordanza ha un ruolo protettivo sulla trasmissione (82).

Il ruolo centrale dell'infezione linfocitaria: prospettive future

In due studi italiani del 2000 e del 2008 (47, 48) è stato dimostrato che l'infezione delle cellule linfocitarie materne da parte di HCV e l'attività replicativa del virus all'interno delle stesse è strettamente correlata con la trasmissione perinatale (47).

Alcuni importanti fattori di rischio per la trasmissione perinatale, come la coinfezione HIV-HCV, la storia materna di tossicodipendenza, l'infezione paterna e l'infezione delle cellule linfocitarie materne spesso coesistono nella stessa madre (33, 59, 64, 83). Per tale motivo, per valutare il peso dei singoli fattori sulla trasmissione sono state eseguite analisi multivariate su gruppi numerosi di madri con infezione da virus C insieme ai loro figli. I risultati dimostrano che l'aumento del rischio connesso con la coinfezione materna HIV-HCV e con l'infezione HCV paterna è dipendente dalla storia materna di tossicodipendenza (33, 59). A sua volta, il rischio di trasmissione perinatale connesso alla tossicodipendenza materna è secondario all'infezione delle cellule linfocitarie materne (48). Questi risultati suggeriscono che la presenza del virus all'interno delle cellule linfocitarie materne sia il fattore di rischio più importante per la trasmissione perinatale di HCV (47). Gli aspetti virologici che favoriscono l'ingresso del virus nella cellule mononucleate ed il meccanismo attraverso il quale l'infezione delle cellule materne favorisca la trasmissione perinatale deve essere ancora chiarito. A tale proposito sono state fornite interessanti ipotesi. Una prima ipotesi riguarda la possibilità che le cellule linfocitarie materne infettate da HCV funzionino da vettore del virus e *carrier* dell'infezione nel figlio. In secondo luogo è possibile che specifiche varianti virali siano dotate di un vantaggio che gli

consenta di infettare le cellule mononucleate materne e così di interagire e superare le difese immunitarie della barriera placentare (48). Il meccanismo che sottende il passaggio di HCV dalle cellule linfocitarie materne alle cellule bersaglio nel nuovo ospite deve ancora essere chiarito.

Conclusione

L'infezione da virus dell'epatite C trasmessa da madre a figlio cronicizza in più dell'80% dei casi. La malattia, solitamente, ha un decorso asintomatico nonostante l'andamento variabile e fluttuante della viremia e delle transaminasi che talvolta possono raggiungere valori compatibili con un quadro di epatite acuta. La *clearance* spontanea della viremia avviene in pochi bambini con infezione cronica da virus C. Valori elevati di transaminasi durante il primo anno di vita e l'infezione da genotipo 3 si associano ad una maggiore probabilità di eliminazione del virus e normalizzazione del pattern biochimico (29, 84). Recentemente è stato dimostrato che la precoce e rapida progressione della malattia epatica verso l'insufficienza epatica grave è possibile in età pediatrica e si realizza in una minoranza di bambini con infezione da genotipo 1a e nati da madre con storia di tossicodipendenza (84).

Nonostante l'aumento delle conoscenze sui fattori di rischio che influenzano la trasmissione perinatale dell'infezione da virus dell'epatite C, sono ancora poche le conoscenze su meccanismi e *timing* dell'infezione perinatale. Differenti studi sui fattori di rischio per la trasmissione perinatale di HCV hanno identificato il ruolo centrale dell'infezione linfocitaria materna (33, 47, 48, 59, 64).

Allo stato attuale, tutti i bambini nati da madre anti-HCV positiva devono essere sottoposti a test di screening per la diagnosi di infezione. Il parto cesareo non è raccomandato nelle donne con la sola infezione da HCV. Le madri infette possono allattare il proprio bambino, purchè la superficie dei capezzoli sia integra.

Bibliografia

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989; 244: 359-362.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 1989; 244: 362-364.
3. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus 15 years on. *J. Gen. Virol.*, 2004; 85: 3173-3188.

4. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology*, 2006; 44: 521-526.
5. Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, 2005; 16: 296-305.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics*, 1998; 101: 481-485.
7. Romanò L, Azara A, Chiamonte M, De Mattia D, Giammanco A, Moschen ME, Scarpa B, Stroffolini T, Zanetti AR. Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. *Infection*, 1994; 22: 350-352.
8. Jonas MM, Robertson LM, Middleman AB. Low prevalence of antibody to hepatitis C virus in an urban adolescent population. *J. Pediatr.*, 1997; 131: 314-316.
9. Davaalkham D, Ojima T, Nymadawa P, Uehara R, Watanabe M, Oki I, Nakamura Y. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection in Mongolian children: Findings from a nationwide survey. *J. Med. Virol.*, 2006; 78: 466-472.
10. Tanaka E, Kiyosawa K, Sodeyama T, Hayata T, Ohike Y, Nakano Y, Yoshizawa K, Furuta S, Watanabe Y, Watanabe J. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese schoolchildren: comparison with adult blood donors. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992; 46: 460-464.
11. Al-Faleh FZ, Ayoola EA, Al-Jeffry M, Al-Rashed R, Al-Mofarreh M, Arif M, Ramia S, Al-Karawi M, Al-Shabrawy M. Prevalence of antibody to hepatitis C virus among Saudi Arabian children: a community-based study. *Hepatology*, 1991; 14: 215-218.
12. El-Nanawy AA, El Azzouni OF, Soliman AT, Amer AE, Demian RS, El-Sayed HM. Prevalence of hepatitis-C antibody seropositivity in healthy Egyptian children and four high risk groups. *J. Trop. Pediatr.*, 1995; 41: 341-343.
13. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Crivellaro C, Zancan L, Azzari C, Gussetti N, Tasso L, Faggion S. Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. *J. Pediatr.*, 1998; 133: 378-381.
14. Bortolotti F, Iorio R, Resti M, Verucchi G, Giacchino R, Vegnente A, Vajro P, Marazzi MG, Marcellini M, Barbera C, Zuin G, Zancan L, Maggiore G; Italian Observatory for the Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection. An epidemiological survey of hepatitis C virus infection in Italian children in the decade 1990-1999. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2001; 32: 562-566.
15. Bortolotti F, Iorio R, Resti M, Cammà C, Marcellini M, Giacchino R, Marazzi MG, Verucchi G, Zancan L, Barbera C, Maggiore G, Vajro P, Giannattasio A, Bartolacci S; Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J. Hepatol.*, 2007; 46: 783-790.
16. Jonas MM, Zilleruelo GE, LaRue SI, Abitbol C, Strauss J, Lu Y. Hepatitis C infection in a pediatric dialysis population. *Pediatrics*, 1992; 89: 707-709.
17. Locasciulli A, Bacigalupo A, Vanlint MT, Tagger A, Uderzo C, Portmann B, Shulman HM, Alberti A. Hepatitis C virus infection in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, 1991; 52: 315-318.
18. Weiner AJ, Thaler MM, Crawford K, Ching K, Kansopon J, Chien DY, Hall JE, Hu F, Houghton M. A unique, predominant hepatitis C virus variant found in an infant born to a mother with multiple variants. *J. Virol.*, 1993; 67: 4365-4368.
19. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ*, 1998; 317: 437-441.
20. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML; European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, 2005; 90: 156-160.
21. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*, 2000; 356: 904-907.
22. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *BJOG*, 2001; 108: 371-377.
23. Steininger C, Kundi M, Jatzko G, Kiss H, Lischka A, Holzmann H. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J. Infect. Dis.*, 2003; 187: 345-351.
24. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2002; 36: 106-113.
25. Resti M, Bortolotti F, Vajro P, Maggiore G; Committee of Hepatology of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. *Dig. Liver. Dis.*, 2003; 35: 453-457.
26. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex-but not elective cesarean section-effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J. Infect. Dis.*, 2005; 192: 1872-9.
27. Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly DA. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch. Dis. Child.*, 2006; 91: 781-785.
28. Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J. Med. Virol.*, 2006; 78: 305-310.
29. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, Zancan L, Pedditzi S, Bortolotti F. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol.*, 2003; 70: 373-377.
30. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*, 2000; 31: 751-755.
31. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology*, 2001; 34: 223-229.
32. Healy CM, Cafferkey MT, Conroy A, Dooley S, Hall WW, Beckett M, Clarke TA, White MJ, Gorman WA, Butler KM. Outcome of infants born to hepatitis C infected women. *Ir. J. Med. Sci.*, 2001; 170: 103-106.
33. Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F, Marcellini M, Moriondo M, de Martino M, Vierucci A; Italian Study Group on Mother-to-Infant Hepatitis C Virus Transmission. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1.372 mother-infant pairs. *J. Infect. Dis.*, 2002; 185: 567-572.
34. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, Alter MJ. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J. Infect. Dis.*, 2005; 192: 1880-1889.
35. Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW. Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *BMJ*, 1997; 315: 333-337.
36. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE, Landesman SH, Rubinstein A, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics*, 1998; 102: 355-359.
37. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. European Paediatric Hepatitis C Virus Infection. *J. Infect. Dis.*, 2000; 181: 419-424.
38. Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldo F, Ciana G, Fertz C, Alberico S, Campello C. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J. Med. Virol.*, 2002; 67: 137-142.
39. Saez A, Losa M, Lo Iacono O, Lozano C, Alvarez E, Pita L, Garcia-

- Monzón C. Diagnostic and prognostic value of virologic tests in vertical transmission of hepatitis C virus infection: results of a large prospective study in pregnant women. *Hepatogastroenterology*, 2004; 51: 1104-1108.
40. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Yeh SH, Hwang LH, Chang MH, Hwang SC, Chen PJ, Chen DS. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J. Infect. Dis.*, 1994; 169: 638-641.
41. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, Ujiie N, Endo C, Matsui A. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 744-750.
42. Matsubara T, Sumazaki R, Takita H. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a prospective study. *Eur. J. Pediatr.*, 1995; 154: 973-978.
43. Moriya T, Sasaki F, Mizui M, Ohno N, Mohri H, Mishiro S, Yoshizawa H. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed. Pharmacother.*, 1995; 49: 59-64.
44. Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T, Matsuda R, Tazawa Y, Shiraki K, Hino S. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high viral load, vaginal delivery and negative anti-NS4 antibody. *J. Infect. Dis.*, 2000; 182: 1511-1514.
45. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, Kilani A, Erlinger S, Valla D, Marcellin P. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2000; 32: 293-299.
46. Paternoster DM, Santarossa C, Grella P, Palù G, Baldo V, Boccagni P, Floreani A. Viral load in HCV RNA-positive pregnant women. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001; 96: 2751-2754.
47. Azzari C, Resti M, Moriondo M, Ferrari R, Lionetti P, Vierucci A. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. *Blood*, 2000; 96: 2045-2048.
48. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Betti L, Gambineri E, de Martino M, Resti M. Higher risk of hepatitis C virus perinatal transmission from drug user mothers is mediated by peripheral blood mononuclear cell infection. *J. Med. Virol.*, 2008; 80: 65-71.
49. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA; European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Age-Related Lymphocyte and Neutrophil Levels in Children of Hepatitis C-Infected Women. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2008; epub ahead of print.
50. Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, Collins E, Saunders JB, McCaughan GW, Cossart YE. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J. Viral. Hepat.*, 1997; 4: 395-409.
51. Minola E, Maccabruni A, Pacati I, Martinetti M. Amniocentesis as a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology*, 2001; 33: 1341-1342.
52. Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, Grangé JD. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J. Hepatol.*, 1999; 31: 416-420.
53. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, Riva C, Musso A, Ricotti E, Palomba E, Scolfaro C, Verme G, Bonino F. Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology*, 1995; 21: 328-332.
54. Paccagnini S, Principi N, Massironi E, Tanzi E, Romanò L, Muggiasca ML, Ragni MC, Salvaggio L. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995; 14: 195-199.
55. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML, D'Amico E, Cambiè G, Vecchi L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet*, 1995; 345: 289-291.
56. Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, Principi N, Ruga E, Dallacasa P, Maccabruni A. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfected with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 25: 1121-1124.
57. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershov R, Mofenson LM, Landesman SH, Hollinger FB, Davenney K, Riley L, Diaz C, Tang HB, Quinn TC. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J. Infect. Dis.*, 1998; 177: 1480-1488.
58. Blackard JT, Smeaton L, Hiasa Y, Horieki N, Onji M, Jamieson DJ, Rodriguez I, Mayer KH, Chung RT. Detection of hepatitis C virus (HCV) in serum and peripheral-blood mononuclear cells from HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected persons. *J. Infect. Dis.*, 2005; 192: 258-265.
59. Indolfi G, Bartolini E, Azzari C, Beccioli L, Moriondo M, de Martino M, Resti M. Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus: Infection of the Father Predicts the Risk of Perinatal Transmission. *J. Med. Virol.*, 2008 Nov; 80 (11): 1907-11.
60. Resti M, Azzari C, Lega L, Rossi ME, Zammarchi E, Novembre E, Vierucci A. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Acta Paediatr.*, 1995; 84: 251-225.
61. Sabatino G, Ramenghi LA, di Marzio M, Pizzigallo E. Vertical transmission of hepatitis C virus: an epidemiological study on 2,980 pregnant women in Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, 1996; 12: 443-447.
62. Mazza C, Ravaggi A, Rodella A, Padula D, Duse M, Lomini M, Puoti M, Rossini A, Cariani E. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus (HCV) infection. Study Group for Vertical Transmission. *J. Med. Virol.*, 1998; 54: 12-19.
63. Zanetti AR, Tanzi E, Romanò L, Zuin G, Minola E, Vecchi L, Principi N. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology*, 1998; 41: 208-212.
64. Resti M, Azzari C, Moriondo M, Betti L, Sforzi I, Novembre E, Vierucci A. Injection drug use facilitates hepatitis C virus infection of peripheral blood mononuclear cells. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 35: 236-239.
65. Hayashida A, Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, Hayashida S, Negishi M, Inaba F, Inaba M, Fukasawa I, Watanabe H, Takami-zawa H. Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2007; 33: 417-422.
66. Indolfi G, Azzari C, Moriondo M, Lippi F, de Martino M, Resti M. Alanine transaminase levels in the year before pregnancy predict the risk of hepatitis C virus vertical transmission. *J. Med. Virol.*, 2006; 78: 911-914.
67. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, PhamBN, Gervais A, Le Breton V, Levy S, Degott C, Valla DC, Marcellin P. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology*, 2001; 34: 1000-1005.
68. Galli L, Tovo PA, de Martino M, Gabbiano C, Mannelli F, Palomba E, Vierucci A. Impact of infection status in the father on the rate of HIV-1 transmission from an infected mother to her child. *Ped. AIDS HIV Infect. Fetus. Adolesc.*, 1993; 4: 425-428.
69. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005546, 2006.
70. Resti M, Bortolotti F, Azzari C, Giacchino R, Zancan L, Gussetti N, Vierucci A. Transmission of hepatitis C virus from infected mother to offspring during subsequent pregnancies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2000; 30: 491-493.
71. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Huang SC, Hwang LH, Chen PJ, Chen DS. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J. Pediatr.*, 1995; 126: 589-591.

72. Bernard O. Mother-to-infant transmission of hepatitis C. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1998; 61: 192-194.
73. Ruiz-Extremera A, Salmerón J, Torres C, De Rueda PM, Giménez F, Robles C, Miranda MT. Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding in transmission. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000; 19: 511-516.
74. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J. Hepatol.*, 1998; 29: 191-197.
75. Polywka S, Schröter M, Feucht HH, Zöllner B, Laufs R. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin. Infect. Dis.*, 1999; 29: 1327-1329.
76. Conte D, Colucci A, Minola E, Fraquelli M, Prati D. Clinical course of pregnant women with chronic hepatitis C virus infection and risk of mother-to-child hepatitis C virus transmission. *Dig. Liver. Dis.*, 2001; 33: 366-371.
77. Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2001; 20: 10-4.
78. Zuccotti GV, Ribero ML, Giovannini M, Fasola M, Riva E, Portera G, Biasucci G, Decarlis S, Profeta ML, Tagger A. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virus. *J. Pediatr.*, 1995; 127: 278-280.
79. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J. Hepatol.*, 1999; 31: 96-100.
80. MacDonald KS, Embree J, Njenga S, Nagelkerke NJ, Ngatia I, Mohammed Z, Barber BH, Ndinya-Achola J, Bwayo J, Plummer FA. Mother-child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J. Infect. Dis.*, 1998; 177: 551-556.
81. Biggar RJ, Ng J, Kim N, Hisada M, Li HC, Cranston B, Hanchard B, Maloney EM. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J. Infect. Dis.*, 2006; 193: 277-282.
82. Azzari C, Indolfi G, Betti L, Moriondo M, Massai C, Becciolini L, Bertelli L, Poggi GM, De Martino M, Resti M. Vertical hepatitis C virus transmission is not related to mother-child class-1 HLA concordance. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2007; 20: 827-831.
83. Minola E, Baldo V, Baldovin T, Trivello R, Floreani A. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus infection. *Eur. J. Epidemiol.*, 2006; 21: 293-297.
84. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, Giacchino R, Marcellini M, Grazia Marazzi M, Barbera C, Maggiore G, Vajro P, Bartolacci S, Balli F, Maccabruni A, Guido M. Long-term course of chronic hepatitis c in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*, 2008; 134: 1900-1907.

PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA DI MOSCKOVICH: DESCRIZIONE DI UN CASO

Alfonso D'Apuzzo, Giuseppe Miranda, Paolo Ranieri, Rosa Coppola*

Clinica S. Lucia, S. Giuseppe Vesuviano

**Facoltà di Medicina - Università "Campus Bio-Medico", Roma*

La Porpora Trombotica Trombocitopenica (TTP) è una forma disseminata di microangiopatia trombotica, che si manifesta con trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, sintomi neurologici fluttuanti, disfunzione renale e febbre. L'eccessiva aggregazione piastrinica e la disseminazione di trombi piastrinici nelle arteriole e nei capillari è un processo essenziale nello sviluppo della TTP. Un importante fattore alla base della patologia trombotica è un deficit quantitativo della proteasi di clivaggio del fattore von Willebrand (vWF-CP) che evita la formazione di multimeri molto estesi di vWF che sono responsabili della eccessiva aggregazione piastrinica. Nella maggior parte dei casi si tratta di forme acquisite di TTP, nelle quali la deficienza del vWF-CP è causata da anticorpi IgG neutralizzanti, che sono presenti dal 48% all'80% di questi pazienti. Nelle rare forme familiari di TTP c'è un deficit congenito di vWF-CP in cui il deficit della metalloproteasi sarebbe secondario ad una mutazione del gene ADAMTS. Comunque in alcuni pazienti il vWF-CP è normale, e in questi pazienti la PPT è presumibilmente causata da un difettoso attaccamento del vWF-CP alle cellule endoteliali. Il trattamento iniziale della TTP è la plasmateresi, che produce una risposta completa nel 70-80% dei pazienti. La plasmateresi rimuove dal circolo gli inibitori del vWF-CP e fornisce a sua volta vWF-CP. Per alcuni pazienti che sono refrattari alla plasmateresi o dipendenti dalla plasmateresi, si ricorre alla terapia con corticosteroidi, Rituximab (anticorpo chimerico monoclonale contro il CD20, che attacca i recettori CD20 delle B cellule e le depleta per la sua azione anticorpale citotossica, inducendo apoptosi e lisi complemento-mediata alla dose di 375 mg/m² alla settimana), Immunoglobuline, Vincristina, Ciclosporina ed infine alla splenectomia. La nostra paziente è una ragazza di 17 anni, portatrice eterozigote di deficit di G6PD, anamnesi negativa per malattie emolitiche, colecistectomizzata. Nell'anamnesi familiare una cugina di 1° grado dal lato materno affetta da S. di Hashimoto, un'altra cugina affetta da M. di Raynaud e collagenopatia. Vari familiari affetti da tireopatie. La nostra pz. affetta da diatesi allergica con eruzioni orticarioidi in seguito all'assunzione di Fans; shock anafilattico durante l'infusione di ketoprofene. Viene ricoverata per anemia grave (Hb 6 gr/dl), Piastrinopenia (25.000/mmc), lieve leucocitosi (GB 18.590/mmc). Al ricovero lamen-

ta cefalea, astenia ingravescente. LDH 3.3748 u/l, BT 1,9 mg/dl. Aptoglobina 0,07, VES 50 mmHg. Allo striscio periferico: Schistociti. Al Midollo: midollo trilineare con iperplasia eritroide e mieloidi, blasti < 1%. La paziente viene sottoposta a Plasma Exchange. Dopo 48 ore dal ricovero comparsa di sintomatologia neurologica con vertigini, ipostenia emilato destro, disartria, parestesie fino alla comparsa di un quadro dimostrabile di sofferenza cerebrale diffusa con emiparesi e crisi epilettiche subentranti. Per l'aggravarsi della sintomatologia cardiaca e respiratoria e sofferenza multiorgano, viene ricoverata in rianimazione e intubata, ove continua la terapia di supporto con plasmateresi, infusione continua di plasma fresco e congelato, terapia steroidea e antibiotica. Dopo un mese si ha la regressione della sintomatologia neurologica. A 15 giorni dall'inizio della plasmateresi, si passava alla somministrazione di Mabthera per la risalita di Hb e delle piastrine. Già dopo la 1^a infusione di Mabthera, si aveva la risalita dell'Hb e delle piastrine. Nella norma gli esami praticati: Ecocardiogramma, EEG, RMN cranica, PM per lo studio morfologico e citofluorimetrico, ecopancreas. La grafia del torace: processo broncopneumonico. Dimessa in buone condizioni cliniche, veniva successivamente ricoverata per approfondimento diagnostico. Le veniva diagnosticata: M. di Raynaud e Sclerodermia. La paziente anche se in relative buone condizioni cliniche è a rischio di recidiva per la positività del test di ADAMTS in quanto la collagenopatia è la causa della Porpora Trombotica Trombocitopenica per la formazione di autoanticorpi inibenti il vWF-CP. In accordo al GIPTT (Gruppo Italiano Porpora Trombotica Trombocitopenica), abbiamo trattato la paziente con sei PEX (Plasma-Exchange) in nove giorni, Metilprednisolone 1 mg/kg/die, con progressiva riduzione dopo un mese dalla diagnosi. Il Rituximab è stato somministrato dopo 15-30-60-90-150-210 giorni. La paziente aveva lamentato nell'anamnesi la presenza di numerosi episodi di fenomeno di Raynaud: le dita di entrambe le mani diventavano bianche, poi viola. Gli episodi duravano pochi minuti e si autorisolvevano. La capillaroscopia documentava un franco scleroderma pattern, con disposizione disordinata delle anse, flusso capillare assente e presenza di megacapillari, emorragie ed effetto flow. Gli anticorpi antinucleo in immunofluorescenza erano positivi con alto titolo con un pattern nucleolare.

LA STEATOSI EPATICA IN PEDIATRIA: PERCHE' OGGI SE NE PARLA TANTO?

Valerio Nobili, Anna Alisi, Matilde Marcellini

U.O.C. di Epatologia - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

A giugno del 2008 un noto giornale americano *The Washington Post* riportava che negli Stati Uniti più di sei milioni di bambini risultano essere affetti da una patologia epatica nota come "non-alcoholic fatty liver disease" NAFLD. La NAFLD in età pediatrica sta diventando in effetti un problema di crescente proporzione soprattutto nei bambini sovrappeso o obesi dei Paesi industrializzati (non solo in Nord America, ma anche in Europa ed Australia).

La steatosi epatica di origine non-alcolica o NAFLD, è quindi una patologia emergente che comprende un ampio spettro di condizioni epatiche; dalla semplice steatosi, alla steatoepatite con necro-infiammazione e fibrosi più o meno avanzata (condizione nota anche come steatoepatite non-alcolica [NASH, non-alcoholic steatohepatitis]), fino alla cirrosi e, secondo alcune osservazioni, al carcinoma epatocellulare. Dal punto di vista anatomico-patologico la NAFLD assomiglia alla malattia epatica alcol-indotta, pur sviluppandosi in soggetti con consumo modesto (< 20 g/die) o nullo di alcolici. Stime di popolazione basate su criteri indiretti (es. elevazione delle transaminasi, fegato "brillante" all'ecografia, ecc.) indicano che la prevalenza della NAFLD si aggira tra il 10-25% della popolazione generale, con ampie differenze in funzione dell'età e dell'etnia.

Questa patologia epatica è stata studiata inizialmente nell'adulto e non esistono allo stato attuale dati certi sulla possibilità di estrapolare le conoscenze della NAFLD dell'adulto e trasferirle in campo pediatrico, anche se già da qualche anno nel mondo si studia questo argomento. Ciò dipende in massima parte dal fatto che in molti casi esistono numerose differenze fra questa patologia nel bambino e quella riscontrata nel soggetto adulto.

In questa sede oggi intendiamo focalizzare la nostra attenzione esclusivamente sulle conoscenze attuali e sui maggiori risultati raggiunti nel bambino, in modo da poter fornire al pediatra curante strumenti utili ed efficaci alla comprensione, alla diagnosi e alla gestione terapeutica della NAFLD.

Epidemiologia della NAFLD pediatrica

La reale prevalenza della NAFLD pediatrica rimane ignota in quanto sono stati condotti fino ad ora pochissimi studi di popolazione sul bambino. I pochi dati disponibili fino ad ora indicano che la NAFLD colpisce il 2,6-9,8% dei bambini e degli adolescenti, e queste percentuali aumentano significativamente negli individui obesi (> 70%).

I pochi studi di popolazione esistenti confermano che la NAFLD è un problema di portata globale che riguarda i bambini del Nord e del Sud America, dell'Europa, dell'Australia e dell'Asia. La maggior parte degli studi di prevalenza sono stati condotti in bambini sovrappeso od obesi, ma, come dimostra la tabella 1, gli studi che riportano dati di prevalenza che vanno da un minimo dell'8% fino ad un massimo dell'81% (USA), mostrano dati molto discordanti anche in coorti di bambini provenienti dalla stessa area geografica, e questo perchè sono stati usati differenti metodi di indagine e diagnosi di NAFLD/NASH (1, 2).

Nonostante tutto, gli studi fino ad ora riportati indicano che l'obesità rappresenta il maggiore fattore di rischio nella NAFLD pediatrica; che esiste una maggiore prevalenza della malattia nei maschi; ed infine, che sia i bambini che gli adolescenti di etnia ispanica sono maggiormente esposti allo sviluppo di fibrosi epatica.

Eziopatogenesi

Nonostante la patogenesi della NASH non sia ancora completamente nota, gli studi condotti fanno supporre che il meccanismo determinante sia dovuto a due insulti: il primo, caratterizzato dall'accumulo di grasso, sarebbe capace di sensibilizzare il fegato al secondo insulto che conduce alla necro-infiammazione e quindi alla fibrosi (3). In particolare, fra i primi responsabili dell'evoluzione della NAFLD in NASH vengono considerati:

- l'accumulo di grasso nel fegato;
- l'insulino-resistenza.

Infatti, è stato osservato che un aumento di acidi grassi liberi è associato ad un alterato metabo-

lismo degli acidi grassi negli epatociti, determinando così un netto accumulo di trigliceridi nel fegato. A sua volta l'accumulo di grassi nel fegato agisce sull'insulino-resistenza interferendo con la fosforilazione dei substrati del recettore dell'insulina.

I fattori responsabili della progressione della steatosi verso le lesioni gravi della steatoepatite e della fibrosi sono a tutt'oggi ancora poco definiti. La steatosi epatica può infatti evolvere in fibrosi epatica almeno attraverso tre diverse vie molecolari:

- lo stress ossidativo e la conseguente perossidazione lipidica;
- la produzione e il rilascio di citochine pro-infiammatorie e pro-fibrotiche e le loro vie di traduzione del segnale;
- un'aumentata sintesi di leptina con conseguente stimolo fibrogenetico attraverso la stimolazione diretta delle cellule stellate epatiche o per effetti paracrini sulle cellule endoteliali sinusoidali.

I fattori in grado di promuovere la perossidazione dei lipidi e lo stress ossidativo comprendono, l'induzione della CYP2E1 epatica e la disfunzione mitocondriale che comporta la formazione di pro-

dotti reattivi dell'ossigeno (ROS). Alcuni studi addirittura indicano che anche la risposta immune ai prodotti di perossidazione lipidica possa svolgere un ruolo nella progressione della malattia.

Ulteriori alterazioni riscontrate nella NAFLD riguardano l'aumento di alcune citochine pro-infiammatorie, e/o la riduzione dei livelli di adipocitochine anti-infiammatorie. Tutte queste informazioni scientifiche, frutto di studi sulla patogenesi e sulla evoluzione di questa patologia effettuati anche su modelli animali, supportano l'ipotesi dell'insulto multiplo nella patogenesi della NAFLD/NASH e, indicano che spesso alcuni dei fattori responsabili sopra indicati sono concatenati fra di loro (3, 4).

Istopatologia della NAFLD pediatrica

Sia nel bambino che nell'adulto la diagnosi di NAFLD non è possibile senza il ricorso alla biopsia epatica. Nell'adulto le caratteristiche istologiche che rappresentano la NASH sono ampiamente descritte: steatosi macrovescicolare, infiammazione globulare e la degenerazione balloniforme degli

Tabella 1
PREVALENZA DELLA NAFLD IN BAMBINI SOVRAPPESO OD OBESI §

Paese	Numero dei bambini*	% di NAFLD
Italia	268	44 ^a
Italia	375	38,7 ^b
Italia	288	10 ^a
Italia	72	53 e 25 ^{a,b}
Italia	175	55 e 15 ^{a,b}
Cina	84	77 e 24 ^{a,b}
Cina	123	80 e 44 ^{a,b}
Cina	113	55,7 ^a
Giappone	310	25 ^a
Giappone	299	12 ^a
Giappone	228	24,2 ^a
USA	181	8 ^a
USA	127	23 ^a
USA	315	16 ^a
USA	320	81 ^c
Messico	80	42 ^a
Grecia	43	41,8 ^b

§Basato sui criteri IOTF (International Obesity Task Force).

*Si riferisce al numero totale dei bambini obesi e sovrappeso inclusi nello studio.

^aBasato sui livelli di alanina-aminotransferasi (ALT).

^bBasato sull'ultrasonografia.

^cBasato sul numero di epatociti contenenti grasso macrovescicolare ($\geq 5\%$).

epatociti, spesso con pochi corpi ialini di Mallory, e talora deposito di collagene perinusoidale e perivenulare. Nella figura 1 A-C presentata si osserva il quadro istologico del fegato sano a confronto con un fegato di un paziente pediatrico affetto da NASH.

Gli studi effettuati su diverse coorti di bambini hanno dimostrato che alcuni aspetti istologici sono simili a quelli riscontrati nei pazienti adulti, mentre altri aspetti sono peculiari della NAFLD pediatrica.

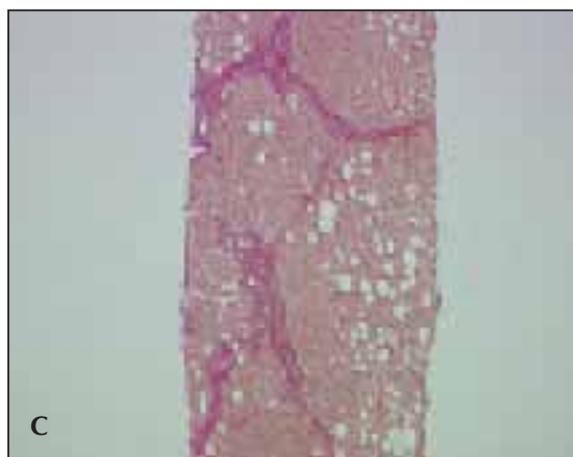
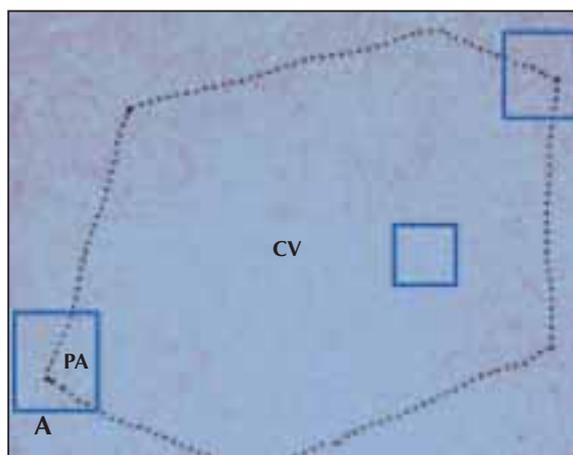


Figura 1 A-C. Quadro istologico del fegato: (A) di un bambino non affetto da patologie epatiche; (B) di un bambino con diagnosi di NASH; (C) di un bambino con una evoluzione in condizione di pre-cirrosi. CV (central vein), PA (periportal areas).

trica. Nel bambino, infatti, troviamo come nell'adulto steatosi con ballooning e/o fibrosi perinusoidale in assenza di elementi di alterazione portale; ma troviamo anche steatosi associata ad infiammazione portale e/o fibrosi in totale assenza di fibrosi perinusoidale o ballooning.

I dati istopatologici a nostra disposizione ci suggeriscono quindi di considerare la storia naturale e la patogenesi della NAFLD/NASH pediatrica utilizzando informazioni derivanti dall'adulto ma anche approfondendo le ragioni delle differenze riscontrate.

Diagnosi di NAFLD/NASH

Le evidenze descritte, sottolineano l'esigenza di una diagnosi precoce di NAFLD in bambini ed adolescenti, in modo da prevenire il possibile sviluppo di gravi patologie epatiche degenerative sia in età pediatrica che successivamente in età adulta.

Attualmente, nella maggior parte di questi pazienti la diagnosi di NAFLD nasce dal riscontro di alterazioni casuali degli indici di funzionalità epatica (transaminasi, in particolare ALT, e gamma-GT), pazienti asintomatici in cui i rilievi ecografici risultano suggestivi di steatosi, in assenza di altre ragioni di malattia epatica.

Comunque, la biopsia epatica rappresenta il "golden standard" per ogni valutazione e stadiazione di NAFLD/NASH, ma, essendo una tecnica invasiva, rappresenta anche un fattore limitante soprattutto nei soggetti in età pediatrica; per cui nell'ultimo quinquennio lo sforzo degli specialisti in Epatologia Pediatrica è stato maggiormente dedicato alla possibilità di individuare una tecnica che permetta di effettuare diagnosi di NAFLD/NASH evitando il ricorso alla biopsia epatica, con un doppio vantaggio, per il paziente e con la riduzione dei costi per il SSN (5).

Le attuali tecniche non-invasive per la diagnosi di NAFLD sono descritte nella tabella 2.

Nel bambino esistono purtroppo fino ad oggi solo pochissimi studi che dimostrano l'efficacia delle tecniche non-invasive per la diagnosi della NAFLD/NASH (5).

Terapie

Le terapie attualmente in uso si basano principalmente sulla modificazione dei fattori implicati nella patogenesi della NAFLD/NASH. Fra gli obiettivi della terapia ritroviamo, perciò, la perdita di peso o di grasso viscerale, l'aumento della sensibilità all'insulina ed infine la riduzione dello stress ossidativo.

Il primo approccio prevede un'attenzione particolare alla modifica dello stile di vita, che includa dieta ed esercizio fisico. La graduale perdita di

peso e l'esercizio fisico hanno dimostrato di migliorare i livelli di transaminasi e l'istologia epatica nei pazienti adulti. Il tasso e il grado di perdita di peso richiesto per la normalizzazione della istologia epatica non sono stati ancora stabiliti per la pediatria, ma è stato dimostrato che, la perdita di peso molto rapida associata ad una dieta a contenuto calorico molto basso può peggiorare il grado di infiammazione epatica e la fibrosi. La perdita di peso lenta e consistente ha dato qualche risultato mostrando un miglioramento delle transaminasi e dell'immagine ecografica, anche se non della istologia (dovuto forse ai brevi tempi di osservazione).

Un altro approccio per ridurre il danno epatico mediante la riduzione della steatosi, è il trattamento con agenti insulino-sensibilizzanti. Le tiazolidine, così come la metformina sono stati impiegati con successo nel miglioramento della insulino-resistenza e della istologia epatica nell'adulto. Nei bambini, purtroppo l'uso di agenti insulino-sensibilizzanti come la metformina sembrano solo agire positivamente sui livelli di transaminasi (6).

Il terzo approccio prevede l'uso di agenti antiossidanti. È stato, infatti, ipotizzato che gli antiossidanti siano in grado di ridurre lo stress ossidativo e la progressione della steatosi semplice a NASH. Negli adulti si è osservato che la vitamina E migliora le transaminasi e l'istologia epatica. Ne-

gli studi pediatrici, invece l'uso di vitamina E si è dimostrato efficace nella normalizzazione dei livelli delle transaminasi ma non nel miglioramento dell'istologia epatica (7).

L'acido ursodesossicolico (UDCA), un agente citoprotettivo che agisce come antiossidante, ha effetti positivi nella riduzione delle transaminasi e nel miglioramento della istologia epatica nell'adulto. Gli studi nel bambino sembrano essere discordanti anche se la reale efficacia dell'UDCA nella NAFLD/NASH pediatrica deve essere ancora determinata.

Conclusioni

A partire dalla prima volta in cui è stata descritta da Ludwig nel 1980, la NAFLD è diventato una patologia epatica meno rara di quanto creduto sia nei preadolescenti che negli adolescenti. Ciò è dovuto in parte alla maggiore conoscenza degli aspetti clinico-metabolici associati alla NAFLD/NASH, sia al drammatico incremento del numero dei soggetti obesi a livello mondiale che ha notevolmente contribuito all'aumentato interesse verso questa malattia.

Purtroppo la maggior parte dei pazienti è sintomatica fino a che il fegato non risulti seriamente danneggiato.

Tabella 2

ATTUALI TECNICHE NON-INVASIVE PER LA DIAGNOSI DI NAFLD/NASH

<i>Indici Bioumorali</i>	Livelli di ALT e di gamma-GT. Questi parametri non risultano essere sempre efficaci in quanto anche in pazienti con NAFLD istologicamente accertata, il valore degli enzimi epatici può anche risultare normale.
<i>Ecografia Addominale</i>	È il test di screening più comunemente usato per la diagnosi di fegato grasso. Tuttavia la sensibilità dell'esame è limitata dall'incapacità di rilevare l'infiltrazione di grasso al di sotto del 33%, di differenziare i diversi gradi della malattia e di rilevare la presenza di NASH.
<i>Tomografia computerizzata</i>	È più sensibile e più specifica dell'ecografia, e può risultare utile nel monitorare il contenuto in grasso. Il suo limite maggiore risiede nel possibile effetto maschera prodotto dalla presenza di un sovraccarico di ferro, frequente nella NAFLD, che ne diminuisce la sensibilità.
<i>Risonanza magnetica nucleare</i>	È sicuramente la tecnica d'immagine più sensibile e più specifica per la diagnosi di NAFLD. Non permette di distinguere fra semplice steatosi e steatoepatite, più o meno complicata da fibrosi, e rimane comunque una tecnica di alto costo.
<i>Tecniche non-invasive in corso di valutazione</i>	Tra le nuove metodiche in fase di valutazione: <ul style="list-style-type: none"> - i marcatori della matrice extracellulare che sono legati alla formazione di fibrosi e allo sviluppo di cirrosi epatica, come ad esempio gli "ELF MARKERS"; - l'elastografia transiente (Fibroscan) che permette una buona valutazione della progressione della malattia.

Numerosi esperti nel campo riportano che circa il 10% dei bambini a livello mondiale sono affetti da NAFLD e stime autorevoli indicano che il 5% di questi bambini svilupperà intorno ai 30-40 anni una cirrosi epatica per cui l'unica cura possibile sarà il ricorso nell'evoluzione al trapianto di fegato.

I sintomi precoci includono stanchezza, malessere e un dolore sordo addominale a livello del fegato. Secondo la maggior parte degli epatologi esiste un numero molto elevato di casi di NAFLD pediatrica ancora non diagnosticati e se non si corre presto ai ripari avremo in pochi anni una generazione di adulti affetti da patologie dovute all'evoluzione della NAFLD/NASH.

La peggiore delle previsioni arriva dagli USA e prevede che qualora "l'epidemia" di NAFLD si verificasse, in breve tempo non ci sarebbero più fegati sani disponibili per il trapianto, in quanto prosciugati sia dall'aumentata richiesta che dalla diminuita disponibilità.

Fortunatamente, i bambini affetti da NAFLD, se diagnosticati per tempo, possono essere trattati intervenendo intanto sullo stile di vita, ovvero correggendo l'alimentazione e aumentando il consumo energetico mediante esercizio fisico.

Per impedire quindi la "catastrofe NAFLD" bisogna diagnosticare precocemente la malattia ed intervenire rapidamente sul paziente. Per favorire questo intento ogni pediatra che si trovi di fronte ad alterazioni della funzionalità epatica non-spiegabili in alcun modo, dovrebbe ricorrere alla consulenza di un epatologo che, agendo di concerto con altri specialisti (radiologi, istopatologi, endocrinologi, dietisti e psicologi), sarà in grado di fa-

re diagnosi di NAFLD ed eventualmente indirizzare il paziente verso la terapia più adeguata.

Noi riteniamo che una maggiore attenzione dei pediatri generici a questa patologia, combinata ad un energico sforzo della ricerca clinica, nei prossimi anni sarà in grado di offrire al paziente pediatrico sia elementi di diagnosi sicura della malattia senza dover ricorrere necessariamente alla biopsia epatica, sia strategie terapeutiche efficaci che siano in grado di arrestare l'evoluzione della malattia anche nelle sue forme più avanzate, attuando così un percorso virtuoso di salute.

Bibliografia

1. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin. Nutr.*, 2007 Aug; 26 (4): 409.
2. Patton HM, Sirlin C, Behling C et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2006 Oct; 43 (4): 413.
3. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J. Hepatol.*, 2008; 48 (Suppl. 1): S104.
4. Alisi A, Nobili V. Molecular pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: today and tomorrow. *Am. J. Pathol.*, 2007 Aug; 171 (2): 712.
5. Nobili V, Vizzutti F, Arena U et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2008 Aug; 48 (2): 442.
6. Nobili V, Manco M, Ciampalini P et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin. Ther.*, 2008 Jun; 30 (6): 1168.
7. Nobili V, Manco M, Devito R et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*, 2008 Jul; 48 (1): 119.

IL RUOLO DEL PEDIATRA IN UN DH RIABILITATIVO PER LA DISFAGIA INFANTILE

Davide Tufarelli*, **Antonella Cerchiari****, **Valeriano Griner*****, **Lucio Annibaldi*****

*Primario ORL, Istituto S. Raffaele, Velletri

**Logopedista coordinatrice, Istituto S. Raffaele, Velletri

***Pediatria, Istituto S. Raffaele, Velletri

Riassunto

Gli AA presentano un Centro di riabilitazione per la disfagia infantile, uno dei pochi in Italia, attivo presso il San Raffaele di Velletri (RM) per il recupero di bambini con patologie genetiche o malformative rare e/o con esiti da TIN, per i quali non vi sono terapie specifiche né possibilità di guarigione dalla grave patologia di base.

I due pediatri, recentemente chiamati ad integrare un team polidisciplinare diretto da Davide Tufarelli e coordinato da Antonella Cerchiari, espongono la loro esperienza che dimostra come sia realizzabile un percorso assistenziale integrato "ospedale - territorio e multispecialistico" in cui, oltre a svolgere un prezioso ruolo assistenziale e di sostegno ai genitori, il pediatra rappresenta un importante elemento di raccordo con i Centri ospedalieri ed universitari di riferimento.

Premessa

Il Centro riabilitativo polispecialistico per la disfagia infantile, fondato e diretto dal collega ORL Davide Tufarelli, e coordinato dalla logopedista Antonella Cerchiari, che ha iniziato la sua attività nell'Istituto San Raffaele "Pisana" di Roma 9 anni fa ed ora presso la sede di Velletri, ha riscosso notevoli consensi tra i chirurghi, i gastroenterologi, i genetisti ed i neurologi, che inviano i piccoli pazienti bisognosi di riabilitazione delle abilità orali, sia deglutorie che masticatorie, per il recupero dell'autonomia funzionale. Si tratta di uno dei pochi Centri in Italia, eppure così poco conosciuto ed utilizzato dai pediatri.

E qui è l'importanza della nostra segnalazione che verte sul nuovo ruolo interpretato dal pediatra nell'assistenza al bambino ed ai suoi familiari durante le sedute di DH riabilitativo, articolate in cicli di trattamento riabilitativo intensivo (giornaliero) o di mantenimento (bisettimanale), in base al progetto riabilitativo individuale redatto all'ingresso con la condivisione dei genitori.

Una nuova esperienza per il pediatra

Il pediatra integra come consulente, un team polidisciplinare valutativo e riabilitativo, per assistere bambini con disabilità deglutorie di vario grado (dalla difficoltà a gestire cibi in bolo solido a quella più grave, con necessità di una alimentazione alternativa) spesso associate a deficit cognitivi, verbali e comunicativi. I pediatri, chiamati a supportare tale servizio, si sono adattati al ruolo loro assegnato, contribuendo al potenziamento qualitativo del percorso assistenziale integrato che prevede sostegno e coinvolgimento attivo dei genitori dal momento della dimissione ospedaliera.

Definizione di disfagia

Si tratta di una disabilità con deficit deglutorio e/o masticatorio da incoordinazione, che dipende da un'alterazione delle vie sensoriali e/o da un deficit dell'integrazione centrale e/o da un danno delle vie efferenti che determina una impossibilità od una difficoltà a succhiare, masticare e deglutire.

Essa è caratterizzata da una disfunzione nella sequenza delle fasi: a) orale (nel lattante totalmente riflessa, nel bambino automatica-volontaria); b) faringea (automatica); c) esofagea (riflessa).

Ne deriva incoordinazione motoria oro-faringea per disordini funzionali dei diversi elementi del complesso oro-facciale e faringeo.

La disfagia viene classificata di lieve, media e severa gravità, e ad essa sono attribuiti, in particolare, 7 livelli di trattamento in base al tipo di alimentazione, al momento della presa in carico. Il livello "1" riguarda problematiche più complesse (SNG, PEG), il "7" quelle più modeste.

Cause

A problemi digestivi da: deficit del LES con MRGE (con la classica sindrome di Sandifer), spesso complicata da esofagite (presente nel 67% dei bambini), atresia dell'esofago con in-

terventi ricostruttivi, alterata peristalsi esofagea, ernia iatale, intolleranze alimentari, farmaci somministrati alla nascita;

- B** problemi respiratori:
- 1) acuti: laringiti allergiche, epiglottiti, spasmi della glottide, flogosi faringolarinee, broncopolmoniti ab ingestis;
 - 2) cronici: apnee ricorrenti, apnee notturne, asma bronchiale, BDP, tracheomalacia;
- C** patologie neurologiche del complesso oro-facciale e disabilità su base genetica e cromosomica con dimorfismi facciali ed oligofrenia (Down);
- D** danni neurologici da: sindromi ipossico-ischemiche, sindrome post-asfittica, emorragie cerebrali, PCI, epilessie, tumori cerebrali, ipertensione endocranica;
- E** altre patologie: idronefrosi, insufficienza renale cronica, malattie metaboliche, patologie malformative congenite come la labio-palatoschisi, danni iatrogeni (terapie farmacologiche);
- F** disfagia da non uso. Importante ricordare che si tratta di bambini che per motivi di ricovero prolungato a causa di una patologia grave, sono stati alimentati alternativamente e mai esposti all'esperienza dell'alimentazione orale.

Patologie trattate

Nel Centro vengono dunque trattate patologie croniche complesse, spesso "rare" e di difficile diagnosi, per le quali:

- 1) manca una terapia eziologica in grado di guarire la patologia di base;
- 2) predominano in alcuni casi problematiche medico-chirurgiche, in altri problematiche NPI, in altri ancora sono presenti entrambe;
- 3) sindromi genetiche con o senza anomalie cromosomiche, patologie del SNC, PCI, danni cerebrali perinatali, elevata prematurità con patologie associate.

Obiettivi del "Centro per la disfagia Infantile"

Obiettivi generali

- integrare le strutture socio-sanitarie d'eccellenza, ospedaliere, universitarie e le IRCCS, con il Centro specializzato, in un sistema di rete: patient manager di riferimento, specialisti ed operatori del Centro di riabilitazione ("patient manager periferici"), pediatri di famiglia, genitori e care givers;
- definire i programmi assistenziali mediante negoziazione e condivisione delle scelte con i familiari e con i servizi ospedalieri, universitari e territoriali;
- ridurre accessi e ricoveri ripetuti in ospedale.

Obiettivi specifici

- assicurare l'assistenza riabilitativa previa valutazione multidisciplinare della disabilità;
- migliorare l'alimentazione e quindi lo stato di salute e la qualità di vita del bambino anche mediante un adeguato sostegno ai genitori;
- porre le basi per una vita del bambino, il più autonoma possibile, rispetto all'alimentazione;
- offrire opportunità di "formazione" per operatori socio-sanitari e genitori/assistenti domiciliari.

Modello Operativo

Equipe del Centro

Il team è attualmente formato da 2 ORL diretti dal Primario Davide Tufarelli, da Antonella Cerchiarì, logopedista coordinatrice e, meritevoli di citazione, 4 logopediste: (Tariciotti E., Bongiovanni G., Giuntoli C., Procopio S.) e 2 fisioterapiste: (Salvucci M., Iannetta A.), 2 pediatri.

Sono previste altre consulenze occasionali (neurologo, NPI, chirurgo, cardiocirurgo, chirurgo maxillofacciale, ortodontista, ortopedico fisiatra, pneumologo, cardiologo e genetista).

1ª FASE (di valutazione all'ingresso)

- anamnesi, esame della documentazione dei Centri di riferimento, consulenza pediatrica ed ORL;
- valutazione logopedica con anamnesi dell'iter alimentare del paziente, valutazione clinica delle abilità motorie orali e faringee, osservazione al pasto;
- valutazione fisioterapica e psicomotoria dei deficit motori, grossolani o fini, in grado di determinare e/o favorire una ridotta abilità deglutitoria e comunicativa;
- compilazione, da parte dell'équipe, del progetto e del piano di trattamento individuale;
- colloquio con i genitori per la condivisione ed accettazione del progetto.

Esami diagnostici strumentali

- Fibroscopia endoscopica transnasale, al fine di evidenziare possibili alterazioni anatomiche del rinofaringe, faringe e vestibolo laringeo. Quando fosse possibile, anche mediante effettuazione di test di deglutizione con alimenti di varia consistenza, tracciati con blu di metilene.
- Videofluoroscopia: esame dinamico della deglutizione registrato con apparato digitale, con alimenti intrisi di bario, che permette una valutazione dinamica dell'atto deglutitorio nelle varie fasi, in grado inoltre di acquisire preziose indicazioni ai fini riabilitativi.

2ª FASE (di riabilitazione)

Il trattamento prevede:

Terapia logopedica:

- Oral motor training.

- Stimolazione sensoriale oro-facciale.
- Terapia regolatoria oro-facciale, secondo Morales Castillo.
- Terapia miofunzionale.
- Addestramento al pasto.
- Svezamento da alimentazione per sonda o PEG e/o da cannula tracheale.
- Comunicazione al pasto.
- Counselling prescrittivo al genitore per la gestione del bambino.

Terapia neuro e psicomotoria:

- Esposizione alle esperienze sensoriali necessarie per sviluppare un corretto atteggiamento psicomotorio durante il mealtime.
- Lavoro sulle catene muscolari con tono anormale che ostacolano la funzione deglutitoria.
- Lavoro sulla forza, sul tono e sulla resistenza della muscolatura del tronco e del cingolo scapolare per una corretta postura in allineamento, del capo, del tronco e del bacino durante l'alimentazione.
- Scelta e adozione di posture idonee ad una corretta alimentazione.
- Scelta dei sistemi di postura idonei.

3ª FASE (a completamento ciclo)

Prevede la valutazione finale logopedica (con somministrazione del pasto e nuova classificazione del livello disfagico raggiunto), FKT neuromotoria e psicomotoria/occupazionale.

Si precisa che il trattamento riabilitativo è di esclusiva competenza dei logopedisti che gestiscono in prima persona i casi, provvedendo a dare indicazioni, consigli agli altri operatori, ai genitori, ai parenti ed ai care givers.

Il ruolo del pediatra

Il Pediatra, con le sue specifiche conoscenze auxologiche, nutrizionali, ecc., integra l'équipe composta da specialisti ed operatori originati dalla disciplina ORL.

Competenze:

- raccolta anamnesi, esame clinico e consulenze, all'ingresso e nel corso delle sedute;
- monitoraggio dello stato di salute del bambino durante i cicli di DH previsti, in collaborazione con l'équipe del Centro;
- valutazione dello sviluppo psicofisico e dello stato nutrizionale del bambino, dell'evolversi della disabilità e delle patologie associate;
- illustrazione ai genitori di schemi dietetici e consigli terapeutici durante patologie intercorrenti;
- prevenzione o trattamento di eventuali urgenze/emergenze (apnea, cianosi, desaturazioni, ecc.);
- sostegno a genitori e famiglie;
- assistenza dei pazienti portatori di tracheotomia con cannula e/o di PEG (gastrostomia con impianto di una sonda percutanea e bottone, per via endoscopica) in collaborazione con l'ORL;
- collaborazione con Centri di riferimento, PDF ed operatori domiciliari;
- monitoraggio dei progressi e valutazione dei risultati in collaborazione con il team;
- partecipazione ai programmi di formazione per operatori socio-sanitari, genitori e care givers.

Casistica

Nella tabella 1 sono evidenziati i 31 casi più significativi, trattati dal 7 luglio 2008 al 15 gennaio 2009. I bambini avevano un'età compresa tra 3 mesi e 5 anni.

Commento e conclusioni

Il 36% dei casi osservati era portatore di tracheostomia con cannula; il 34% portava PEG.

Le più frequenti patologie associate: problemi respiratori cronici gravi con frequenti broncopolmoniti ab ingestis, crisi di apnea e cianosi con frequenti desaturazioni; MRGE, intolleranze alimentari (IPLV), ritardo psicomotorio, scarsa crescita pondero-staturale (quasi sempre inferiore al 3° percentile).

Tabella 1

ATTUALI TECNICHE NON-INVASIVE PER LA DIAGNOSI DI NAFLD/NASH

Sindromi genetiche con o senza anomalie cromosomiche	n. 12
P.C.I. con deficit neuromotori anche orali	n. 5
BDP/Tracheomalacia (con ossigenoterapia continua o notturna)	n. 5
Atresia esofagea con o senza fistola	n. 3
Infezioni congenite (1 CMV e 1 varicella in gravidanza)	n. 2
MRGE grave/trattato chirurgicamente	n. 1
Sindrome epilettica grave	n. 1
Tetralogia di Fallot	n. 1
Insufficienza renale grave	n. 1
TOTALE	n. 31

Per il pediatra è un'esperienza nuova, coinvolgente dal punto di vista umano ed affascinante dal punto di vista professionale, che va nella direzione di un'integrazione corretta e rispettosa dei ruoli; essa rappresenta inoltre una grande scuola di vita a contatto di genitori che possiamo definire, senza il rischio di essere smentiti, eroici, degni perciò della più sconfinata ammirazione.

Il messaggio che agli AA interessa lasciare è che i bambini con disturbi oro-motori devono essere inviati precocemente ad un Centro specializzato come il nostro (che merita di essere potenziato) perché il trattamento multidisciplinare individualizzato deve essere iniziato tempestivamente, a partire dalla valutazione del grado e della tipologia di disfagia, eventualmente integrato con sedute domiciliari concordate.

I pediatri desiderano esprimere un formale ringraziamento sia a Tufarelli e Cerchiarì, sia alle logopediste e terapisti del Centro di Velletri per l'attività svolta da quasi due lustri con successo e che rappresenta un esempio, ormai consolidato, di "buona prassi" di cui la sanità laziale deve essere, a buon diritto, orgogliosa.

Bibliografia

1. Andrò P. La difficoltà alimentare nel bambino con disabilità neurologica: Diagnostica radiologica. Convegno, Biella 7 marzo 2007.
2. Castelli E. Plasticità cerebrale e riabilitazione. U.O. di Neuroriabilitazione pediatrica. Editoriale su Riv. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Formazione continua in pediatria. Il Pensiero Scientifico Editore, 2008; 3: 125.
3. Cerchiarì A. La valutazione delle abilità di alimentazione nella disfagia infantile. Volume Ed. S.E.Cu.P. Srl, TOSINVEST, 2002.
4. Chiaretti A, Genovese O. Il supporto di base delle funzioni vitali in età pediatrica. Paragrafo 81 in Vademecum di Diagnosi e Terapia pediatrica di Riccardi R., 2008 (vedi anche 13).
5. DOCUMENTO redatto dalle Società Scientifiche S.I.N., S.I.P., S.I.N.P.I.A., S.I.P.P.S. e Associazioni di pediatri di famiglia e di familiari (FIMP, Associazione Sindrome Down, ecc.). Proposta di modelli assistenziali per bambini e adolescenti con malattie genetiche e/o disabilità ad elevata complessità assistenziale e per le loro famiglie. Versione 3.3, 22 ottobre 2007.
6. Gisondi A, Castelli E. Pillole in Pediatria. Paralisi cerebrale infantile. U.O. di Neuroriabilitazione pediatrica. Portale Sanitario Pediatrico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, 3.10.2006.
7. Morales Castillo R. La terapia regolatoria orofacciale. Introduzione Oskar Schindler, volume edito da Omega Edizioni, anno 2000.
8. O.M.S. Classificazione Internazionale delle Menomazioni, Disabilità e Handicap", 1980.
9. Paglietti MG, Cutrera R. La dispnea improvvisa... che fare? Ospedale e territorio Pediatria, 2005; 7 (1): 30.
10. Palombo F. Emergenze sanitarie. A cura di Farmasalute.It., 2008.
11. Panella M. Modalità dell'intervento riabilitativo in Alimentazione e disabilità neurologica. Convegno Biella, 7 marzo 2007.
12. Ramritu P, Finlayson K, Mitchell A, Croft G. In BEST PRACTICE: Identificazione e gestione della disfagia nei bambini con danno neurologico. Traduzione a cura di Luciana Modena [2000; 4 (3): 1] da: The Joanna Briggs Institute for evidence based nursing and midwifery: Systematic Review, 2000; 8.
13. Riccardi R. Vademecum di diagnosi e terapia pediatrica. Margiachi-Galeno Ed., 2008.
14. Rivosecchi M. La chirurgia nel bambino disabile. Editoriale, Riv. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, 2007; 3 (123).
15. Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A. Deglutologia, deglutizione, patologie della deglutizione, valutazione, rimediazione, tecniche riabilitative, tabelle. Gruppo Italiano di studio sulla Disfagia (Sezione Italiana dell'European Study Group for Dysphagia and Globus o ESGDG) fondato il 19 novembre 2005. Ed. OMEGA, Torino, 2001.
16. Silicorni A, Milani D. Percorsi diagnostici e assistenziali del bambino con sospetta sindrome malformativa. In Dossier Genetica clinica, Area Pediatrica, Ed. Masson, 2004; 4 (I-XXIII).
17. Titomanlio L, Del Giudice E. Paralisi cerebrali infantili. Prospettive in pediatria, 2008; 38 (89): 149-150.



Futuro Prossimo / Futuro Remoto Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici

X Corso di approfondimento professionale per il Pediatra

17-22 aprile 2010, Centro Congressi Natal (Brasile)
Segreteria Organizzativa
iDea congress, Roma - Tel. 06 36381573
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

Ischia Pediatria e Neonatologia 9^a Edizione

Ischia, 22-25 aprile 2010, Hotel Continental Terme
Segreteria Organizzativa
Newclass, Napoli
Tel. 081 19560140 - info@newclass.it

XXII Congresso Nazionale SIPPS Il Pediatra "advocate" del bambino e dell'adolescente: un ruolo irrinunciabile

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

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

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

Percorsi decisionali per la gestione del bambino e dell'adolescente

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

Conoscenze e prospettive nell'attività del Pediatra

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

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

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

