

il Medico Pediatria

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

Direttore esecutivo

Pier Luigi Tucci

Direttore responsabile

Luciano Ragno

Comitato direttivo

Pier Luigi Tucci
Pino Mele
Claudio Colistra
Nuccio Giancola
Alfio Raciti Longo
Rinaldo Missaglia
Maria Grazia Catellani

Comitato di redazione

Paolo Becherucci
Antonio Clemente
Valdo Flori
Milena Lo Giudice
Giorgio Meneghelli

Comitato dei garanti

Pier Luigi Tucci
Pino Mele
Claudio Colistra

Impaginazione e grafica

Valdo Flori
Fabrizio Sodini

Pubbliche relazioni

Pino Mele

Redazione

Lucia Castelli



Edizione

Pacini Editore SpA
Via Gherardesca, 1
56121 Ospedaletto (Pisa)
www.pacinionline.it

© **Copyright by**
Federazione Italiana
Medici Pediatri
Via Cadore, 18
50142 Firenze

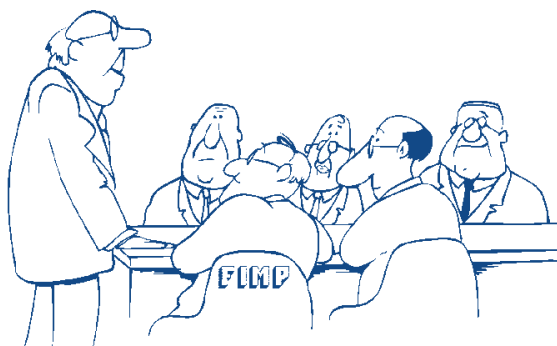
fimp

Federazione Italiana
Medici *Pediatr*i

Il Medico Pediatra - Redazione

Pacini Editore Industrie Grafiche
Via A. Gherardesca, 1
56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050/3130262 Fax 050/3130300
Redazione: Lucia Castelli
lcastelli@pacineditore.it
<http://www.pacinionline.it>

Dott. Pier Luigi Tucci
Via Cadore, 18
50142 Firenze
Tel. 055 7331094
Fax 055 7333581
ilmedicopediatra@fimp.org



Gli estratti saranno forniti, a pagamento, per trattativa diretta dell'Editore con gli Autori.

"In fase di certificazione secondo il Regolamento CSST - tiratura del presente numero 9.000 copie"

INDICE

ATTUALITÀ

L'ospedalizzazione pediatrica in Italia
Pier Luigi Tucci

pag. 5

*Le caratteristiche dell'ospedalizzazione pediatrica in Italia
Dal neonato all'adolescente*
Ministero della Salute

» 6

LINEE GUIDA

*Raccomandazioni sull'ipertensione arteriosa in età pediatrica
Il Progetto CHId*

G. Ardissino, M. Bianchetti, M. Braga, A. Calzolari, V. Daccò, E. Fossali,
S. Ghiglia, A. Orsi, I. Pollini, C. Sforzini, P. Salice

» 10

CLINICA & RICERCA

La Malattia Celiaca e Sindrome di Turner
V. Castaldo, C. Iossa, F. Pascarella, P. Femiano

» 29

*La terapia della faringotonsillite streptococcica
Riflessioni dei pediatri di famiglia*
G. Meneghelli, G. Gregori

» 32

*La terapia della faringotonsillite streptococcica
Riflessioni sul ruolo dell'azitromicina*
S. Catania

» 36

Il Medico Pediatra è il giornale di tutti i Pediatri di Famiglia Italiani

Gli indirizzi sono comunicati dalle Segreterie Provinciali FIMP

Pacini Editore, ai sensi ed in conformità con l'art. 10 Legge 31 dicembre 1996 n. 675, informa che i dati relativi agli indirizzi dei pediatri che ricevono Il Medico Pediatra sono archiviati nel pieno rispetto dei dettami normativi vigenti e saranno utilizzati solo per l'invio della rivista.

Nel caso di cambio di indirizzo,
comunicare il nuovo al **SEGRETARIO PROVINCIALE FIMP**
che provvederà ad inviarlo alla Pacini Editore all'indirizzo
abbonamenti@pacineditore.it c.a. Manuela Mori

Il Medico Pediatra è aperto a qualsiasi contributo
per ampliare il dibattito sindacale
e per arricchire la cultura della Pediatria di Famiglia

I contributi possono essere redatti in forma di articoli, lettere, recensioni (da congressi, lavori, libri...).

La lunghezza dei contributi dovrà essere concordata con la redazione che, nei limiti delle esigenze editoriali, metterà a disposizione tutto lo spazio necessario.

I lavori a carattere scientifico dovranno essere corredati di bibliografia (ove esistente), riassunto e parole chiave.

Le lettere dovranno limitarsi a non più di una pagina.

Gli articoli possono essere inviati per posta elettronica a:
ilmedicopediatra@fimp.org



L'ospedalizzazione pediatrica in Italia

Pier Luigi Tucci

Vi proponiamo nelle pagine successive una sintesi dello studio fatto dal Ministero della Salute sulle caratteristiche dell'ospedalizzazione pediatrica in Italia, dal neonato all'adolescente. Questo rapporto è stato reso possibile da una quasi completa copertura e dalla più precisa compilazione delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), e offre una serie interessante di dati che evidenziano quanto ancora siamo distanti, a livello nazionale e ancor più a livello di molte regioni, dal garantire quei parametri di qualità e di appropriatezza indispensabili per offrire un'ottimale assistenza ospedaliera al bambino e all'adolescente. Malgrado i passi in avanti fatti in molte aree, permane ancora un eccesso di ricoveri non giustificati per le patologie segnalate nelle SDO, la permanenza di troppi bambini ricoverati non in area pediatrica, un non sufficiente sviluppo delle attività di Day Hospital e di Day Surgery.

Ne discende la considerazione che un limite attuale è la non appropriatezza organizzativa delle prestazioni, che, se congiunto al numero eccessivo di reparti pediatrici in Italia, rende ragione dei suggerimenti scaturiti dall'indagine: razionalizzare le risorse disponibili e avviare correttivi idonei per ridurre le ancora evidenti differenze territoriali. È uno studio che non può non interessare anche la pediatria di famiglia, perché troppo spesso il percorso assistenziale di numerose malattie che potrebbe chiudersi e risolversi all'interno del territorio, sfocia in prestazioni o ricoveri non richiesti o giustificati, con ripercussioni economiche sulla destinazione delle risorse (ricordo che ancora in molte regioni è più alto del previsto l'esborso per l'assistenza ospedaliera, con conseguente minor investimento sul territorio). Molti accordi regionali della pediatria di famiglia hanno normato l'assistenza al bambino con malattie croniche, la dimissione appropriata del neonato, procedure diagnostiche rapide ambulatoriali e percorsi diagnostici urgenti presso i laboratori ospedalieri, e quindi si sono dotate di modelli organizzativi, culturali, professionali per garantire al bambino il suo diritto a ricevere il massimo di cure là dove vive, nella sua famiglia, nel suo spazio quotidiano di vita. Il Piano Sanitario nazionale 2003-2005 sollecita linee di sviluppo che riducano i rischi per la salute e promuovano l'equità qualitativa e quantitativa nell'erogazione dei servizi sanitari.

Ci auguriamo davvero che questo rapporto concorra ad attuare scelte anche coraggiose riguardanti l'assistenza al bambino e all'adolescente in tutti gli ambiti che li riguardano e li coinvolgono.



LE CARATTERISTICHE DELL'OSPEDALIZZAZIONE PEDIATRICA IN ITALIA dal neonato all'adolescente

Ministero della Salute

D.G. della Programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema

L'ospedalizzazione ordinaria e in day hospital

I dati italiani di ospedalizzazione in età pediatrica mostrano valori molto più elevati rispetto a quanto avviene nel resto del mondo.

Il tasso di ospedalizzazione è fortemente differente nelle varie fasce di età: nel primo anno di vita è pari al 547 per 1.000, tra il primo e il quinto anno è 111 per 1.000, dal quinto fino al 18° anno si attesta sul 70 per 1.000. Dal 1998 il trend è in diminuzione per tutte le fasce di età tranne che nella prima, dove probabilmente incidono le diverse modalità di codifica regionali del neonato patologico.

Il Regno Unito e la Spagna si attestano su valori del 50-60 per 1.000 nella fascia di età 0-14 anni; negli Stati Uniti il tasso di ospedalizzazione, per l'età 0-15 anni e con l'esclusione dei neonati, è inferiore al 40 per 1.000.

Gli elevati tassi di ospedalizzazione che si osservano in Italia pongono qualche dubbio sui modelli organizzativi adottati dalle varie Regioni, poco attenti forse ad un corretto utilizzo delle risorse disponibili ed alle vere necessità del bambino e della sua famiglia, in primo luogo la mancanza di una vera continuità assistenziale sul territorio e in ospedale e di un efficace filtro ai ricoveri inappropriati che potrebbe essere concretamente realizzato con l'osservazione temporanea in pronto soccorso e con la garanzia di guardia pediatrica 24 ore su 24 dove si nasce e si ricovera un bambino.

In Italia la situazione è alquanto eterogenea a livello territoriale. Si passa da un tasso superiore al 161 per 1.000 della regione Liguria, per tutta la fascia pediatrica (0-17 anni) e in modalità di degenza ordinaria, al 63 per 1.000 del Friuli Venezia Giulia.

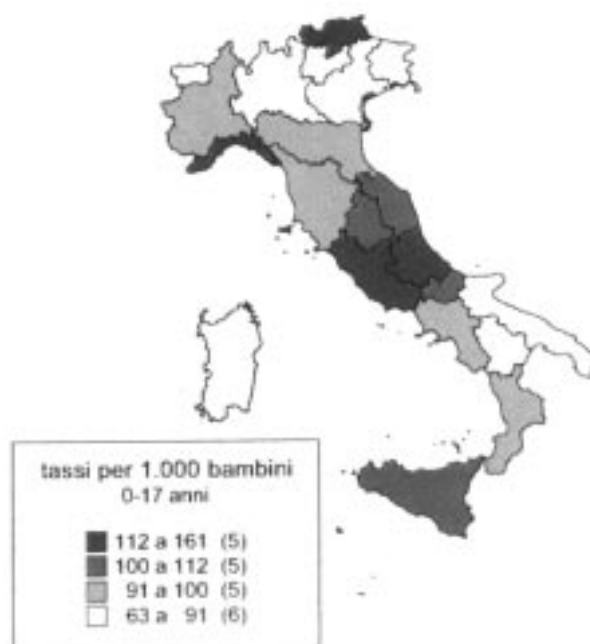


Fig 1 - Tassi di ospedalizzazione 2001

L'utilizzo della modalità del ricovero diurno è tutt'altro che uniforme a livello territoriale seppure in evidente crescita dappertutto. A parte i casi di eccessiva ospedalizzazione che si ripercuotono tanto a livello ordinario che in modalità diurna, in generale l'utilizzo del day hospital è più diffuso nelle regioni centro settentrionali e meno diffuso in quelle meridionali. La regione Molise si contraddistingue per la mancanza pressoché totale delle attività di day hospital e di day surgery.

La day surgery è un modello assistenziale ed organizzativo che consente di effettuare interventi chirurgici e procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive e/o semi-invasive in un regime di ricovero limitato alle sole ore del giorno e con eventuale pernottamento. Questo consente di contenere i costi sanitari e di razionalizzare l'attività chirurgica ospedaliera. In altri paesi come Canada, USA, Regno Unito e Australia, l'attività in questo settore arriva a superare il 50% degli interventi chirurgici. In Italia tale modello assistenziale stenta ad affermarsi. Complessivamente questa attività viene effettuata solo nel 30% della patologia chirurgica infantile. Quattro regioni hanno valori superiori o uguali al 50% (P.A. Trento, Friuli Venezia Giulia, Veneto e Umbria), tre intorno al 45% (Emilia Romagna, Lombardia, Toscana), tutte le altre hanno valori molto bassi.

La durata media della degenza continua a diminuire a tutte le età. I bambini sotto i 14 anni permangono in ospedale 4,47 giorni (nel 1999 il valore si attestava su 4,62 giorni) con una notevole differenza a livello di singola fascia di età: si passa dagli oltre 6 giorni per i bambini di 0 anni a 3,6 nella fascia di età 1-14 anni, a 4,3 per l'età adolescenziale. A livello internazionale il valore italiano risulta allineato con quello degli Stati Uniti, che per la fascia di età 0-15 anni e, con l'esclusione dei neonati, si attesta sui 4,5 giorni.

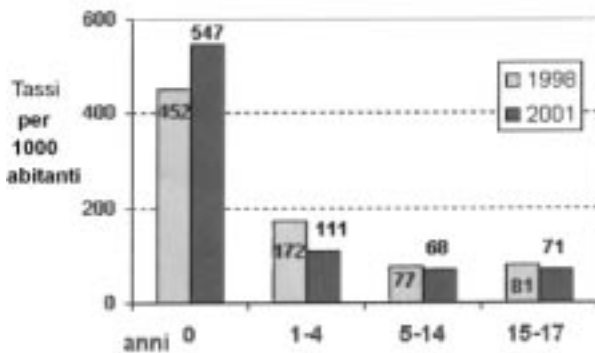


Fig 2 - Tassi di ospedalizzazione in modalità ordinaria 1998 - 2001

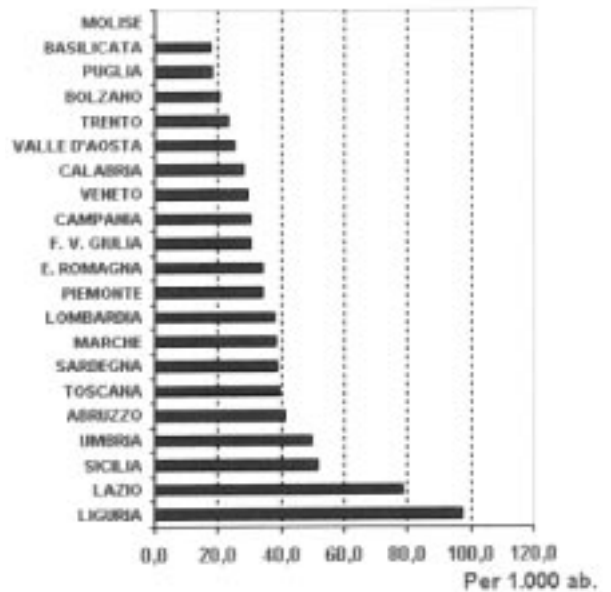


Fig 3 - Tassi di ospedalizzazione in day hospital nei bambini 0-17 anni - anno 2001

Le cause dell'ospedalizzazione pediatrica

Nei bambini fino al 14° anno di età, la principale causa di ricovero è costituita dalle malattie dell'apparato respiratorio (20,5%), seguono le condizioni morbose di origine perinatale (12,3%), i traumatismi e gli avvelenamenti (10,7%), le malattie dell'apparato digerente (9,3%) e le malattie infettive e parassitarie (7,3%).

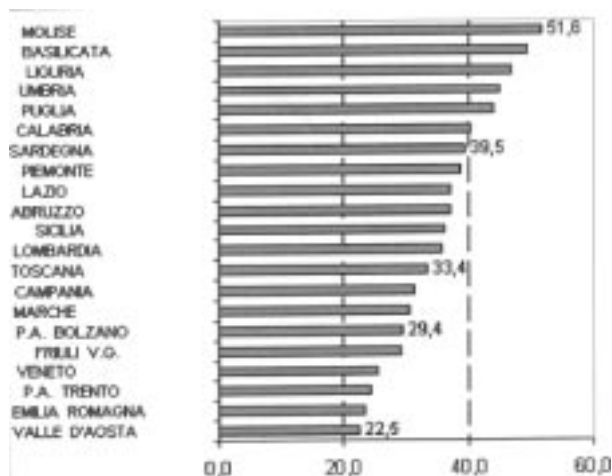
Nella fascia di età 15-17 anni le cause di ricovero si modificano. La voce principale è costituita dalle patologie traumatiche e dagli avvelenamenti che da soli costituiscono più di 1/4 dei ricoveri totali (27,4%). Seguono le patologie dell'apparato gastroenterico con il 13,4%, le patologie dell'apparato respiratorio con il 7,5%, le patologie osteo-articolare non traumatiche (6,9%) e le malattie dell'apparato genito-urinario (5,4%). Le patologie neurologiche e degli organi di senso rappresentano il 4,6%, seguono le complicanze della gravidanza, del parto e del puerperio con il 3,9%, i disturbi psichici con il 3,0% ed i tumori con il 2,8%.

L'ospedalizzazione neonatale

Il numero dei neonati (tra 0 e 28 giorni di età) ospedalizzati, è andato progressivamente aumentando dal 1998, passando da circa 330.500 unità del 1998, a 541.306 nel 2001.

Il numero dei neonati sani è più che raddoppiato: nel 1998 erano presenti nella Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) 171.000 neonati sani, nel 2001, 352.993.

Al di là del significato epidemiologico, nella percentuale di neonati patologici è possibile individuare un indicatore di qualità dei dati e di corretta codifica. Sicuramente suscita qualche perplessità l'estrema variabilità regionale che assume l'indicatore percentuale: infatti nelle regioni Molise e Basilicata un neonato su 2 viene considerato non sano contro 1 su 4 nella provincia autonoma di Trento, e nelle regioni Veneto, Emilia Romagna e Valle d'Aosta.



Per una valutazione delle cause di ospedalizzazione del neonato di 0-28 giorni può essere indicativa la Tabella seguente che elenca i primi 10 DRG in termini di frequenza.

Tab. 1 - Primi 10 drg nei neonati 0-28 giorni – degenza ordinaria – Anno 2001

DRG	Descrizione	dimessi	%
391	Neonato sano	352.993	65,2
389	Neonati a termine con affezioni maggiori	57.039	10,5
390	Neonati con altre affezioni significative	47.925	8,9
467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute	17.009	3,1
387	Prematurità con affezioni maggiori	12.465	2,3
388	Prematurità senza affezioni maggiori	11.640	2,2
385	Neonati morti o trasferiti ad altre strutture di ass. per acuti	7.245	1,3
386	Neonati gravemente immaturi o con sind. da distress resp.	6.070	1,1
137	Malattie cardiache congenite e valvolari, età < 18 a.	4.213	0,8
256	Altre diagnosi del sist. muscolo-scheletrico e del tess. connettivo	2.391	0,4

Dal 2001 è stato introdotto nel tracciato record della SDO il peso alla nascita per i neonati ricoverati in occasione della nascita. La percentuale di bambini con basso peso alla nascita rappresenta un importante indicatore per la valutazione dello stato di salute della popolazione infantile. Rientra tra i parametri fissati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che ha indicato come obiettivo per l'anno 2020 il raggiungimento del valore del 3,8%. Nel grafico seguente sono riportati i valori del citato indicatore nelle varie regioni italiane. Occorre particolare cautela nella lettura dei dati poiché la copertura e la qualità di tali informazioni risultano parziali e addirittura mancanti per tre regioni. Un'analisi più precisa potrà essere realizzata quando saranno disponibili i certificati di assistenza al parto.

Tassi di natalità e fecondità in Italia

In Italia il tasso di fecondità totale (numero medio di figli per donna in età feconda) è in lieve ripresa rispetto agli ultimi decenni.

L'Italia ha visto trasformare, in una progressiva evoluzione, la sua tradizionale immagine di paese ad alta fecondità, a paese con valori di fecondità tra i più bassi registrati nel mondo.

Il tasso di fecondità totale è attualmente di 1,24 figli per donna in età feconda, e la sua diminuzione nel tempo è sostanzialmente attribuibile a modificati comportamenti riproduttivi che investono tanto l'intensità della propen-

sione a procreare quanto il calendario delle nascite. Quest'ultimo aspetto è riscontrabile nell'età media al parto che negli anni '60 era attorno a 26 anni e oggi si attesta sui 30 anni.

Negli ultimi anni il tasso di fecondità totale risulta in lieve aumento rispetto ai decenni precedenti. La lieve ripresa tra il 1996 e il 2000 è imputabile a piccoli aumenti verificatisi nelle regioni del Centro e del Nord.

Le variazioni regionali della natalità, anche se meno evi-

denti del passato, sono tuttora consistenti. Tutte le regioni appartenenti all'area centro-settentrionale del paese, con l'unica eccezione del Trentino Alto Adige, da sempre caratterizzato da modelli riproduttivi diversi, dalla valle d'Aosta e dal Veneto hanno livelli di natalità inferiori alla media nazionale mentre le regioni appartenenti all'area meridionale, con l'eccezione dell'Abruzzo, del Molise e della Sardegna, risultano avere livelli di natalità più elevati.

Tab. 2 - Tassi di natalità e fecondità nelle regioni italiane – anno 2000

Regione	Tasso di natalità 2000 (per 1.000 ab.)	Tasso di fecondità totale (figli per donna) 2000	1996
Piemonte	8,4	1,15	1,05
Valle d'Aosta	9,7	1,26	1,20
Lombardia	9,4	1,20	1,10
P. A. Bolzano	11,7	1,47	1,39
P. A. Trento	10,8	1,42	1,39
Veneto	9,6	1,21	1,10
Friuli V.G.	8,1	1,10	0,98
Liguria	7,0	1,00	0,94
Emilia Rom.	8,5	1,16	1,01
Toscana	8,0	1,10	1,00
Umbria	8,1	1,14	1,07
Marche	8,5	1,18	1,09
Lazio	9,3	1,17	1,12
Abruzzo	8,5	1,15	1,19
Molise	8,2	1,14	1,17
Campania	11,6	1,47	1,57
Puglia	10,4	1,34	1,37
Basilicata	9,4	1,24	1,27
Calabria	9,5	1,25	1,35
Sicilia	10,5	1,41	1,47
Sardegna	8,4	1,06	1,03
Italia	9,4	1,24	1,21

La mortalità infantile in Italia

In Italia la mortalità infantile è scesa negli ultimi 25 anni di quasi l'80%, passando dal valore del 20,5 per 1.000 nati vivi del 1975 al 4,3 per 1.000 dell'anno 2000.

Se si considera la sola mortalità neonatale (che costituisce la quota più rilevante della mortalità infantile), ossia quella riferita ai decessi avvenuti nelle prime quattro settimane di vita, alcune regioni del Nord e del Centro registrano valori molto bassi (Friuli Venezia Giulia e P.A. di Bolzano 1,5 per 1.000 nati vivi, Veneto 2,0, P.A. di Trento 2,1, Toscana e Marche 2,3,) e quattro regioni italiane, prevalentemente del Sud, hanno valori pressoché doppi: Sicilia

4,8 per 1.000 nati vivi, Molise e Calabria 4,6, Puglia 4,1. Il valore assunto dalla regione Friuli V.G. suggerisce un esempio di buona organizzazione sanitaria: il piano sanitario regionale ha identificato due poli di terapia intensiva neonatale ed organizzato un servizio di trasporto neonatale in emergenza, promuovendo e controllando contemporaneamente il "trasporto in utero", ossia la concentrazione dei parti a rischio presso i due centri di riferimento. Lo stesso Piano sanitario nazionale 2003-2005, nel capitolo dedicato alla "salute del neonato, del bambino e dell'adolescente" pone al primo posto, tra gli obiettivi strategici per il cambiamento, quello di attivare programmi specifici per la protezione della maternità e migliorare l'assistenza ostetrica e pediatrico/neonatalogica nel periodo neonatale.

RACCOMANDAZIONI SULL'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN ETÀ PEDIATRICA

il Progetto CHId

Autori

G. Ardissino¹, M. Bianchetti², M. Braga³, A. Calzolari⁴, V. Daccò⁵, E. Fossali⁵, S. Ghiglia³, A. Orsi⁶, I. Pollini⁷, C. Sforzini⁵, P. Salice³

Redattori

P. Salice, G. Ardissino

Revisori

F. Magrini⁸, F. Sereni⁹

Progetto CHId

Coordinatore: Patrizia Salice

Membri: Gianluigi Ardissino, Mario Bianchetti, Margherita Bini, Marta Braga, Armando Calzolari, Mario Carminati, Valeria Daccò, Alberto Edefonti, Emilio Fossali, Mauro Gioventù, Silvia Ghiglia, Silvana Loi, Fabio Mosca, Anna Orsi, Iva Pollini, Patrizia Salice, Cinzia Sforzini, Elisabetta Signorini, Gabriele Vignati.

Con il patrocinio di

Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), Società Italiana di Cardiologia Pediatrica (SICP), Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (SINP), Società Italiana dell'Ipertensione (SIIA), Società Italiana di Pediatria (SIP).

Il progetto CHId (Children with Hypertension in Italy) è nato nel 2000 come gruppo di lavoro interdisciplinare per lo studio dell'ipertensione arteriosa (IA) in età pediatrica. La missione del progetto è di migliorare l'assistenza al bambino iperteso ampliando le conoscenze degli addetti ai lavori su fisiopatologia, clinica e farmacologia dell'ipertensione durante l'età evolutiva. In quest'ottica il gruppo ha stilato un insieme di "raccomandazioni" allo scopo di fornire una guida diagnostico-terapeutica rivolta ai pediatri del territorio, a quelli ospedalieri e agli specialisti che lavorano in centri di riferimento per l'ipertensione arteriosa o per patologie ad essa correlate (cardiologi, nefrologi, neonatologi, endocrinologi). Nella stesura ci siamo posti i seguenti obiettivi:

- definire l'IA, fornire parametri di riferimento per le diverse età e descrivere le metodologie di misurazione della pressione arteriosa (PA);

- identificare le popolazioni a rischio di IA, fornire indicazioni diagnostiche e terapeutiche per le forme essenziali e secondarie (da malattie renali, da anomalie cardiovascolari, da patologia endocrina e genetica) e stabilire le modalità di controllo longitudinale del bambino iperteso.

È utile precisare che per alcuni argomenti, in carenza di letteratura specifica per l'età pediatrica, le raccomandazioni si basano sia su estrapolazioni tratte dalla letteratura dell'adulto sia sull'esperienza clinica degli stessi autori.

Queste raccomandazioni sono solo il punto di partenza del cammino che il progetto CHId intende percorrere. **Questo percorso dovrà necessariamente prevedere il miglioramento e l'aggiornamento delle raccomandazioni stesse, ma anche la promozione di studi che aiutino a colmare l'ampio vuoto conoscitivo nell'ambito dell'ipertensione del bambino.**

¹ Centro di Nefrologia Dialisi e Trapianto Pediatrico, Dipartimento di Pediatria, Milano; ² Servizio di Nefrologia Pediatrica, Inselspital, Berna; ³ Cardiologia Pediatrica, U.O. di Cardiologia, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano; ⁴ Servizio di Medicina dello Sport, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ⁵ Clinica Pediatrica I, Dipartimento di Pediatria, Milano; ⁶ Dipartimento di Pediatria, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano; ⁷ Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze; ⁸ Direttore dell'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Università di Milano; ⁹ Professore Ordinario f.r. di Pediatria, Università di Milano

Epidemiologia

Raccomandazione n° 1

La PA deve essere misurata almeno una volta nel corso dell'infanzia, dell'età scolare e dell'adolescenza.

In età adulta l'IA è una patologia ad alta prevalenza, associata a elevata morbilità e mortalità; si stima che più del 50% degli individui sviluppino IA nel corso della loro vita. Il processo ipertensivo essenziale, che si renderà evidente in età adulta, può iniziare a dare segno di sé già in età pediatrica, con rialzi pressori fugaci oppure con una risposta pressoria anomala a stress fisico o psichico.

In tutte le popolazioni, industrializzate e non, la PA aumenta progressivamente durante l'infanzia e l'incremento è più rapido nelle prime settimane di vita e alla pubertà. In ciascun individuo, già nella prima infanzia, la PA tende ad assestarsi su un centile che verrà poi seguito durante e dopo l'accrescimento (*tracking*). Dopo la pubertà la PA continua ad aumentare solo nelle popolazioni industrializzate, mentre in quelle primitive si mantiene costante^{1,2}.

Raccomandazione n° 2

La PA va misurata almeno una volta all'anno nei bambini e negli adolescenti appartenenti alle seguenti categorie a rischio:

- familiarità per IA (almeno 1 congiunto di I grado o più di due congiunti di II grado);
- PA normale-alta (90°-95° centile);
- peso superiore al 90° centile;
- nati di basso peso;
- soggetti affetti da specifiche patologie: nefropatie, coartazione aortica, morbo di Cushing, ipertiroidismo, sindrome di Williams, neurofibromatosi, sindrome adrenogenitale.

L'IA è determinata da una componente genetica e da una componente ambientale. L'influenza della familiarità sulla PA si manifesta già molto precocemente: già a 6 mesi i bambini che provengono da famiglie di ipertesi tendono ad avere valori più elevati di quelli provenienti da famiglie di normotesi e la correlazione fra rischio cardiovascolare e PA dei genitori e della prole è elevata^{3,6}.

Numerosi fattori ambientali possono interagire con la predisposizione genetica e avere un effetto sulla PA, primo fra tutti l'apporto dietetico di alcuni elettroliti (sodio, potassio, magnesio, calcio)^{7,8}. L'interazione tra componente genetica e ambientale durante la vita intrauterina o nei primi mesi di vita può determinare modificazioni durature o permanenti della PA (*programming*)⁹.

Valutazione dell'ipertensione essenziale e secondaria

Raccomandazione n° 3

Il bambino con IA deve essere sempre sottoposto a un iter diagnostico approfondito per la frequente natura secondaria dell'IA stessa.

Con l'aumentare dell'età del bambino aumenta l'incidenza di IA essenziale e diventa più rara l'IA secondaria. La causa principale di IA in età pediatrica è costituita da malattie renali che sono responsabili del 50-85% dei casi (Tab. I).

Raccomandazione n° 4

Si considera iperteso il bambino a cui viene riscontrata una PA superiore al 95° centile in tre misurazioni non consecutive eseguite correttamente e con strumenti adeguati.

Nel bambino la PA è definita:

- normale se i valori di PA sistolica (PAS) e PA diastolica (PAD) sono entrambi < 90° centile per sesso, età e statura;
- normale-alta (o a rischio o "borderline") se i valori di PAS o PAD sono compresi tra 90° e 95° centile;
- significativa se i valori di PAS o PAD sono compresi tra 95° e 99° centile;
- severa se i valori di PAS o PAD sono > 99° centile.

La seconda "Task Force" del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) di Bethesda (MD, USA) ha determinato i centili di normalità della PA riferiti non solo al sesso e all'età ma anche alla statura¹⁰⁻¹². Questo consente una più precisa classificazione dei valori di PA poiché permette di tenere conto della crescita corporea e dei suoi effetti sulla pressione¹³. Per facilitare la consultazione degli standard di normalità nella pratica clinica si riporta una tabella riassuntiva che indica il limite superiore della normalità (95° centile) di PA per sesso e statura (Tab. II). Per un orientamento rapido sulla normalità dei valori pressori di un bambino è inoltre possibile l'uso delle seguenti formule che derivano il 95° centile dall'età e dal sesso¹⁴:

PA sistolica (95° centile):	1-17 anni: 100 + (età in anni x 2)
PA diastolica (95° centile):	1-10 anni: 60 + (età in anni x 2)
	11-17 anni: 70 + (età in anni x 2)

Metodologia di misurazione della pressione arteriosa

Raccomandazione n° 5

La misurazione della PA deve essere effettuata con paziente a riposo da almeno 3 minuti, sul braccio non dominante, con bracciale che copra almeno i 2/3 della lunghezza del braccio e mantenuto all'altezza del cuore.

Una cuffia troppo piccola sovrastima la misura della PA, mentre l'uso di una cuffia troppo larga tende a fornire valori più bassi di quelli reali. Lo stetoscopio deve essere posizionato a livello dell'arteria brachiale, prossimalmente e medialmente alla fossa cubitale, distalmente al margine inferiore della cuffia. La cuffia deve essere gonfiata fino a 20 mmHg circa oltre la scomparsa del polso radiale, e sgonfiata alla velocità di 2-3 mmHg al secondo auscultando l'arteria brachiale. La PAS è rappresentata dal I tono di Korotkoff (comparsa del battito), la diastolica è rappresentata dalla scomparsa del battito (V tono di Korotkoff). La PA dovrebbe essere rilevata almeno due volte in ogni occasione, e si dovrebbe considerare come valore effettivo l'ultimo valore. Le metodiche automatiche di misurazione della PA sono largamente utilizzate nei bambini più piccoli, nei quali l'auscultazione è più difficoltosa, e in terapia intensiva dove sono richieste valutazioni frequenti e ripetute. È indispensabile una frequente calibrazione dello strumento^{15 16}.

Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa

Raccomandazione n° 6

Tutti i bambini con PA > 95° centile devono essere sottoposti a monitoraggio ambulatoriale della PA (ABPM); i valori registrati mediante ABPM vanno riferiti agli standard di normalità ABPM.

Il monitoraggio ambulatoriale della PA (usualmente delle 24 ore) offre una valutazione molto più completa rispetto alle altre metodiche in quanto permette di:

- ottenere valutazioni pressorie ripetute e nel corso della normale attività del soggetto;
- eliminare le interferenze sulla PA derivate dalla presenza di un operatore (effetto "camice bianco");
- evidenziare alterazioni del ritmo circadiano che possono rappresentare il primo segnale di una modificata reattività vascolare (alterazioni del fisiologico calo (dip) pressorio notturno)⁷.



L'uso del ABPM trova una collocazione particolarmente importante nel monitoraggio clinico dei pazienti ipertesi, per valutare l'efficacia del trattamento antiipertensivo. I valori pressori ottenuti con ABPM hanno dimostrato una migliore correlazione con il danno a carico degli organi bersaglio rispetto a misurazioni casuali^{18 19}.

I soli standard di normalità attualmente disponibili per l'ABPM si riferiscono a bambini non italiani e di età superiore a 7 anni²⁰⁻²².

Allo scopo di una corretta interpretazione della registrazione ABPM è essenziale la standardizzazione delle modalità di registrazione. Sugeriamo di adottare i seguenti parametri:

- definiziontile (carico o load pressorio)²².

In considerazione della complessità dell'interpretazione della registrazione ABPM nell'età pediatrica, che necessita di standard specifici per sesso ed età, si raccomanda l'uso di programmi computerizzati per una più corretta refertazione. Un software che risponde a questa esigenza è disponibile, on-line, nel sito www.italkid.org.

Approfondimento diagnostico-clinico

Raccomandazione n° 7

La valutazione clinica del bambino iperteso è finalizzata a:

1. determinare l'entità dell'IA e la sua variabilità circadiana;
2. indagare o escludere cause secondarie di IA;
3. valutare l'eventuale presenza di danno d'organo;
4. impostare un'eventuale terapia e le modalità di follow-up.

Anamnesi

L'anamnesi può evidenziare eventuali fattori causali o di rischio:

- familiarità per IA essenziale, malattie genetiche, renali, cardiovascolari, cerebrovascolari, endocrine (feocromocitoma), dislipidemie, displasia fibrosa dell'arteria renale;
- periodo pre- e perinatale: gestosi gravidica e peso alla nascita (i neonati piccoli per età gestazionale sono a maggior rischio di IA), sofferenza neonatale, incannulazione della vena ombelicale (rischio di stenosi dell'arteria renale), ossigenazione extracorporea, bronco-displasia polmonare;
- dieta: eccessivo utilizzo di sale, scarsa assunzione di verdure e frutta (per apporti di magnesio e potassio), assunzione di liquirizia;
- abitudini di vita (fumo, alcool, sostanze stupefacenti, fattori stressanti, attività fisica);
- sviluppo staturò-ponderale e psicomotorio (quadri polimalformativi e sindromici, ad esempio sindrome di Williams);
- sviluppo puberale (per valutare eventuali endocrinopatie, ad esempio sindrome adreno-genitale);
- malattie renali: glomerulonefriti, sindrome emolitico-uremica, infezioni delle vie urinarie, uropatie malformative, enuresi, poliuria, oligo-anuria, ematuria (macro o microscopica);
- malattie endocrine: ipertiroidismo, feocromocitoma, sindrome adreno-genitale;
- malattie cardiovascolari: persistenza del dotto arterioso, coartazione aortica;
- altre patologie (ad esempio neurofibromatosi);
- assunzione di farmaci: steroidi, inibitori della cicloneurina, vasocostrittori, contraccettivi orali, teofillina, aminofillina, antidepressivi, eritropoietina;
- traumi: possono dare crisi ipertensive acute, per meccanismo riflesso, quelli alla colonna vertebrale e la trazione femorale.

Esame obiettivo

La Tabella III elenca gli elementi significativi dell'esame obiettivo focalizzato al problema ipertensione.

I segni e i sintomi di IA nel primo anno di vita sono scarsamente specifici, con la conseguenza di determinare quadri clinici più drammatici e pericolosi rispetto alle età successive e sono rappresentati da:

- inappetenza;
- vomito;
- irritabilità;
- iporeattività;

- convulsioni;
- dispnea e tachipnea.

Oltre l'anno di vita, il riscontro di IA avviene spesso nel contesto di altre malattie o nel corso di visite mediche di controllo (o sportive). Tuttavia, un'attenta anamnesi consente spesso di identificare la preesistenza di elementi clinici riconducibili all'IA, come cefalea (di solito occipitale che peggiora al risveglio), epistassi, difficoltà di concentrazione, irritabilità, vomito, vertigini, sincopi, disturbi visivi.

Alcuni segni clinici più gravi, come cefalea, convulsioni, edema polmonare acuto, alterazioni del sensorio e paralisi del nervo facciale, sono più direttamente riconducibili al processo ipertensivo e particolarmente connessi ad un acuto e grave rialzo pressorio (crisi ipertensiva).

Indagini di laboratorio e strumentali²³⁻²⁶

Accertamenti di laboratorio e strumentali (alcuni dei quali su specifica indicazione clinica):

- esami ematochimici: emocromo, urea, creatinina, Na, K, Ca, P, equilibrio acido-base, glicemia, profilo lipidico, funzionalità tiroidea (II livello), attività reninica plasmatica, aldosterone plasmatico (II livello);
- esami su urine: esame urine completo, proteinuria quantitativa, microalbuminuria, creatininuria, glicosuria, catecolamine urinarie e loro metaboliti;
- ecografia addominale con particolare attenzione al rene e alle vie urinarie;
- ecocolordoppler vascolare del distretto renale (II livello);
- elettrocardiogramma ed ecocardiografia per la diagnosi di coartazione aortica, insufficienza valvolare aortica e ipervolemia; consente inoltre di valutare la presenza di danno d'organo secondario al processo ipertensivo; (aumento di spessore del setto, della parete libera del ventricolo sinistro, incremento della massa miocardica.)
- visita oculistica;
- test al captopril;
- scintigrafia renale con o senza captopril per la diagnosi di stenosi dell'arteria renale;
- angiografia selettiva dell'arteria renale con dosaggio selettivo della renina dalle vene renali;
- scintigrafia con meta iodio beril guarisdina (MIBG) che evidenzia il deposito di granuli delle cellule della cresta neurale, è molto sensibile per i tumori localizzati in sedi atipiche;
- risonanza magnetica nucleare per la localizzazione di neoplasie.

Trattamento

Raccomandazione n° 8

Nel paziente con IA normale-alta o significativa, il primo approccio deve essere non farmacologico. Nel paziente con IA severa queste misure vanno sempre associate al trattamento farmacologico.

Data l'esiguità degli studi in età pediatrica, appare difficile delineare il trattamento moderno dell'IA in età pediatrica senza utilizzare le esperienze di trattamento dell'IA dell'adulto, che ci sembrano meritevoli di essere integrate nelle raccomandazioni per il bambino e l'adolescente.

Trattamento non farmacologico

Raccomandazione n° 9

Il trattamento dell'IA nel bambino deve sempre includere le seguenti misure non farmacologiche: riduzione del sovrappeso, riduzione del consumo di sodio, interruzione dell'assunzione delle sostanze eccitanti e abolizione dell'esercizio fisico isometrico.

La riduzione del sovrappeso rimane uno dei più importanti presidi terapeutici²⁷. La dieta vegetariana, in quanto comporta un apporto più elevato di potassio, magnesio e fibre, è in grado di ridurre i livelli pressori nel soggetto adulto iperteso.

La restrizione di sodio a 70 mEq o meno al giorno migliora la risposta al trattamento antiipertensivo nell'adulto; non esistono dati in proposito nel bambino.

Sono stati suggeriti altri tipi di interventi dietetici, come la supplementazione di potassio e magnesio, ma non vi sono ancora evidenze di efficacia soprattutto in età pediatrica.

Raccomandazione n° 10

L'attività fisica dinamica è efficace nel ridurre l'IA. L'attività fisica non è controindicata nel bambino iperteso, ma necessita di controlli pressori ravvicinati. La sola controindicazione riguarda l'attività fisica agonistica o di tipo isometrico nel soggetto con IA severa non controllata dalla terapia o con danno d'organo.

L'attività fisica dinamica è un'attività aerobica sottomassimale non eseguita contro una resistenza (ad esempio nuotare, correre, pedalare in pianura). La pratica dell'attività dinamica produce un incremento della PAS e un decremento della PAD. L'attività isometrica, intesa come



un'attività anaerobica contro una resistenza (ad esempio sollevare pesi, remare), invece, causa di solito un significativo incremento di PAS e PAD. L'attività dinamica, se eseguita correttamente e per un sufficiente periodo di tempo, può essere di grande ausilio nel controllare l'IA²⁸⁻³¹. Tre sedute settimanali di una durata minima di trenta minuti per seduta, al 60% del massimo consumo di ossigeno, per un periodo di almeno tre mesi determinano significative riduzioni della PA. L'esercizio fisico risulta particolarmente efficace nel paziente con eccesso ponderale, che in questo modo corregge almeno in parte il proprio sovrappeso.

È importante sottolineare che la generica raccomandazione di fare più esercizio fisico e di ridurre l'apporto alimentare risulta normalmente vana ed è quindi indispensabile elaborare, con il paziente e la sua famiglia, un programma di attività fisica e dietetico personalizzato che tenga anche conto delle preferenze del bambino.

Trattamento farmacologico

Raccomandazione n° 11

I seguenti farmaci (in ordine alfabetico) devono considerarsi di prima scelta nel trattamento dell'IA del bambino: ACE-inibitori, β -bloccanti, calcioantagonisti, diuretici (tiazidici, dell'ansa e risparmiatori di potassio), sartanici.

Le recenti linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dell'International Society of Hypertension consigliano, come prima scelta, l'uso di farmaci appartenenti a queste cinque categorie sovraccitate. Questi farmaci possono essere somministrati singolarmente o, se necessa-

rio, in associazione. La Tabella IV riporta i più comuni antiipertensivi utilizzabili in pediatria.

Nell'adulto con IA essenziale significativa, l'effetto sulla pressione di un b-bloccante, di un calcioantagonista, di un diuretico tiazidico, di un ACE-inibitore o di un sartanico è sostanzialmente identico, visto che tutti questi farmaci normalizzano la PA nel 50% dei casi circa.

Solo in situazioni particolari si ricorrerà invece ad altri tre gruppi di farmaci (di seguito elencati in ordine alfabetico):

- inibitori adrenergici centrali (clonidina e α -metildopa);
- bloccanti periferici (prazosina e doxazosina);
- vasodilatatori diretti (minoxidil e idralazina).

Raccomandazione n° 12

Nella pratica quotidiana è consigliabile:

1. utilizzare farmaci a effetto prolungato (retard);
2. ricorrere a formulazioni farmaceutiche in associazione (ad esempio ACE-inibitore + diuretico);
3. usare una posologia adeguata ed evitare frequenti modificazioni terapeutiche (è noto che l'effetto massimo sulla PA si ottiene per i diuretici dopo un mese dall'inizio della loro assunzione e dopo 3 mesi per gli ACE-inibitori e i sartanici);
4. utilizzare un numero limitato di farmaci in modo da sviluppare una specifica esperienza.

Un difficile controllo dell'IA è spesso dovuto a una scarsa compliance del paziente o a errori di prescrizione quali trattamenti a dosi inadeguate e/o una sottoutilizzazione dei diuretici da parte del medico. È doveroso ricordare che, in assenza di studi nel bambino, i farmaci antiipertensivi vengono spesso dosati estrapolando le



dosi consigliate nell'adulto con IA essenziale non grave (e molto sensibile ai farmaci). Nell'80% dei casi il bambino presenta una IA secondaria grave e poco sensibile ai farmaci; di conseguenza non raramente, nella pratica clinica, si rende necessario superare le posologie (pro kg) estrapolate dall'esperienza dell'adulto. Situazioni cliniche di precario controllo pressorio possono anche essere legate al fenomeno dell'ipertensione da "camice bianco". In questi casi l'ABPM oppure la misurazione della PA a domicilio risultano normali. Tra le cause di IA refrattaria (resistenza a tre o più farmaci) va inoltre considerata l'ipervolemia (nel paziente nefropatico). Presentiamo alcuni aspetti peculiari di questi farmaci (Tab. V), rinunciando alla sistematica trattazione delle loro caratteristiche farmacologiche.

Terapia della crisi ipertensiva acuta

L'encefalopatia ipertensiva e lo scompenso cardiaco acuto secondario a IA vanno trattati prontamente (Tab. VI) tenendo presenti alcune considerazioni generali:

1. un calo troppo brusco della pressione arteriosa è da evitare;
2. va usata cautela nell'associazione di vasodilatatori e b-bloccanti, che insieme potrebbero modificare i meccanismi di compenso a livello della circolazione cerebrale;
3. aumenti pressori marcati, ma senza encefalopatia ipertensiva possono essere trattati per via orale.

Il follow-up cardiologico del bambino iperteso

Raccomandazione n° 13

Tutti i bambini con diagnosi di IA significativa (95-99° centile) e severa (> 99° centile) vanno sottoposti a valutazione cardiologica (visita cardiologica, ECG, ECOcardio) per l'identificazione di eventuali fattori causali e/o danno d'organo.

La valutazione cardiologica comprende:

- misurazione PA arto superiore e inferiore, polsi, soffi cardiaci e paravertebrali;
- ECG: alterazione onda P, segni di ipertrofia e/o sovraccarico ventricolare sinistro
- ECOcardio:
 1. valutazione morfologica standard con particolare attenzione a eventuali anomalie strutturali dell'arco aortico (coartazione aortica e sindrome di Williams);
 2. determinazione dell'indice di massa, e della massa cardiaca indicizzata per altezza o superficie corporea se-

condo le indicazioni dell'American Society of Echocardiography;

3. valutazione funzionale con determinazione della funzione diastolica e sistolica.

Ipertrofia miocardica secondaria all'IA

L'IA è la principale causa di ipertrofia miocardica (IM), che nell'adulto è correlata a morbilità e prematura mortalità cardiaca³². Il sovraccarico pressorio determina IM concentrica con alterazioni energetiche e contrattili nella cellula miocardica, aumento del collagene e quindi della fibrosi e, a lungo termine, dilatazione cardiaca e scompenso³³. La terapia antiipertensiva si propone di ridurre l'IM, e quindi il rischio cardiovascolare. Non è però dimostrato che la normalizzazione della pressione e della massa riporti il rischio cardiovascolare ai livelli del soggetto che non è mai stato iperteso. È importante, quindi, soprattutto in età pediatrica, prevenire l'IA o almeno dell'IM³⁴.

Esistono pochi dati in letteratura sulle modificazioni cardiovascolari secondarie a IA nella popolazione pediatrica e in particolare nella prima infanzia, data l'esigua prevalenza del disturbo in questo gruppo di età; ancora più rari sono gli studi di follow-up a lungo termine che ci permettano di quantizzare il rischio²⁵.

Ipertrofia Miocardica nel lattante

Il cuore del bambino è diverso da quello dell'adulto, soprattutto nel primo anno di vita. In epoca neonatale esso conserva la capacità di aumentare il numero dei miociti (iperplasia). Tuttavia questa capacità si perde progressivamente entro l'anno di età, anche se secondo recenti studi sembra ricomparire nell'adulto in seguito al processo ischemico.

La velocità di formazione dell'ipertrofia ventricolare da IA è molto rapida nel lattante e ancora di più nel neonato con ipertensione severa; in essi nell'arco di settimane o pochi mesi avvengono le stesse modificazioni che nell'adulto richiedono anni. Queste modificazioni sono associate, anche a breve termine, a elevato rischio di morte per scompenso cardiaco od aritmie. La normalizzazione pressoria determina, in un tempo altrettanto breve, una normalizzazione sia della massa che dei parametri funzionali del ventricolo, anche se non se ne conosce l'evoluzione a lungo termine.

Ipertrofia Miocardica durante l'infanzia

Anche nella prima e nella seconda infanzia la velocità di formazione e di regressione dell'IM ventricolare è più rapida che nell'adulto. L'aumento pressorio, sia fisiologico sia patologico, modifica la geometria del ventricolo sini-

stro, determinando un incremento significativo dello spessore della parete posteriore³⁵. I maschi, a parità di PA, sviluppano una massa cardiaca maggiore delle femmine³⁶.

Nel bambino l'ecocardiografia è uno strumento più adeguato dell'ECG per studiare l'entità, la durata e il rischio correlato all'IA.

Raccomandazione n° 14

Il follow-up cardiologico del soggetto con ipertensione dovrà prevedere:

- per età < 24 mesi: controlli molto ravvicinati (bimensili fino ai 2 mesi di vita; mensili dopo i 2 mesi fino al mese successivo al raggiungimento del controllo terapeutico; poi controlli trimestrali e semestrali);
- per età > 24 mesi e IA severa (> 99° centile) non controllata dalla terapia o associata a danno d'organo: controllo semestrale;
- per età > 24 mesi e IA controllata dalla terapia e senza danno d'organo: controlli inizialmente annuali e quindi biennali.

La prova da sforzo è necessaria sia in coloro che praticano attività fisica sia nel follow-up di pazienti operati di coartazione aortica per verificare i massimi valori pressori raggiunti e valutare l'adeguatezza della terapia. La scelta dell'utilizzo del cicloergometro o del tappeto rotante va vagliata, nei più piccoli, secondo le capacità di coordinazione e le attitudini del bambino^{37 38}.

Il neonato

Raccomandazione n° 15

Il neonato a termine si definisce iperteso per PA > 90/60 mmHg, per il pretermine è indispensabile fare riferimento al peso alla nascita³⁹.

Nelle prime 8 ore di vita la PA del neonato è ancora condizionata da fattori materni (compresi i farmaci eventualmente assunti dalla madre prima del parto)⁴⁰. La PA è bassa alla nascita e, anche nei nati pretermine, ha un'elevata correlazione col peso e in modo minore con l'età gestazionale e la lunghezza. La PA aumenta di circa 1-2 mmHg a settimana fino alla quinta-settima settimana di vita⁴¹.

La PA aumenta in condizioni di veglia (6 mmHg), durante la palpazione addominale e quando il neonato piange, ha dolore o è agitato. Nella popolazione neonatale sana l'incidenza dell'IA è del 2%; nei reparti di terapia intensiva neonatale varia tra lo 0,7%-3,2%⁴². All'uscita dalla tera-

pia intensiva, tra l'ottava e la ventesima settimana d'età, vengono riportati valori pressori patologici nel 9% dei neonati pretermine; in quelli con broncodisplasia è riportata una prevalenza di IA fino al 43%^{41 43-45}.

La Tabella VII elenca le categorie di neonati a rischio di sviluppare IA.

Il neonato con IA, e in particolare il pretermine, ha un rischio aumentato di complicanze emorragiche (soprattutto cerebrali e oculari), neurologiche (convulsioni), cardiache (scompenso acuto) e generali (ritardo di accrescimento)^{40 47}.

L'IA in età neonatale è spesso asintomatica o è associata a sintomi aspecifici, quali marezzeria cutanea, tachipnea o tachicardia, scarso accrescimento^{40 42 48}. A causa della mancanza di informazioni, il livello di IA che necessita di terapia nei neonati non è stato ancora ben definito; il trattamento risolutivo dovrebbe, laddove è possibile, essere causale.

Iperensione da nefropatia e di origine nefrovascolare

Raccomandazione n° 16

Nel bambino iperteso va sempre attentamente esclusa la presenza di nefropatia.

IA e malattie renali sono bidirezionalmente legate da un nesso di causa-effetto poiché alla genesi dell'IA concorre sempre una disfunzione renale⁴⁹, così come il rene deve considerarsi uno dei principali organi bersaglio dell'IA.

I meccanismi generali attraverso i quali la nefropatia causa incremento della PA sono riconducibili a due componenti fondamentali:

- alterazione del rapporto pressione/natriuresi con aumento del pool del sodio, espansione del volume extracellulare e del volume circolante⁵⁰;
- incremento delle resistenze periferiche per attivazione dei sistemi pressori (asse renina-angiotensina-aldosterone, sistema adreno-simpatico, sistema delle endoteline);
- compromessa generazione e/o funzione dei fattori vasodepressori endoteliali e renomidollari.

Giova ricordare che la gran parte dei casi di IA in pediatria è secondaria e riconosce un'eziologia renale o nefrovascolare.

Insufficienza renale acuta

IA transitoria può osservarsi praticamente in tutte le malattie renali acute, tra le quali principalmente le glomerulonefriti acute, la necrosi tubulare acuta di varia origine, le nefriti interstiziali e la sindrome emolitico-uremica. La sin-

drome nefrosica idiopatica, tra le più frequenti nefropatie dell'infanzia, è solo raramente (10-20%) accompagnata da lieve IA e per lo più solo in fase iniziale.

L'IA in corso di insufficienza renale acuta andrà trattata sulla base del meccanismo fisiopatologico che l'ha determinata. Se la causa dell'IA è da riconoscere nell'eccesso di volume, i farmaci antiipertensivi sono ovviamente di scarsa efficacia terapeutica. In presenza di diuresi conservata, un diuretico (furosemide), la drastica restrizione idrica e la dieta iposodica consentono di ottenere un bilancio idrico negativo e quindi il controllo dell'IA. La concomitanza di anuria (soprattutto se si prevede che essa possa persistere per diversi giorni, come accade nella sindrome emolitico-uremica) con importante eccesso di volume (non raramente da incongrua infusione) costituisce, in questi pazienti, una delle indicazioni al trattamento sostitutivo dialitico.

Insufficienza renale cronica

Le nefropatie croniche secondarie a uropatie malformative e le ipodisplasie renali (insieme responsabili di una percentuale relativa superiore al 60% delle cause di insufficienza renale cronica in età evolutiva) usualmente si associano a IA solo nelle fasi più avanzate dell'insufficienza renale (per filtrati ridotti ad almeno un terzo) grazie alla frequente concomitanza di perdita tubulare di sodio (sindrome da perdita di sali).

L'IA è più caratteristicamente presente nelle glomerulopatie croniche primitive o secondarie così come nei pazienti con sequele renali da sindrome emolitico-uremica. In tutte queste condizioni appare particolarmente rilevante un adeguato trattamento dell'IA in quanto essa, con la proteinuria, rappresenta il principale fattore di rischio per la progressione dell'insufficienza renale cronica verso la dialisi^{51 52}. A questo proposito, nel paziente con IA da patologia parenchimale cronica con insufficienza renale, particolarmente se proteinurica, l'uso degli ACE-inibitori (eventualmente associati agli inibitori dei recettori AT1 dell'angiotensina II) si è dimostrato utile (nell'adulto) a rallentare la progressione del danno renale e i "target" pressori oggi ritenuti più adeguati in questa tipologia di pazienti sono ben al di sotto del 95° centile.

La gran parte dei pazienti con rene policistico di tipo infantile (ARPKD), a differenza dei bambini affetti dal tipo adulto (ADPKD), è gravemente iperteso fin dai primi giorni di vita e l'IA può diventare causa di morte anche precocemente⁵³.

Insufficienza renale cronica in trattamento sostitutivo *Raccomandazione n° 17*

Nel bambino in trattamento sostitutivo dialitico con IA

(particolarmente se refrattaria alla terapia) deve sempre essere analizzata la possibilità che sia presente eccesso di volume.

L'IA è molto comune tra i pazienti sottoposti a emodialisi cronica (50-90%) e questa condizione è un fattore indipendentemente correlato a una maggiore morbilità e mortalità (Tab. VIII). La dialisi peritoneale è meno frequentemente gravata dall'IA, ma condivide con la dialisi extracorporea i meccanismi patogenetici e gli approcci terapeutici⁵⁴⁻⁵⁷.

L'eccesso di volume per riduzione dell'escrezione di acqua e di sodio è tra i fattori più comunemente riscontrati nell'IA del soggetto in dialisi e talvolta conduce a IA refrattarie a qualsiasi trattamento farmacologico. Proprio il fallimento del controllo pressorio mediante terapia farmacologica deve sempre indurre a considerare l'eccesso di volume come causa dell'IA⁵⁸.

Allo scopo di raggiungere il peso ottimale in soggetti che presentano eccesso di volume e scarsa tolleranza alla rimozione di fluidi deve essere considerata l'opportunità di dialisi quotidiana fino al raggiungimento del peso desiderato eventualmente associata all'uso di sodio elevato nel bagno di dialisi e/o all'infusione di mannitolo durante la seduta.

La somministrazione di farmaci antiipertensivi nel soggetto con riduzione del filtrato glomerulare impone sempre di verificare l'eventuale necessità di un loro aggiustamento posologico, anche se i dosaggi comunemente impiegati in nefrologia pediatrica superano spesso quelli abituali.

IA e trapianto di rene

Anche nella popolazione dei bambini portatori di trapianto renale, l'IA è un problema diffuso (almeno il 70% dei pazienti, e di questi solo il 30% ha una pressione ben controllata dalla terapia) e da essa deriva un rischio di deterioramento della funzione dell'organo trapiantato e quindi di fallimento del programma di trapianto stesso (Tab. IX)⁵⁹.

La terapia dell'ipertensione nel bambino trapiantato (non solo di rene) si fonda, quando possibile, sulla rimozione dell'eventuale causa (correzione chirurgica della stenosi in sede anastomotica, adeguamento del dosaggio di inibitori della calcineurina) o sulla terapia medica.

Ipertensione nefrovascolare

Nel bambino l'ipertensione nefrovascolare costituisce circa il 5-25% dei casi di ipertensione secondaria⁶⁰.

È stato evidenziato⁶¹ che stenosi dell'arteria renale non ancora emodinamicamente significative, e ancora non vi-

sibili con metodica Doppler, possono determinare delle iniziali modificazioni del pattern pressorio notturno o diurno (puntate ipertensive alternate a valori pressori normali). Per questo motivo nei pazienti affetti da patologie predisponenti l'ABPM è particolarmente raccomandato.

Il meccanismo patogenetico generale dell'ipertensione nella stenosi dell'arteria renale dipende dall'ipoperfusione renale che causa un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Esso determina sia una vasocostrizione sistemica sia un aumento del riassorbimento tubulare del sodio con conseguente aumento del pool del sodio plasmatico e quindi del volume extracellulare. Il meccanismo che sostiene l'IA differisce, tuttavia, a seconda della presenza del rene controlaterale e della sua funzionalità. Nel rene unico stenotico c'è un aumento del volume plasmatico dovuto alla ritenzione di sodio, con attività reninica plasmatica normale. Nel caso di stenosi monolaterale il rene controlaterale può eliminare il sodio e l'attività reninica plasmatica rimane elevata, ma viene lesa dall'attività vasocostrittiva dell'angiotensina e dell'ipertensione, sviluppando nel tempo microalbuminuria, proteinuria e riduzione della funzionalità (nefroangiosclerosi).

In aggiunta alle procedure diagnostiche già illustrate, nel sospetto di ipertensione nefrovascolare, ha particolare importanza il test al Captopril effettuato in corso di scintigrafia renale o con dosaggio dell'attività reninica plasmatica (PRA) e dell'aldosterone basali e dopo (1 ora) la somministrazione di Captopril.

Altri esami strumentali specifici e potenzialmente indicati sono: Ecocolordoppler delle arterie renali, Angiornm, Tac spirale, Arteriografia renale digitale per e.v., Arteriografia selettiva con eventuale PTA (percutaneous transluminal angioplasty).

La PTA è il trattamento risolutivo, soprattutto in età pediatrica, da effettuarsi in corso di arteriografia selettiva quando le condizioni cliniche e locali lo permettano. Rappresenta un approccio meno invasivo della chirurgia ricostruttiva, ed è una tecnica ormai acquisita ed utilizzata anche in pediatria⁶²⁻⁶⁴, con un'alta percentuale di successi (94%), ma gravata dal 33% di ristrenosi a due anni in caso di neurofibromatosi⁶⁵.

Gli ACEi rappresentano il gruppo di farmaci di prima scelta (se la stenosi non è bilaterale) in quanto agiscono sui meccanismi patogenetici. È importante, durante la somministrazione di questi farmaci, controllare la funzionalità renale.

L'ipertensione nefrovascolare in pediatria può essere presente nelle condizioni elencate nella Tabella X, di cui trattiamo le principali.

Displasia fibromuscolare

Si manifesta con lesioni a carico della tonaca media dovute ad aree di ispessimento (stenosi) e di assottigliamento (con dilatazioni aneurismatiche) per deposizione di matrice fibrosa e collagene e degenerazione delle fibre elastiche.

Neurofibromatosi

L'ipertensione dipende dalla presenza di stenosi dell'arteria renale, di una coartazione aortica e di feocromocitoma, più frequente in età adulta. La stenosi dell'arteria renale coinvolge più frequentemente l'origine o il tratto prossimale dei vasi ed è associato, nel 25% dei casi, a coartazione dell'aorta addominale⁶⁶. Le lesioni possono essere bilaterali (nel 40% dei casi)⁶⁷. Viene generalmente riportata una scarsa risposta di questi pazienti alla PTA, sia per la consistenza del tessuto fibroso coinvolto, che è refrattario alla dilatazione, sia per la sede ostiale e la coesistenza di coartazione aortica addominale⁶⁸. Quand'anche la procedura non consentisse la risoluzione della stenosi essa può migliorare la risposta alla terapia farmacologica^{61 69}.

Sindrome di Williams

Caratterizzata da: ritardo dell'accrescimento, dismorfismi facciali (facies elfica), alterazioni cardio-vascolari, inconstante ipercalcemia, ritardo mentale, caratteristico profilo neurocomportale (carattere affettuoso e socievole ma anche irrequieto ed impulsivo).

La sua prevalenza alla nascita è stimata in 0,5-1:10.000. La patogenesi della malattia è riconducibile alla aploinsufficienza di più geni concatenati tra loro nella regione 7q11.23 per delezione genomica da mutazione "de novo" e, solo raramente, ad ereditarietà autosomica dominante. Molte delle sue caratteristiche fenotipiche (in particolare le anomalie cardio-vascolari: stenosi sopravvalvolare aortica, dei rami periferici dell'arteria polmonare, prolasso della mitrale, difetti del setto interatriale e ventricolare, ipoplasia dell'aorta, bicuspidia e/o aortica, coartazione aortica, interruzione dell'arco aortico, stenosi coronarica, dell'arteria renale e di varie arterie periferiche), sono attribuibili alla diminuzione quantitativa di elastina, il cui gene (ELN) mappa nella regione comunemente deleta nei pazienti. In molti studi è citato il riscontro di ipertensione anche in assenza di anomalie a carico dell'apparato cardio-vascolare.

L'ipertensione è stata segnalata come una complicanza frequente nei pazienti con SW, soprattutto in età adulta. La letteratura riporta una prevalenza di ipertensione molto variabile (5-59%), in relazione alle diverse età considerate ed alla modalità di determinazione della PA (misurazione occasionale vs. ABPM); una più bassa prevalenza è segnalata nelle casistiche pediatriche^{38 70 71}. Sulla base dell'incidenza della sindrome e della prevalenza più realistica di ipertensione possiamo stimare che in Italia ci siano più di 3.000 pazienti affetti da sindrome di Williams (più di 1000 in età pediatrica), di cui 1.500 ipertesi (almeno 400 in età pediatrica).

Il meccanismo fisiopatologico dell'ipertensione nella SW non è ben noto ma appare riconducibile alle seguenti ipotesi:

1. stenosi dell'arteria renale;
2. ridotta o alterata produzione di elastina. Dal momento che l'elastina ha un ruolo importante nella struttura dei vasi è stato ipotizzato che anche piccole alterazioni strutturali possano determinare una ridotta elasticità dell'intero albero vascolare, ipertrofia della media con conseguente aumento dei valori di PA alterazioni dell'arco aortico;
3. iperattività del sistema simpatico secondaria ad elevati livelli del fattore di crescita della neurotropina (NGF). È stata formulata l'ipotesi che elevati livelli serici possano determinare ipertrofia del sistema simpatico.

Allo stato attuale le sopracitate ipotesi non appaiono del tutto esaustive in quanto solo nel 40% dei pazienti affetti da SW l'ipertensione è riconducibile ai meccanismi fisiopatologici precedentemente elencati^{72 73}.

La coartazione aortica

Raccomandazione n° 18

In tutti i casi di IA è buona regola rilevare la PA a entrambi gli arti superiori e ad un arto inferiore: una differenza di PA superiore ai 20 mmHg a favore degli arti superiori può considerarsi diagnostica per coartazione aortica.

Viene così definito un restringimento localizzato a livello dell'aorta discendente, con un ampio spettro di varianti morfologiche caratterizzate dalle forme a diaframma, di gran lunga le più frequenti, dalle forme tubulari fino alle forme che coinvolgono il ventricolo sinistro e l'arco aortico *in toto* con possibile interruzione dell'arco aortico (sindrome della coartazione aortica). L'incidenza di coartazione aortica è di 2,4/10.000 nati vivi (Baltimore-Washington Infant Study), è prevalente nel sesso maschile e costituisce il 6% delle cardiopatie congenite. Nei sog-

getti con coartazione aortica non corretta, la curva della PA sistolica sale con l'età più rapidamente rispetto ai soggetti normali, tanto che la PA sistolica supera di 55 mmHg i valori normali fino a 5 anni di età e di 75 mmHg dopo i 20 anni di età. La PA diastolica supera di circa 30 mmHg i valori normali in tutte le fasce di età. Non stupisce, considerato quanto detto, che la correzione chirurgica della coartazione si sia dimostrata, a tutti gli effetti, una procedura salvavita, anche se gli studi di follow-up a lungo termine, condotti su popolazioni sottoposte a correzione della malformazione, evidenzino una sopravvivenza media inferiore rispetto a quella della popolazione normale⁷⁴.

Clinicamente la coartazione aortica può configurarsi come un'emergenza neonatale, nei casi di coartazione serrata pre-duttale e interruzione dell'arco, o essere del tutto asintomatica fino all'età adulta.

I neonati e i lattanti possono presentare i segni clinici dello scompenso cardiaco; e il deterioramento clinico può essere molto rapido per la chiusura del dotto arterioso nei casi con dotto dipendenza sistemica. L'introduzione delle PGE1 ha permesso di stabilizzare e di proporre al cardiocirurgo questi neonati in buone condizioni cliniche.

I bambini oltre la prima infanzia sono generalmente asintomatici; in questi casi la coartazione aortica può essere diagnosticata a un controllo di routine per il riscontro di valori di PA patologici o di soffio cardiaco. L'obiettività cardiovascolare è molto variabile: possono esservi casi in cui non si rileva alcun segno specifico di coartazione, altri in cui è rilevabile soltanto un soffio sistolico di tipo eiettivo e casi con iposfigmia dei polsi arteriosi femorali e valori di PA patologici.

La diagnosi di coartazione istmica dell'aorta è essenzialmente basata sui reperti obiettivi cardiovascolari: assenza o iposfigmia dei polsi femorali e IA omerale. L'elettrocardiogramma può rilevare IM e/o sovraccarico

ventricolare sinistro. La radiografia del torace può mostrare segni di stasi venosa polmonare.

L'ecocardiografia bidimensionale associata al Doppler consente quasi sempre, una diagnosi di certezza. Tuttavia, nei casi di più difficile diagnosi, la risonanza magnetica nucleare o la TC spirale risultano fondamentali, soprattutto nei pazienti da avviare alla correzione chirurgica per l'ottima definizione anatomica fornita dalla metodica; nei casi da avviare all'emodinamica interventistica (dilatazione o impianto di stent) è invece da preferire l'indagine angiografica.

Quando l'IA viene diagnosticata contemporaneamente alla coartazione, la terapia di elezione è la risoluzione dell'anomalia.

Nel neonato con coartazione aortica critica e insufficienza ventricolare sinistra e nel neonato con dotto-dipendenza sistemica, trova indicazione la terapia chirurgica urgente mentre, nel bambino più grande, l'intervento correttivo è indicato nei casi con IA a riposo o da sforzo o quando il gradiente attraverso il tratto coartato supera i 30 mmHg. Il tipo di intervento da eseguire e la scelta del periodo ideale per la sua esecuzione devono essere valutati in modo da ridurre al minimo la possibilità di ricoartazione, (che è più frequente nei paziente operati nei primi mesi di vita, e che supera, in alcune casistiche, il 40%), e di IA residua (che è invece più frequente nei casi operati tardivamente). I casi di coartazione nativa e di ricoartazione vengono oggi trattati con successo mediante dilatazione transcatetere percutanea ed eventuale impianto di stent^{37 75 76}.

La terapia medica con b-bloccante o con ACE-inibitori è indicata nei casi con IA basale residua sistolica, sisto-diastolica o solo da sforzo. La terapia medica, in assenza di ricoartazione, è in genere necessaria nel bambino solo nel periodo post-operatorio (3-6 mesi), mentre nell'adolescente è frequentemente necessario proseguire il trattamento antiipertensivo più a lungo (1-2 anni)⁷⁷.

Tab. I. Cause di IA in età pediatrica (da Norwood modificata)²⁴

Renali
Glomerulopatie
Sindrome emolitico-uremica
Insufficienza renale cronica
Rene policistico (AD o AR) e multicistico
Trapianto renale
Uropatie malformative
Nefrite interstiziale
Vascolari
Trombosi arteria renale
Stenosi arteria renale
Coartazione aortica
Dotto arterioso pervio
Farmaci e stupefacenti
Steroidi
Ciclosporina, tacrolimus
Eritropoietina
Contraccettivi orali
Decongestionanti nasali
Anfetamine (incluso metilfenidato), cocaina
Caffeina e nicotina
β-agonisti: salbutamolo e teofillina
Sospensione di terapia antiipertensiva
Endocrine
Feocromocitoma
Sindrome di Cushing
Iperplasia adenogenitale
Neuroblastoma
Iperparatiroidismo
Iperaldosteronismo primitivo
Traumi
Ematoma retroperitoneale
Aumento pressione intracranica
Lesioni SNC
Altre cause
IA Essenziale
Sovraccarico di volume
Obesità
Displasia broncopolmonare
Apnee notturne
Aumento della pressione intracranica
Sindrome di Guillan-Barré
Gestosi gravidica
Ipercalcemia
Convulsioni
Ansia, panico

Tab. II. Limiti superiori di normalità della PA per statura e sesso

Altezza (cm)	Maschi (mmHg)	Femmine (mmHg)
55	97/70	99/70
60	106/68	108/68
70	110/69	111/70
80	104/59	105/60
90	108/63	107/64
100	110/67	108/68
110	113/73	110/72
120	115/79	113/76
130	117/82	117/79
140	120/83	119/81
150	124/85	123/83
160	127/85	127/85
170	127/85	127/85
180	127/85	127/85
190	127/85	

Sintesi dei limiti superiori di normalità della PA sistolica e diastolica per statura e sesso (Standard Task Force NHLBI, 1996, modificata). Per altezza ≤ 70 cm (bambino che non ha ancora acquisito la stazione eretta) sono riportati gli standard Task Force 1987. L'acquisizione della stazione eretta costituisce un momento di grosse modificazioni cardiovascolari dovuto principalmente al variare delle resistenze periferiche^{11,12}.

Tab. III. Segni da valutare all'esame obiettivo in paziente con IA (da Flynn, modificata)⁴⁴

	Segni	Possibile eziologia
Segni vitali	Tachicardia Riduzione polsi arti inferiori Contrazione della diuresi	Ipertiroidismo, feocromocitoma, neuroblastoma, IA essenziale Coartazione aortica Nefropatia
Peso/altezza	Ritardo di crescita Obesità Obesità al tronco	Insufficienza renale cronica IA essenziale Sindrome di Cushing
Cute	Pallore, flushing Acne, irsutismo, strie rubre Macchie caffè-latte Adenoma sebaceo Rash	Feocromocitoma Sindrome di Cushing, terapia con steroidi Neurofibromatosi Sclerosi tuberosa LES
Testa e collo	Facies lunare Facies a elfo Pterigio del collo Massa tiroideo Fontanella pulsante/bombata	Sindrome di Cushing Sindrome di Williams Sindrome di Turner Ipertiroidismo Segno di IA nel neonato
Torace	Soffio cardiaco Sfregamento perocardico	Coartazione aortica LES (pericardite)
Addome	Massa Soffio addominale* Reni palpabili	Tumore di Wilms, neuroblastoma, feocromocitoma Stenosi dell'arteria renale Rene policistico, idronefrosi
Genitali	Ambiguità, virilizzazione	Iperplasia surrenalica
Arti	Artrite Debolezza muscolare	LES Iperaldosteronismo, sindrome di Liddle
Sistema nervoso	Paralisi del facciale, segni di lato	Effetti di evento ipertensivo acuto

* comprimendo il fonendo a 1 cm dall'ombelico

Tab. IV. Farmaci per il trattamento dell'ipertensione in età pediatrica (da Flynn, modificata e integrata)⁴⁷

Classe	Farmaco	Posologia (mg/kg/die)	Intervallo (in ore)	Dose massimale
ACE-inibitori	Captopril	1,0-6,0 mg	8-12	40 mg/die
	Enalapril	0,2-0,5 mg	12-24	
	Lisinopril	0,2-1 mg	24	
	Ramipril	0,05-0,15 mg	24	
ATR1 antagonist1	Losartan	0,4-1,5 mg	24	100 mg/die
	Irbesartan	2-5 mg	24	
	Candesartan	0,1-0,3 mg	24	
α - + β -bloccanti	Labetatolo	2-10 mg	12	2,4 g/die
	Carvedilolo	0,2-1 mg	12	
β -bloccanti	Atenololo	1-2 mg	24	450 mg/die
	Metoprololo	1-2 mg	12	
	Propranololo	1-4 mg	8-12	
	Pindololo	0,3-0,5 mg	12	
	Timololo	0,2-0,5 mg	12	
Calcio antagonisti	Amlodipina	0,1-0,3 mg	24	20 mg/die
	Isradipina	0,05-0,2 mg	6-8	20 mg/die
	Nifedipina R	0,3-3,0 mg	8-12	180 mg/die
	Felodipina R	0,1-0,6 mg	12-24	
α agonisti centrali	Clonidina	2-12 mcg	8-12	3 g/die
	Metildopa	10-65 mg	8-12	
Diuretici	Clortalidone	0,25-2,0 mg	24	
	Idroclorotiazide	0,25-2,0 mg	12-24	
	Furosemide	0,25-10 mg	6-12	
	Torasemide	0,05-0,4 mg	12-24	
Diuretici risparmiatori di potassio	Spironolattone	1-5 mg	12-24	
	Triamtirene	1-3 mg	12-24	
α -antagonisti periferici	Amiloride	0,1-0,4 mg	12	4 mg/die
	Doxazosin	0,02-0,08 mg	12-24	
	Prazosin	0,05-0,4 mg	8-12	
	Terazosin	0,01-0,3 mg	24	
Vasodilatatori	Idralazina	0,25-7,5 mg	6-8	200 mg/die
	Minoxidil	0,1-0,3 mg	8-12	

Tab. V. Indicazioni e controindicazioni dei principali farmaci antipertensivi usati in pediatria

Circostanza concomitante	Trattamento
Scompenso cardiaco	ACE-inibitori Diuretici tiazidici Sartanici Eventualmente b-bloccanti
Emicrania	b-bloccanti Eventualmente ACE-inibitori
Sindrome ipercinetica	β -bloccanti
Proteinuria o microalbuminuria	ACE-inibitori Sartanici
Diabete mellito	ACE-inibitori Calcioantagonisti Sartanici
Pneumopatia ostruttiva e asma bronchiale	Evitare β -bloccanti
Iperuricemia	Evitare diuretici (eventualmente il sartanico losartan che ha un modico effetto uricosurico)
Insufficienza renale	ACE-inibitori, sartanici e diuretici risparmiatori di potassio (controindicati nelle fasi avanzate) Diuretici tiazidici (scarsamente efficaci nelle fasi avanzate)
Feocromocitoma	Preparazione all'intervento chirurgico con farmaci ad azione mista a e b-bloccante
Stenosi unilaterale dell'arteria renale	ACE-inibitori o sartanici associati a diuretici tiazidici se correzione anatomica impossibile
Uso concomitante di ciclosporina	Calcioantagonisti
Aritmia	β -bloccanti
Attività sportiva agonistica	Alcune federazioni sportive proibiscono l'uso di diuretici e b-bloccanti

Le raccomandazioni vengono presentate in ordine alfabetico quando risultano essere "equivalenti" (la parola eventualmente sta invece a indicare una seconda scelta).

Tab. VI. Farmaci per il trattamento della crisi ipertensiva e delle emergenze/urgenze ipertensiva (da Flynn, modificata e integrata)⁴⁷

Farmaco	Classe	Dose	Modo d' impiego	Commenti
Diazossido	Vasodilatatore	2-5 mg/kg/dose	In bolo	Inefficace per infusione lenta, durata d'effetto imprevedibile, rischio di grave ipotensione
Enalaprilato	ACEi	15 mg/kg/dose ripetibile ogni 8-24 ore	Infondere in almeno 10 min	Rischio di ipotensione prolungata e insufficienza renale acuta
Esmololo	β -bloccante	100-300 mg/kg/min	In infusione continua	
Idralazina	Vasodilatatore	0,75-5,0 mg/kg/min	In infusione continua	Frequente tachicardia
Labetatolo	α -bloccante	0,25-3,0 mg/kg/h	In infusione continua	Rischio di insufficienza cardiaca, controindicato nella broncodisplasia
Nicardipina	Ca antagonista	1-3 mg/kg/min	In infusione continua	Rischio di tachicardia
Nifedipina		0,2 mg/kg/dose (dose ev, ripetibile)	Sub linguale	e di ipotensione
Nitroprussiato	Vasodilatatore	0,5-10 mg/kg/min	In infusione continua	Rischio di tossicità da tiocianato per uso prolungato (≥ 72 h) o in nefropatia

Tab. VII. Neonati a rischio di sviluppare IA

Fattori prenatali	Storia di IA materna Ritardo di crescita intrauterino Uso antenatale di steroidi
Fattori perinatali	Punteggio Apgar < 3 a 1 minuto, < 6 a 5 minuti e pH < 7,1 Rianimazione primaria Ventilazione meccanica Ossigenazione con membrana extracorporea (ECMO) Uso di surfactante esogeno
Fattori postatali	Vasi ombelicali incanalati [*] Terapia con dopamina o pancuronio Poliglobulia Infusione di colloidi Pneumotorace Pervietà del dotto arterioso Broncodisplasia ^{**} Emorragia intraventricolare cerebrale Chiusura della parete addominale
Altri fattori neonatali	Nefroma congenito mesoblastico Stenosi congenita dell'arteria renale Sindromi adrenogenitali Iperaldosteronismo Sindrome di Cushing

* La trombosi dell'arteria renale è la causa principale di IA. L'IA può insorgere improvvisamente dopo inserzione del catetere centrale o mentre questo viene rimosso. L'evento scatenante sembra essere il trauma subito dall'endotelio arterioso nel momento dell'inserzione del catetere. Il trombo può derivare dall'aorta o dal dotto arterioso ed estendersi o embolizzare nell'arteria renale

** L'IA a seguito di broncodisplasia è di frequente osservazione a genesi poco chiara ma si ritiene vi contribuiscono anche i farmaci usati per il suo trattamento: metilxantine e steroidi. L'IA è transitoria e risponde bene alla terapia farmacologica.

Tab. VIII. *Meccanismi fisiopatologici dell'IA nel paziente con insufficienza renale cronica in trattamento sostitutivo*

Eccesso di volume (per riduzione dell'escrezione renale di acqua e di sodio)
Attivazione del sistema renina-angiotensina
Iperattività simpatica
Disfunzione del controllo endoteliale del tono arteriolare
Tossine uremiche
Fattori genetico-ambientali
Trattamento con eritropoietina

Tab. IX. *Cause di IA nel bambino portatore di trapianto renale*

Suscettibili di correzione chirurgica
– Nefropatia primitiva
– Stenosi dell'arteria renale (anastomosi)

Di pertinenza medica
– Malfunzionamento del trapianto (rigetto acuto o cronico, recidiva della malattia)
– Farmaci (ciclosporina, tacrolimus, steroidi)

Tab. X. *Condizioni che possono dar luogo a ipertensione nefrovascolare in pediatria*

- Displasia fibromuscolare
- Malattie genetiche (neurofibromatosi, sindrome di Williams, sindrome di Marfan, sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber, sindrome di Feuerstein-Mimms)
- Vasculiti (sindrome di Takayasu, sindrome di Kawasaki, poliarterite nodosa, sarcoidosi, sindrome di Moyamoya)
- Stenosi dell'arteria renale da trapianto renale
- Ipoplasia congenita delle arterie renali
- Compressione estrinseca
- Tumori (Wilms, linfoma, neuroblastoma)
- Cisti renali
- Linfoadenopatia
- Ematoma post-traumatico

Bibliografia

- 1 Ferrario M, Sega R, Chatenoud L, Mancina G, Mocarelli P, Crespi C, et al.; MONICA-Brianza Research Group. *MONItoring of CARDiovascular diseases. Time trends of major coronary risk factors in a northern Italian population (1986-1994). How remarkable are socioeconomic differences in an industrialized low CHD incidence country?* Int J Epidemiol 2001;30:285-97.
- 2 Panico S, Farinaro E, Giunenti D, et al. *Il tracking della colesterolemia e della PA nell'adolescenza.* G Ital Cardiol 1985;1:40-4.
- 3 Shear CL, Burke GL, Freedman DS, Berenson GS. *Value of childhood blood pressure measurements and family history in predicting future blood pressure status: results from 8 years of follow-up in the Bogalusa Heart Study.* Pediatrics 1986;77:862-9.
- 4 Burns TL, Moll PP, Lauer RM. *Increased familial cardiovascular mortality in obese schoolchildren. The Muscatine Ponderosity Family Study.* Pediatrics 1992;89:262-8.
- 5 Munger RG, Prineas RJ, Gomez-Marin O. *Persistent elevation of blood pressure among children with a family history of hypertension. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study.* J Hypertens 1988;6:647-53.
- 6 Hofman O, Kolar M, Reisenauer R, Matousek V. *Significance of the differences in the parental history between normotensive and hypertensive subjects.* Acta Univ Carol (Med) 1973;19:559-81.
- 7 Gillman MW, Oliveira SA, Moore LL, Ellison RC. *Inverse association of dietary calcium with systolic blood pressure in young children.* JAMA 1992;267:2340-3.
- 8 Simons-Morton DG, Hunsberger SA, Van Horn L, et al. *Nutrient intake and blood pressure in the Dietary Intervention Study in Children.* Hypertension 1997;29:930-6.
- 9 Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. *Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life.* Lancet 1993;341:938-41.
- 10 Report of the Second Task Force on blood pressure control in children. Pediatrics 1987;79:1-25.
- 11 Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National high blood pressure education program. Pediatrics 1996;98:649-58.
- 12 Zubrow AB, Hulmann S, Kushner H, Falkner B. *Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study.* J Perinatol 1995;15:470-9.
- 13 Magrini F, Roberts N, Branzi G, et al. *Cardiac response to head up tilt during early extrauterine life: relevance of active acquisition of upright posture.* Card Research 1989;23:460-4.
- 14 Somu S, Sundaram B, Kamalanathan AN. *Early detection of hypertension in general practice.* Arch Dis Child 2003;88:302.
- 15 Daniels SR. *The diagnosis of hypertension in children: an update.* Pediatr Rev 1997;18:131-5.
- 16 Sadowski RH, Falkner B. *Hypertension in pediatric patients.* Am J Kidney Dis 1996;27:305-15.
- 17 Reusz GS, Höbor M, Tulassay T, Sallay P, Miltényi M. *24 hour blood pressure monitoring in healthy and hypertensive children.* Arch Dis Child 1994;70:90-4.
- 18 Perloff D, Sokolow M, Cowan R. *The prognostic value of ambulatory blood pressures.* JAMA 1983;249:2792-8.
- 19 Perloff D, Sokolow M, Cowan R, Juster R. *Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses.* J Hypertens 1989;7(Suppl):3-10.
- 20 O'Sullivan JJ, Derrick G, Griggs P, Foxall R, Aitkin M, Wren C. *Ambulatory blood pressure in schoolchildren.* Arch Dis Child 1999;80:529-32.
- 21 Lurbe E, Cremades B, Rodriguez C, Torro MI, Alvarez V, Redon J. *Factors related to quality of ambulatory blood pressure monitoring in a pediatric population.* Am J Hypertens 1999;12:929-33.
- 22 Soergel M, Kirschstein M, Busch C, et al. *Oscillometric 24-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects.* J Pediatr 1997;130:178-84.
- 23 Linee guida 1999 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e della Società internazionale dell'IA (ISH). Comitato per le linee guida. J Hypertens 1999;17:151-83.
- 24 Norwood VF. *Hypertension.* Pediatr Rev 2002;23:197-208.
- 25 Berenson GS, McMahan CA. *Cardiovascular risk factors in children.* In: Andrews C, Hester HE, eds. *The early natural history of atherosclerosis and essential hypertension.* New York, NY: Oxford University Press 1980:1-450.
- 26 Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. *Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group.* Hypertension 1989;13(Suppl):180-93.
- 27 Obesity in the pediatric patient: cardiovascular complications. Progress Pediatr Cardiol 2001;12:161-7.
- 28 Hagberg JM, Goldring D, Ehsani AA, et al. *Effect of exercise training on the blood pressure and hemodynamic features of hypertensive adolescents.* Am J Cardiol 1983;52:763-8.
- 29 Hagberg JM, Goldring D, Health GW, Ehsani AA, Hernandez A, Holloszy JO. *Effect of exercise training on plasma catecholamines and hemodynamics of adolescent hypertensives during rest, submaximal exercise and orthostatic stress.* Clin Physiol 1984;4:117-24.
- 30 Hansen HS, Froberg K, Hyldebrandt N, Nielsen JR. *A controlled study of eight months of physical training and reduction of blood pressure in children: the Odense Schoolchild study.* BMJ 1991;303:682-5.
- 31 Alpert BS. *Exercise as therapy to control hypertension in children.* Int J Sports Med 2000;21(Suppl 2):S94-7.
- 32 Levy D. *Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in Framingham heart study.* N Engl J Med 1990;322:1561-6.
- 33 Lorell BH. *Transition from hypertrophy to failure.* Circulation 1997;96:3824-7.
- 34 Samuelsson O, Wilhelmson L, Elmfeldt D, et al. *Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: results from the primary preventive trial in Goteborg, Sweden.* J Hypertens 1985;3:167-76.
- 35 Burke GL, Arcilla RA, Culpepper WS, Webber LS, Chiang YK, Berenson GS. *Blood pressure and echocardiographic measures in children: the Bogalusa Heart Study.* Circulation 1987;75:106-14.
- 36 Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. *Effect of body size, ponderosity and blood pressure on left ventricular growth in children and young adult in the Bogalusa Heart Study.* Circulation 1995;91:2400-6.
- 37 Hauser M, Kuehn A, Wilson N. *Abnormal responses for blood pressure in children and adults with surgically corrected aortic coarctation.* Cardiol Young 2000;10:353-7.

- ³⁸ Giordano U, Turchetta A, Giannotti A, Digilio MC, Virgili F, Calzolari A. *Exercise testing and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children with Williams syndrome*. *Pediatr Cardiol* 2001;22:509-11.
- ³⁹ Buchi KF, Sieger RL. *Hypertension in the first month of life*. *J Hypertens* 1986;4:525-8.
- ⁴⁰ Guignard JP, Gouyon JB, Adelman RD. *Arterial hypertension in the newborn infant*. *Biol Neonate* 1989;55:77-83.
- ⁴¹ Georgieff MK, Mills MM, Gomez-Marin O, Sinaiko AR. *Rate of change of blood pressure in premature and full term infants from birth to 4 months*. *Pediatr Nephrol* 1996;10:152-5.
- ⁴² Ingelfinger J. *Hypertension in the first year of life*. In: Ingelfinger J, ed. *Pediatric hypertension*. Philadelphia, PA: WB Saunders 1982:229.
- ⁴³ Abman SH, Warady BA, Lum GM, Koops BL. *Systemic hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia*. *J Pediatr* 1984;104:928-31.
- ⁴⁴ Flynn JT. *Evaluation and management of Hypertension in childhood*. *Progress Pediatr Cardiol* 2001;12:177-88.
- ⁴⁵ Systolic blood pressure in babies of less than 32 weeks gestation in the first year of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* Ed 1999;80:F58-4.
- ⁴⁶ Hegyi T, Carbone MT, Anwar M, et al. *Blood pressure ranges in premature infants. I. The first hour of life*. *J Pediatr* 1994;124:627-33.
- ⁴⁷ Flynn JT. *Neonatal hypertension: diagnosis and management*. *Pediatr Nephrol* 2000;14:332-41.
- ⁴⁸ Skalina RA, Kliegman RM, Fanaroff AA. *Epidemiology and management of severe symptomatic neonatal hypertension*. *Am J Perinatol* 1986;3:235-9.
- ⁴⁹ Guyton AC. *Renal function: a key in understanding the pathogenesis of hypertension*. *Hypertension* 1987;10:1-6.
- ⁵⁰ Koomans H, Geers AB, Boer P. *Study on a distribution of body after rapid saline expansion in normal subjects and patients with renal insufficiency; preferential intravascular deposition in renal failure*. *Clin Sci* 1983;64:153-60.
- ⁵¹ Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O, for the European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children*. *Lancet* 1997;349:1117-23.
- ⁵² The GISEN Group. *Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy*. *Lancet* 1997;349:1857-63.
- ⁵³ Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, et al. *Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification in Diet in Renal Disease Study Group*. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2037-47.
- ⁵⁴ Salem MM. *Hypertension in the hemodialysis population: a survey of 649 patients*. *Am J Kidney Dis* 1995;26:461-8.
- ⁵⁵ Mittal SK, Kowalski E, Trenkle J, et al. *Prevalence of hypertension in hemodialysis population*. *Clin Nephrol* 1999;51:77-82.
- ⁵⁶ Grekas D, Bamichas G, Bacharaki D, Goutzarfidis N, Kasimatis E, Tourkantonis A. *Hypertension in chronic hemodialysis patients: current views on pathophysiology and treatment*. *Clin Nephrol* 2000;53:164-8.
- ⁵⁷ Coomer RW, Schulman G, Breyer JA, Shyr Y. *Ambulatory blood pressure monitoring in dialysis patients and estimation of mean interdialytic blood pressure*. *Am J Kidney Dis* 1997;29:678-84.
- ⁵⁸ Fishbane S, Natke E, Maesaka JK. *Role of volume overload in dialysis refractory hypertension*. *Am J Kidney Dis* 1996;28:257-61.
- ⁵⁹ Sanders CE, Curtis JJ. *Role of hypertension in chronic allograft dysfunction*. *Kidney Int* 1995;48:S43-7.
- ⁶⁰ Radermacher J, Brunkhorst R. *Diagnosis and treatment of renovascular stenosis – a cost-benefit analysis*. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2761-7.
- ⁶¹ Fossali E, Minoja M, Intermite RC, Spreafico C, Casalini E, Sereni F. *Percutaneous transluminal renal angioplasty in neurofibromatosis*. *Pediatr Nephrol* 1995;9:623-5.
- ⁶² Brady H, Wilcox C. *Therapy in nephrology and hypertension*. Philadelphia, PA: WB Saunders 1999.
- ⁶³ Casalini E, Sereni F. *Percutaneous transluminal renal angioplasty in neurofibromatosis*. *Pediatr Nephrol* 1995;9:623-5.
- ⁶⁴ McTaggart S, Gelati S, Walker R, Powell H, Jones C. *Evaluation of long term outcome of pediatric renovascular hypertension*. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1022-9.
- ⁶⁵ Casalini E, Sfondrini MS, Fossali E. *Two-year clinical follow-up of children and adolescents after percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension*. *Invest Radiol* 1995;30:40-3.
- ⁶⁶ Kurien A, John PR, Milford DV. *Hypertension secondary to progressive vascular neurofibromatosis*. *Arch Dis Child* 1997;76:454-5.
- ⁶⁷ Strauss S, Bistrizter T, Azizi E, Peer A, Morag B. *Renal artery stenosis secondary to neurofibromatosis in children: detection by Doppler ultrasound*. *Pediatr Nephrol* 1993;7:32-4.
- ⁶⁸ Fossali E, Signorini E, Intermite RC, Casalini E, Lovaria A, Maninetti MM, et al. *Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis*. *Pediatr Nephrol* 2000;14:806-10.
- ⁶⁹ Sanjay T, Upkar A, Deepak K. *Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children: initial and long-term results*. *Pediatrics* 1997;99:44-50.
- ⁷⁰ Eronen M, Peippo M, Hiiippala A, Raatikka M, Arvio M, Johanson R, et al. *Cardiovascular manifestation in 75 patients with Williams syndrome*. *J Med Genet* 2002;39:554-8.
- ⁷¹ American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams Syndrome. Committee on Genetics. *Pediatrics* 2001;107:1192-204.
- ⁷² Rose C, Wessel A, Pankau R, Partsch CJ, Bursch J. *Anomalies of the abdominal aorta in Williams-Beuren syndrome-another case of arterial hypertension*. *Eur J Pediatr* 2001;160:655-8.
- ⁷³ Broder K, Reinhardt E, Ahern J, Lifton R, et al. *Elevated ambulatory blood pressure in 20 subjects with Williams syndrome*. *Am J Med Gen* 1999;83:356-60.
- ⁷⁴ Cohen EM, Fuster W, Stelle PN, Driscoll D, McGoon DC. *Coarctation of the aorta long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction*. *Circulation* 1989;80:840-5.
- ⁷⁵ Brouwer RM, Erasmus ME, Ebels T, Eijgelaar A. *Influence of age on survival, late hypertension, and re-coarctation in elective aortic coarctation repair*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 525-31.
- ⁷⁶ Fletcher SE, Nihill MR, Griffa RG, O'Laughlin MP, Mullins CE. *Ballon angioplasty of native coarctation of the aorta midterm follow-up and prognostic factors*. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:730-4.
- ⁷⁷ Zehr KJ, Gillinov AM, Redmond JM, et al. *Repair of coarctation of the aorta in neonates and infant: a thirty-year experience*. *Ann Thorac Surg* 1995;59:33-4.

La Malattia Celiaca e Sindrome di Turner

V. Castaldo, C. Iossa, F. Pascarella, P. Femiano
 Unità Operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliera di Caserta

La sindrome di Turner (T.S.), un disordine del cariotipo con monosomia parziale o totale del cromosoma X¹, è caratterizzata da bassa statura, fenotipo peculiare, disgenesia gonadica con ipogonadismo ipergonadotropo e spesso da malformazioni cardiovascolari e dell'apparato urinario. Fin dalla prima descrizione nel 1938² sono riportate varie condizioni metaboliche e immunologiche in associazione a questa sindrome.

Negli ultimi due decenni sono descritte, in associazione alla T.S., patologie autoimmuni che includono la tiroidite di Hashimoto³⁻⁶, la malattia infiammatoria cronica dell'intestino⁷⁻¹¹, il diabete mellito di tipo 1¹², l'artrite reumatoide¹³.

Recenti reports hanno descritto un'augmentata incidenza della malattia celiaca nella T.S.¹⁴⁻¹⁷.

Gli autori descrivono un'ulteriore caso di malattia celiaca in una bambina con T.S.

Caso clinico

D.R. Stefania, di cinque anni, è nata a termine da parto eutocico, peso alla nascita kg 4.410 (> 95°), lunghezza cm 48 (10°), da genitori sani e non consanguinei; la paziente ha due sorelle ed un fratello che godono apparente buona salute.

Una zia, gemella della madre, è affetta da diabete mellito insulinodipendente.

Alla nascita, per il riscontro di linfedema agli arti inferiori fu praticato il cariotipo che evidenziava una monosomia XO e confermava il sospetto di sindrome di Turner. Stefania è stata allattata al seno fino all'età di sette mesi e nella stessa epoca ha introdotto le prime pappe con glutine. Lo sviluppo psicomotorio e la crescita staturponderale fino all'età di 2 anni sono riferiti adeguati. All'età di due anni e mezzo viene, su indicazione del curante, alla

nostra osservazione per una valutazione clinica globale comprendente parametri auxologici, metabolici, bio-umoralmente ed ormonali.

L'esame obiettivo evidenzia: facies grossolana con ciglia folte, naso a sella; impianto basso dei capelli, piccola area di alopecia aerata in regione parieto-occipitale sinistra; presenza di spot di melanosclerale bilateralmente, retrazione dei capezzoli e diastatomelia, parametri auxologici con h di 87,5 cm (> 90° centile della tabella di Lyon Aj, Bernasconi e Ranke per le Turner), peso di 14 kg (97° centile). Pratica in quella circostanza ecocardio, ecorenale, ecoaddome e doppler dei vasi degli arti inferiori: parametri tutti risultati nella norma; l'ecografia pelvica, invece, evidenzia utero di dimensioni ridotte in rapporto all'età (DL 11 mm, DT 9 mm, DAP 5 mm), ed ovaie di volume inferiore a 1 cc (v.n. per l'età 2,5-3 cc).

La paziente esegue indagini ematochimiche comprendenti: esami di routine, LH, FSH, estradiolo, FT3, FT4, TSH, anticorpi antitireoglobulina e antiperoxidasi, fattori della coagulazione ematica, immunoglobuline plasmatiche, anticorpi anti gliadina, antireticolina, antiendomio, antitransglutaminasi. I dati di laboratorio evidenziano microcitemia (MCV 67,3) normosideremica senza anemia e tracciato elettroforetico dell'emoglobina nella norma, FSH 63,8 mUI/ml (v.n. < 5), IgA e IgG anti gliadina con titolo 1/80 (valore significativo: ≥ 1/40, IgA antiendomio 1/80 (valore significativo: ≥ 1/10), anticorpi antireticolina 1/40 (valore significativo: ≥ 1/20), antitransglutaminasi 152 (v.n. < 25). Negativi sono i fattori autoimmuni comprendenti gli anticorpi antinucleo, anti DNA nativo, antimitocondrio, antimuscolo liscio, antiparete gastrica e gli anticorpi "C-ANCA e P-ANCA" anticitoplasma dei neutrofili. La tipizzazione degli antigeni di istocompatibilità evidenzia HLA-DR3 e DQ2. Si riscontra, alla tipizzazione linfocitaria, una riduzione dei linfociti maturi CD3 al 60% (v.n. 68-82), dei linfociti T CD4 helper al 28% (v.n. 40-

50%) ed una riduzione del rapporto CD4/CD8 a 0,81 (v.n. 1,2-2,2). L'esame istologico della mucosa della seconda porzione duodenale, prelevata con l'endoscopia, evidenzia atrofia subtotale dei villi e flogosi cronica interstiziale. La paziente turneriana è affetta anche da malattia celiaca che, rispetto ai casi descritti in letteratura, presenta la peculiarità di essere stata individuata in fase silente ed ad una età precoce e prima di intraprendere la terapia con GH.

Da quell'epoca la paziente è in dieta gluten-free. Vengono programmati controlli clinici semestrali che confermano il soddisfacente andamento della crescita fino all'età di 4 anni, quando si rileva un rallentamento progressivo della velocità di crescita (dal 75° al 25° centile); viene, quindi, arruolata per la terapia con rhGH.

Al recente controllo (Marzo 2003) la p. mostra netto recupero della velocità di crescita che si riporta al 50° centile; si evidenzia in questa circostanza, altresì, un marcato linfedema all'arto inferiore sx, che, a detta della madre, è insorto dopo un recente episodio febbrile; per tale motivo viene sottoposta a linfoscintigrafia degli arti inferiori con Tc 99m che evidenzia l'assenza di stazioni linfonodali poplitee ed inguinali dell'arto inf. sx.

Discussione

Dopo i primi casi di associazione di malattia celiaca e di T.S. descritti da Thatcher et al.¹⁸, da Scobie¹⁰, da Ferrer Calvete et al.¹⁹, recenti studi condotti con screening su gruppi di trentasette¹⁴ ed ottantasette ragazze¹⁵ con T.S. riportano una incidenza della malattia celiaca nella T.S. rispettivamente dell'8,1-10,8% e del 4,6%. Nella nostra casistica, limitata a sei pazienti con T.S., oltre al caso descritto abbiamo individuato un elevato titolo di IgA antiendomio e di antitransglutaminasi in una ragazza di venti anni asintomatica, che ha rifiutato di sottoporsi al prelievo biotico di mucosa intestinale. La causa della maggiore propensione delle pazienti con T.S. a sviluppare malattie autoimmuni e la malattia celiaca rimane oscura ed è tutt'oggi oggetto di discussione. Non esiste una spiegazione univoca perché tali condizioni sono sottoposte ad un controllo multifattoriale. Si ritiene probabile l'esistenza di differenti fattori genetici che predispongono all'autoimmunità, alla selezione di determinati antigeni ed alla selezione di elementi aggiuntivi organo-correlati. Le anomalie cromosomiche, di per sé, predispongono a patologie autoimmuni con una frequenza maggiore²⁰ come è ben documentata l'associazione della sindrome di Down con difetti del sistema immunitario e patologie autoimmuni^{21 22}; e come è noto che alcune patologie im-

munomediate sono in relazione a geni codificati sul cromosoma X²³.

Non solo le anomalie cromosomiche numeriche, ma anche quelle strutturali, come rotture o riarrangiamenti, sono responsabili di alterazioni immunologiche e di patologie autoimmuni nella Sindrome di Turner.

I difetti immunologici descritti in quest'ultima comprendono alterazioni della chemiotassi dei polimorfonucleati, ridotta produzione di IgG, di IgM e IgA, ridotta risposta dei linfociti T ai mitogeni²⁴⁻²⁷. Lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie, nelle pazienti da noi osservate, ha evidenziato una condizione di immunodeficienza con riduzione numerica dei CD3, CD4; e, solo in 2 di queste, anche la riduzione del rapporto CD4/CD8: la paziente descritta con celiachia ed un'altra affetta da tireodite di Hashimoto con ipotiroidismo e voluminoso gozzo. Questi dati, in accordo a quanto riferito al 33° Annual Meeting dell'ESPE da M. Caruso-Nicoletti, suggeriscono che alcune alterazioni del sistema immunitario sono costanti nella T.S. con patologie autoimmuni e anche la malattia celiaca, nelle pazienti con T.S., potrebbe essere messa in relazione a squilibri immunologici; e mentre un nesso tra la sindrome di Down e la celiachia potrebbe essere rappresentato dalla presenza di comuni antigeni di istocompatibilità di classe II²⁸ per la T.S. non è stata individuata la specificità di alcun antigene di istocompatibilità di classe II. Tuttavia nel report di Bonamico et al.¹⁴ lo studio genetico nelle ragazze con malattia celiaca e T.S. ha evidenziato la presenza degli antigeni di istocompatibilità DR3, DR4 e DQ2. I primi due si associano, con alta frequenza, ai disordini autoimmuni, il DQ2 si associa al DR3 e DR4 quando è presente anche la malattia celiaca.

Nella nostra casistica confermiamo l'alta frequenza di DR3, DR4 nella T.S. con patologia autoimmune associata e anche nel nostro caso con T.S. e celiachia riscontriamo del DQ2 con DR3, DR4.

Nessun ruolo sull'immunità e nell'eziopatogenesi delle malattie autoimmuni, compresa la malattia celiaca, è stato individuato per le alterazioni endocrine della T.S. e per gli estrogeni usati come terapia sostitutiva.

Conclusioni

L'associazione della malattia celiaca con la T.S. non è fortuita e va sempre ricercata come gli altri disordini autoimmuni. Oltre allo screening per questi ultimi, noi suggeriamo anche quello per la celiachia già dal secondo anno di vita quando la diagnosi di T.S. è nota dalla nascita, e prima di intraprendere la terapia con rhGH.

La malattia celiaca non diagnosticata tempestivamente è

responsabile di una risposta non soddisfacente alla terapia con rhGH e della conseguente perdita di potenziale di crescita, correlati al patologico assorbimento dei nutrienti; e riteniamo che, nel caso descritto, la malattia celiaca non costituirà un ulteriore aggravio della prognosi statutaria.

È opportuno, per concludere, protrarre tale screening nell'età adulta, per l'aumentata incidenza della patologia autoimmune tiroidea e per il riscontro di malattia celiaca, con il progredire dell'età.

Bibliografia

- 1 Brook CGD. *Turner's syndrome*. Arch Dis Child 1986;61:305-9.
- 2 Turner H. *A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus*. Endocrinology 1938;23:566-74.
- 3 Gruneiro De Papendieck L, Iorcansky S, Coco R, Rivarola MA, Bergada C. *High incidence of thyroid disturbances in 49 children with Turner's syndrome*. J Pediatr 1987;111:258-61.
- 4 Germain E, Plotnick L. *Age-related antithyroid antibodies and thyroid abnormalities in Turner's syndrome*. Acta Paediatr Scand 1986;75:750-5.
- 5 Chivato L, Larizza D, Bendimelli G, Tonacchera M, Marino M, Mammoli C, et al. *Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome*. Eur J Endocrinol 1996;134:568-75.
- 6 Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F. *Frequency, clinical, and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome*. Acta Paediatr 1995;84:909-12.
- 7 Manzione NC, Igram M, Krame R, Das KM. *Turner's syndrome and inflammatory bowel diseases: a case report with immunological studies*. Am J Gastroenterol 1988;83:1294-7.
- 8 Kohler J, Grant D-B. *Crohn's disease in Turner's syndrome (Letter)*. Br Med J 1981;282:950-ultima pagina.
- 9 Foeldvari I. *Juvenile rheumatoid arthritis, Crohn's disease and Turner's syndrome*. Clin Exp Rheumatol 1997;15:120-ultima pagina.
- 10 Scobie BA. *Co-existing celiac and inflammatory bowel disease in a patient with Turner's syndrome*. Aust N Z J Med 1979;9:316-7.
- 11 Lacaille F, Canioni D, Bernard O, Fabre M, Brousse N, Schmitz J. *Coeliac disease, inflammatory colitis, and primary sclerosing cholangitis in a girl with Turner's syndrome*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21:463-7.
- 12 Nilsen J, Johansen K, Y de H. *The frequency of diabetes mellitus in patients with Turner's syndrome and pure gonadal dysgenesis*. Acta Endocr 1969;62:251-69.
- 13 Zulian F, Schumacher HR, Calore A, Goldsmith DP, Athreys BH. *Juvenile arthritis in Turner's syndrome: a multicenter study*. Clin Exp Rheumatol 1998;16:489-94.
- 14 Bonamico M, Bottaro G, Pasquino AM, Caruso-Nicoletti M, Mariani P, Gemme G, et al. *Celiac disease and Turner's syndrome*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26:496-9.
- 15 Ivarsson SA, Carlsson A, Alm J, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, et al. *Prevalence of celiac disease in Turner's syndrome*. Acta Paediatr 1999;65:908-11.
- 16 Duran A, Turner K, Mustafa K, Selim K. *Celiac disease and Turner's syndrome: patient report*. J Pediatr Endocrinology Metabolism 2000;13:1629-31.
- 17 Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, Nilsson KO. *Celiac disease and Turner's syndrome*. Horm Res 1997;48(Suppl 2):58.
- 18 Thatcher N, Stephens AD, Besser GM. *Turner's syndrome with celiac disease, thin bones and abnormal liver function tests*. Postgrad Med J 1973;49:738-41.
- 19 Ferrer Calvete J, Tomas M, Galmes J, Prieto F. *Chronic diarrhea with selective IgA deficit associated with Turner's syndrome*. Am Esp Pediatr 1982;16:459-63(Abst).
- 20 Williams E, Engel E, Tapt FD. *Gonadal dysgenesis and ulcerative colitis*. J Med Genet 1966;3:51-5.
- 21 Zorj RT, Schatz DA, Ostker H, Williams CA, Spillar R, Riley WJ. *Relationship and autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adult with Down's syndrome*. Am J Med Genet 1990;7:238-41.
- 22 Jansson U, Johansson C. *Down syndrome and celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21:443-5.
- 23 Mandel JL, Willard HF, Nussbaum KL, Romeo G, Puck JM, Davies KE. *Report on the committee on the genetic constitution of the X chromosome*. Cytogenet Cell Genet 1989;51:384-437.
- 24 Lopez-Osuna M, Vega-Avila E, Sala-Manca F, Kretschmer RR. *Detective polymorphonuclear chemotaxis in patients with Turner's syndrome. (45,X)*. Clinical Genetics 1988;34:165-71.
- 25 Lorini R, Ugazio AG, Cammareri V. *Immunoglobulin levels, T-cell markers, mitogen responsiveness and thymic hormone activity in Turner's syndrome*. Thymus 1983;5:61-6.
- 26 Mathur S, Jerath RS, Mathur RS, Williamson HO, Fudenberg HH. *Serum immunoglobulin levels, autoimmunity in primary ovarian failure*. J Reproduct Immunol 1980;2:83-92.
- 27 Nurmit T, Uhari M, Linna SL, Herva R, Tilikainen A, Kuovalnen K. *Immunodeficiency associated with deletion in the short arm of the x-chromosome*. Clin Exp Immunol 1981;45:107-12.
- 28 Castro M, Crinò A, Papadatou B, Purpura M, Giannotti A, Ferretti F, et al. *Down's syndrome and celiac disease: the prevalence of high IgA-antigliadin antibodies and HLA-DR and DQ antigens in trisomy 21*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16:265-8.
- 29 Larizza D, Martinetti M, Lorini R, Dugoujon JM, Tinelli C, Vitali L, et al. *Parental segregation of autoimmunity in patients with Turner's syndrome: preferential paternal transmission?* J Autoimmun 1999;12:65-72.

LA TERAPIA DELLA FARINGOTONSILLITE STREPTOCOCCICA RIFLESSIONI DEI PEDIATRI DI FAMIGLIA

G. Meneghelli, G. Gregori *

*Federazione Medici Pediatri Venezia, * Federazione Medici Pediatri Piacenza*

Da alcune edizioni il Red Book sostiene che la diagnosi differenziale tra faringite virale (70% dei casi circa) e la faringite da Streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEGA) (30% dei casi circa) è spesso clinicamente impossibile. Poiché dalla differente etiologia, batterica o virale, conseguono diverse implicazioni clinico-terapeutiche, spesso il pediatra deve eseguire, per l'accertamento diagnostico, o un esame colturale su tampone o, per maggiore agilità di risposta, un rapid test per lo SBEGA, oggi sufficientemente affidabile per sensibilità (oltre il 90%, se ben eseguito) e specificità (100%)^{1,2}.

Nella pratica quotidiana del pediatra italiano l'impiego di test diagnostici in caso di faringite è meno frequente rispetto alle abitudini dei colleghi del Nord America³ ma, riteniamo che il loro uso sia in netta espansione, pur mancando dei dati del tutto attendibili e recenti sull'argomento. Circa il 20% e in alcune realtà il 40% dei PDF, usa il rapid test per SBEGA⁴. A parziale spiegazione di questo comportamento dobbiamo tenere conto della diversificazione delle modalità assistenziali nel nostro territorio (visite domiciliari, P.I.P riconosciute in alcune ULSS ed in altre no, attività ambulatoriale di gruppo, facilità d'accesso ai laboratori ecc.).

Tale metodica, cioè il rapid test, per contro, appare di uso ancor più limitato al 2° Livello (PS, U.O. di Pediatria o di ORL etc.) per vari motivi, tra cui quello dei costi di acquisto: viene ancora preferito l'esame colturale classico, di bassa spesa, ma la cui lenta risposta si paga per contro con i ricoveri impropri perché il bambino con faringite SBEGA talvolta è in cattive condizioni generali, pur con segni faringei modesti.

Ne consegue che la diagnosi di faringite solo "clinica" e senza self-help è ancora molto frequente, soggetta a percentuali d'errore di circa il 25%, con una presumibile sovrastima del problema streptococco⁵. Non a caso in Italia l'impiego di antibiotici in età pediatrica è decisamente elevato rispetto ad altri Paesi europei⁶ tra l'altro con un uso prevalente di molecole ad ampio spettro, come emerso anche di recente in un'indagine che ha coinvolto la popolazione pediatrica dell'intera regione Emilia-Romagna⁷.

In ogni caso, sia che la diagnosi sia documentata o soltanto presunta clinicamente, l'infezione da SBEGA risulta giovare della terapia antibiotica come suggerisce anche il testo "Clinical evidence" distribuito dal Ministero della Salute Italiano (che riprende la versione originale inglese del 2002 a cura del BMJ e che affronta temi clinici sulla base dell'EBM).

Il testo completo⁸, consultabile sul CD allegato, al capitolo infezioni delle "vie respiratorie superiori – sottotitolo mal di gola", riporta una revisione fatta su oltre 10 mila pazienti, che sostiene l'utilità dell'uso degli antibiotici nel trattare questo sintomo, con una minor probabilità di andare incontro ad una malattia reumatica, ma senza dati sufficienti per sostenere la stessa cosa vs la glomerulonefrite⁹. Occorre precisare tuttavia che tale revisione non era mirata all'età pediatrica.

Le linee guida della Società Americana di Malattie Infettive ritengono comunque ancora valido attendere l'esito delle indagini colturali per la ricerca dello SBEGA per almeno 2 ordini di motivi: la faringite è spesso una malattia autolimitante e il rischio di malattia reumatica è prevenibile an-

che posticipando l'inizio della terapia dopo 8 giorni dall'insorgenza dei sintomi dell'infezione¹⁰. Tuttavia nella veloce routine del PDF l'attesa di qualche giorno (i laboratori sono molto diversi nei tempi di risposta) può risultare piuttosto scomoda: il bambino deve tornare in comunità, i genitori lavorano entrambi (perdite economiche e cost of illness più alto), l'ansia familiare aumenta, nell'incertezza della diagnosi, specie se persiste la febbre.

Tutto ciò si può evitare con una diagnosi rapida, ragionevolmente sicura dove i dati clinici coniugati con un rapid test correttamente eseguito, permettono al PDF di decidere tutto e subito: agente etiologico, terapia appropriata, prognosi precisa, tempi di guarigione, ritorno a scuola e alla normale routine familiare etc.

Lo SBEGA non è innocuo e, comunque, se mal curato, tende con maggiore probabilità a provocare ricadute, ed a diffondere ad altri soggetti. Inoltre negli ultimi anni anche in Italia vi sono segnalazioni che fanno pensare ad una recrudescenza della malattia reumatica (MR)¹¹ che attendono conferma, rispetto alla fortissima caduta della MR vs il passato: incidenza stimata oggi di 1:100.000 casi under 18 anni¹².

L'American Academy of Pediatrics nella faringite da SBEGA indica ancora come farmaco di 1° scelta la penicillina, per la durata di 10 gg; nella pratica quotidiana, in particolare in età pediatrica l'amoxicillina viene preferita, per la maggior accettabilità della sospensione^{10,13}. D'altro canto da tempo non esiste in commercio in Italia la Penicillina in sospensione e dall'Ottobre 2002 anche le compresse non sono più in vendita nella farmacie. Numerosa letteratura consente sconti di dosi e di tempi di terapia, pur conservando ottimi risultati sia con Penicillina che con Amoxicillina¹⁴. Le due metaanalisi principali di Markowitz¹⁵ e Lan-Colford¹⁶ confermano la Penicillina come prima scelta, del tutto attendibile per risultati.

Non esiste documentazione di ceppi di SBEGA resistenti in vitro alla penicillina nel mondo¹⁰.

Numerose sono comunque gli antibiotici risultati efficaci nel trattamento della faringite da SBEGA e con schemi posologici diversi. Quelli più brevi approvati dalla FDA (ma non dalla AAP), prevedono l'uso monodose giornaliero di azitromicina⁷, cefadroxil⁷, cefixime e cefdinir¹⁰. La diffusione delle infezioni da SBEGA e il relativo trattamento antimicrobico possono dare luogo a scenari successivi molto eterogenei: si può osservare un fallimento dell'eradicazione del germe (da non confondersi con il fallimento clinico), la situazione di portatore cronico, la comparsa di ricaduta-reinfezione.

Il fallimento terapeutico clinico e batteriologico è tale nel momento in cui, accanto alla persistenza di sintomi clini-

ci, il tampone faringeo dimostri la persistenza dopo terapia, dello stesso ceppo di SBEGA: tale eventualità andrebbe distinta da una nuova infezione dipendente da un sierotipo di SBEGA diverso, acquisito solo successivamente alla fine della terapia. Al momento solo alcuni laboratori di ricerca sono in grado di sierotipizzare lo SBEGA e quindi di chiarire i dubbi connessi a questi casi¹⁸.

Il fallimento terapeutico dipende generalmente da una non adeguata compliance al protocollo terapeutico: non dipende in ogni caso da fenomeni di antibiotico resistenza in quanto nessun SBEGA è penicillino-resistente¹⁰.

Tuttavia è possibile osservare la riacquisizione dello stesso ceppo di SBEGA da membri della famiglia o da stretti contatti in comunità e poter scambiare questa infezione ex novo come un'apparente fallimento. La nuova flogosi dipende più facilmente dalla colonizzazione da parte di altri ceppi di SBEGA o dalla mancata eradicazione dello stesso ceppo della faringite precedente.

Esiste poi un gruppo di pazienti che diventa portatore cronico, per il quale in linea di massima non è indicato effettuare terapia antibiotica e che si calcola possa rappresentare fino al 15-20% dei bambini in età scolare nel periodo inverno-primavera nei climi temperati come il nostro¹⁹.

Questa situazione può rendere difficile distinguere, a dispetto di un tampone positivo per SBEGA, un portatore cronico affetto da faringite ad eziologia virale da un paziente con vera faringite streptococcica A.

A favore della forma virale guidano la presenza di:

- 1) sintomi virali (rinorrea, raucedine ecc.)
- 2) dati epidemiologici (età, stagione, epidemie virali o streptococciche in comunità ecc.)
- 3) a posteriori, una non risposta rapida all'instaurarsi di terapia antibiotica.

In casi selezionati potrebbe essere d'aiuto disporre di indagini ematochimiche volte ad avvalorare o meno la natura batterica dell'infezione (emocromo e PCR in primis), indagini che in linea di massima non servono ad un PDF esperto, capace di valutare l'evoluzione clinica-terapeutica dopo il risultato del rapid test. In malattie così frequenti si deve cercare di sbagliare il meno possibile, ma non è realizzabile l'assenza assoluta di errori che va accettata anche al costo di qualche antibiotico in più (in dubbio pro reo).

Tutto questo per segnalare quanto sia difficile costruire trials sul trattamento della faringite da SBEGA nei quali materiali e metodi siano precisati in modo inequivocabile (metodo di arruolamento dei pazienti, sintomi e segni clinici presi in considerazione, inclusione/esclusione di pazienti portatori cronici di SBEGA, sierotipizzazione degli

SBEGA per valutare efficacia del trattamento, modo di valutare gli insuccessi e le recidive) e quanto sia difficile verificare la maggior efficacia di un trattamento rispetto ad un altro¹⁸. Per questo motivo agli inizi degli anni Novanta il gruppo di lavoro di Pichichero²⁰ con 19 studi cercò di dimostrare che la Penicillina come farmaco anti-SBEGA non era più affidabile, tuttavia i lavori contenevano gravi errori metodologici e furono contrastati dal gruppo Markowitz e non accettati nei risultati dalla AAP.

Vi sono casi nei quali si ritiene utile cercare l'eradicazione del portatore cronico (ad esempio in corso di epidemie di febbre reumatica o di epidemie di faringite da SBEGA in comunità chiuse, nel caso vi siano precedenti familiari di malattia reumatica o di toxic shock syndrome o di fascite necrotizzante, nel caso si debba valutare l'opportunità di una tonsillectomia): in questa situazione la massima affidabilità è ritenuta essere della benzatin-penicillina i.m.¹³. Tra le proposte terapeutiche alternative nel trattamento della faringite acuta da SBGA quando non si possono usare i beta-lattamici, l'impiego dei macrolidi appare il più indicato: il loro uso viene proposto dal Red Book in caso di allergia verso la penicillina. Tale soluzione è da preferire all'uso delle cefalosporine, per la possibilità di queste ultime di reazioni crociate con la penicillina, anche nel 20% dei casi. Sono stati descritti fenomeni di antibiotico resistenza con l'uso di macrolidi²¹.

In caso di non tolleranza alla Penicillina, il Red Book al di là della Eritromicina per 10 giorni, troppo ricca di effetti collaterali, mal sopportati dai "delicati" bambini delle famiglie multimediali segnala altri macrolidi come la Claritromicina per 10 giorni e l'Azitromicina.

Per la facilità d'uso (poche dosi e pochi giorni) e quindi per l'ottimale compliance del periodo terapeutico, il FDA, con approvazione anche del Red Book, approva il trattamento con azitromicina per 5 giorni mentre in Italia ed in altri paesi europei, il trattamento classico prevedeva la somministrazione di 10 mg/kg per 3 giorni. Almeno 6 trials clinici sull'azitromicina ne mostrano l'equivalenza in termini di eradicazione/guarigione clinica verso penicillina V e macrolidi di prima generazione¹³. Uno schema recentemente approvato, prevede la posologia di 20 mg/kg/die in monosomministrazione per 3 gg.

Il razionale di tale dosaggio risiede nella dimostrazione di una eradicazione batterica comparabile con quella della penicillina, di una minor probabilità di provocare antibiotico resistenza, senza per altro determinare un aumento degli effetti collaterali²².

Conclusioni

La Faringotonsillite è, dopo il Common Cold e l'OMA, la più frequente patologia che il pediatra incontra in ambulatorio. Tutta la Letteratura più autorevole sottolinea la necessità di una diagnosi etiologica corretta, onde evitare l'uso improprio di antibiotici contro i circa 300 virus capaci di evocare il 70% dei casi di FGT. Le forme di faringotonsillite batterica che necessitano di antimicrobici sono pressoché tutte appannaggio dello SBEA, anche perché altre eziologie batteriche (*Mycoplasma*, *Clamydia* etc.) sono oggi considerate auto-risolutive. È pertanto importante la certezza diagnostica per impostare la terapia con antibiotici, oggi raggiungibile con lievi margini di imprecisione unendo i dati clinici al risultato di un rapid test per SBEA correttamente condotto²³.



Permane nella Letteratura e nelle Società scientifiche più autorevoli (AAP, CDC, ACIP, SIP, AHAC on Rheumatic Fever etc) la decisione di affidare la terapia contro SBEGA in prima scelta alla Penicillina in quanto efficace/efficiente perché rispettosa, per il suo limitato spettro d'azione dell'ecosistema batterico (con conseguenze limitate sul fenomeno più generale dell'antibioticoresistenza), per l'assenza di resistenza in vitro e per il basso costo¹⁵. Tuttavia una buona scelta viene considerata anche la Amoxicillina che ne ricalca le caratteristiche anti-SBEGA, pur con spettro antibatterico più ampio¹⁴. Nei casi con provata intolleranza alla Penicillina è preferibile affidarsi ai macrolidi e non alle cefalosporine: queste ultime hanno ampio spettro (qui non serve), ma potrebbero dare esse stesse intolleranza di trattamento. In questi casi la Azitomicina, nei dosaggi precedentemente segnalati, appare un farmaco efficace sia per la comodità di compliance terapeutica sia per la validità dei risultati sotto il profilo clinico e batteriologico.

Bibliografia

- 1 Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. *Optical immunoassay test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. An office-based, multicenter investigation.* JAMA 1997;277:899-903.
- 2 Webb KH. *Does culture confirmation of high-sensitivity rapid streptococcal tests make sense? A medical decision analysis.* Pediatrics 1998;101:2.
- 3 Hofer C, Binns HJ, Tanz RR. *Strategies for managing group A streptococcal pharyngitis. A survey of board – certified pediatricians.* Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151:824-9.
- 4 Colombo GL, Carruggi M, Muzio A, et al. *Lo Studio FAST, Faringotonsillite in età pediatrica.* Farmacoconomia e percorsi terapeutici 2002;3:91-101 (Indagine SAVE).
- 5 Shulman ST. *Streptococcal pharyngitis: diagnostic considerations.* Pediatr Infect Dis J 1994;13:567-71.
- 6 Thrane N, Steffensen FH, Mortensen JT, Schonheyder HT. *A population-based study of antibiotic prescriptions for Danish children.* Pediatr Infect Dis J 1999;18:333-7.
- 7 Regione Emilia-Romagna, Agenzia Sanitaria Regionale. *Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia Romagna.* Dossier 71-2002.
- 8 Clinical Evidence, Ed. Italiana a cura del Centro Cochrane Italiano. Ministero della Salute. Direzione Generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza.
- 9 Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. *Antibiotics for sore throat.* In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software. Search date 1999; primary sources Medline, Cochrane Library, and hand search of reference lists of relevant articles.
- 10 Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, et al. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis.* CID 2002;35:113-25.
- 11 De Sanctis M, Fesslova V, Mannarino S, et al. *A possible comeback of rheumatic fever in Northern Italy.* Ital J Pediatr 2003;29:217-21.
- 12 Carapetis JR, Wolff DR, Currie BJ. *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in the top end of Australia's northern territory.* Med J Aust 1996;164:146-64.
- 13 Red Book 2000-American Academy of Pediatrics Edizione Italiana C. I. S. Pag 522-533.
- 14 Cohen R, Levy C, Doit C, et al. *Trattamento dell'afaringotonsillite da SBEGA con un ciclo di sei giorni di Amoxicillina verso trattamento di dieci giorni di penicillina V.* Pediatr Infect Dis J 2000;6:259-64.
- 15 Markowitz M, Gerber MA, Kaplan EL. *Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature.* J Pediatr 1993;123:679-85.
- 16 Bass JV, et al. *La Metanalisi di Lan e Colford.* Pediatrics 2002;12:212-6.
- 17 Smith MBH. *Rinite acuta e Faringite acuta.* In: Feldman W, ed. *Evidence-Based Pediatrics.* Ed. Italiana 2002:83-102.
- 18 Shulman ST, Tanz RR, Gerber MA. *La Faringite Streptococcica.* In: Stevens DL, Kaplan EL, eds. *Infezioni da Streptococco, Clinica, Microbiologia e Patogenesi molecolare.* Oxford University Press 2000:77-103.
- 19 Kaplan EL. *The group A streptococcal carrier state: an enigma.* J Pediatr 1980;97:337-45.
- 20 Pichichero ME. *Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharyngitis: is the difference worth it?* Pediatr Infect Dis J 1993;12:268-74.
- 21 Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H, et al. *Resistance to erythromycin in group A streptococci.* New Eng J Med 1992;326:292-7.
- 22 Cohen R, Reinert P, De La Roque F, et al. *Comparison of two dosages of erythromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis.* Pediatr Infect Dis J 2002;21:297-302.
- 23 Scott FD, Gerber MA, Schwartz B, et al. *Principles of judicious use of antimicrobial agents for upper respiratory tract infections.* Pediatrics 1998;101:163-84.

LA TERAPIA DELLA FARINGOTONSILLITE STREPTOCOCCICA RIFLESSIONI SUL RUOLO DELL'AZITROMICINA

S. Catania

Introduzione

La faringotonsillite da *Streptococcus pyogenes* (streptococco b-emolitico di gruppo A (SBEGA), una delle più frequenti infezioni in età pediatrica, presenta, ancora oggi, particolare interesse sia per la sua contagiosità e severità delle complicanze^{1,2}, che per le problematiche diagnostiche e terapeutiche.

La diagnosi differenziale fra le faringotonsilliti virali e quelle batteriche, basata solo sui dati clinici, ha un'attendibilità del 75-80%. L'esame colturale del tampone faringeo, sebbene raramente possa dare falsi negativi o falsi positivi, costituisce il "gold standard" della diagnosi eziologica, ma ha lo svantaggio di un tempo di attesa di 2-3 giorni; in alternativa, per maggiore praticità e rapidità di esecuzione, sono impiegati i test rapidi che hanno raggiunto un'elevata specificità e una buona sensibilità.

Il trattamento della faringotonsillite da SBEGA è fondamentale, non tanto per la guarigione clinica, dato che l'infezione nel soggetto immunocompetente è autolimitante, quanto per ridurre la sintomatologia e, soprattutto, per eradicare il patogeno, allo scopo di contenere la diffusione dell'infezione e prevenire le complicanze suppurative e non (malattia reumatica e glomerulonefrite)³.

La scelta dell'antibiotico si basa sia sull'efficacia clinica e microbiologica della molecola scelta, sia sulla compliance in ragione della tollerabilità e della durata del trattamento⁴.

La penicillina viene da sempre indicata come l'antibiotico di prima scelta, in quanto è stata provata la sua capacità di prevenire la malattia reumatica⁵ e lo SBEGA risulta

sempre sensibile in vitro a tutti i b-lattamici.

Tuttavia sono numerose le segnalazioni di fallimenti (10-30%) nell'eradicazione di *S. pyogenes* in vivo^{6,7}, con conseguente possibile instaurarsi dello stato di portatore e frequenza di ricorrenze.

Fra le varie cause invocate per la mancata eradicazione di *S. pyogenes* con questo antibiotico (tolleranza del microrganismo alla penicillina; patogenicità indiretta ovvero l'inattivazione della penicillina da parte di commensali produttori di b-lattamasi, interferenza degli streptococchi alfa emolitici), la scarsa aderenza alla terapia, in particolare in età pediatrica (10 giorni con 2-3 somministrazioni quotidiane) ed il fenomeno dell'internalizzazione, sono le più significative^{8,9}.

L'internalizzazione consiste nella capacità di alcuni ceppi di streptococco (contenenti il gene prtF1) di penetrare nelle cellule epiteliali delle tonsille, sfuggendo in tal modo all'azione dei b-lattamici, che, a loro volta, non sono in grado di arrivare all'interno delle stesse in concentrazioni valide¹⁰. Il problema trova soluzione nell'impiego di antibiotici quali i macrolidi, che oltre ad agire nello spazio intercellulare, sono capaci di penetrare all'interno delle cellule ed eradicare i microrganismi internalizzati.

L'Accademia Americana di Pediatria suggerisce di trattare la faringotonsillite streptococcica con benzatina-penicillina per via intramuscolare in unica dose o con penicillina V orale per 10 giorni (farmaco che in Italia è disponibile solo in compresse). Nel nostro paese, abitualmente, l'amoxicillina viene considerato l'antibiotico di prima scelta. In alternativa alla penicillina V ed all'amoxicillina somministrate per 10 giorni, allo scopo di migliorare l'adesione al-

la terapia sono stati sperimentati vari schemi terapeutici brevi (per durata totale e per numero di somministrazioni giornaliere) con i β -lattamici (amoxicillina e cefalosporine) ed i macrolidi ^{11,12}, con risultati spesso sovrapponibili ¹³.

Macrolidi

I macrolidi sono considerati antibiotici di seconda scelta nella terapia dell'infezione da SBEGA ed impiegati in alternativa nei soggetti allergici ai betalattamici. In questi ultimi anni sono stati preparati nuove molecole (claritromicina ed azitromicina) che presentano la stessa attività microbiologica e le stesse proprietà addizionali (per esempio l'effetto post-antibiotico) dell'eritromicina, con migliori caratteristiche farmacocinetiche (emivita rispettivamente di 5 e 30 ore e alte concentrazioni tissutali) e di tollerabilità. Purtroppo, un loro impiego eccessivo e spesso non necessario, ha portato in tutto il mondo, con distribuzione non omogenea, ad un aumento delle percentuali di resistenza degli streptococchi ¹⁴.

La resistenza ai macrolidi si instaura con due meccanismi:

- modificazione del bersaglio al livello ribosomiale (por-

zione 23S della subunità 50S), fenotipo MLSb, legata al gene *erm*, che codifica un enzima (metilasi);

- sistema di pompa di efflusso (fenotipo M), legata al gene *mef*, per cui alcuni ceppi batterici sono in grado di espellere l'antibiotico.

Il primo tipo, ad alti livelli di resistenza, può essere costitutivo (RC) riguarda tutti i macrolidi, le lincosamidi, la clindamicina e le streptogramine B o inducibile (RI), da livelli medio alti di resistenza, con interessamento dei macrolidi a 14 e 15 atomi, non sempre a 16 atomi e di lincosamide e streptogramine B ed è indotto da dosi subinibenti di eritromicina.

Il secondo tipo, a bassi livelli di resistenza, riguarda solo i macrolidi a 14 e 15 atomi, che può essere superato dai nuovi macrolidi (claritromicina ed azitromicina) per le loro alte concentrazioni tissutali, soprattutto incrementando il dosaggio ¹⁵.

In Italia la resistenza di SBEGA all'eritromicina nel 1997 aveva superato il 45% dopo un anno è scesa al 25% (progetto Artemis) con il fenotipo M responsabile di circa il 40% dei casi ¹⁶.

Premesso che i macrolidi (azitromicina e claritromicina) sono concentrazione-dipendenti ^{17,18}, aumentando il dosaggio si ottengono elevate concentrazioni tissutali ¹⁵ in

Tab. I. Studi clinici con azitromicina 10 mg/kg o 20 mg/kg die per 3 gg: efficacia clinica

Autore	Farmaco di confronto	Efficacia clinica Azitromicina (10 mg/kg/die 3 gg)		Efficacia clinica farmaco di confronto	
		gg 12-14	gg 28-36	gg 12-14	gg 28-36
Hamill J ²⁰	Penicillina V	97,56%		100%	
Pacifico L ²¹	Penicillina V	85,53%	87,70%	93,59%	97,26%
Schaad UB ²²	Penicillina V	93%		89%	
Tregnaghi M ²³	Penicillina V	100%		100%	
Marin AO ²⁴	Cefaclor	100%		88%	
Rivasdela Lastra ²⁵	Cefaclor	98,9%	97,7%	100%	94%
Cremer J ²⁶	Cefaclor	94%	92%	94%	92%
Boccazzi A ²⁷	Ceftibuten	96%	92%	91%	97%
Treadway G ²⁸	Eritromicina	95,2%		96,0%	
Rodriguez AF ²⁹	Claritromicina	100%		98,2%	
Venuta A ³⁰	Claritromicina	95,9%		96,8%	
Schaad UB ³¹	Penicillina V	95%	94%	97%	95%
O'Doherty B ³²	Penicillina V	99%	95%	97%	98%
Cohen R ³³	Penicillina V	94,1%	89,8%	94,5%	91,5%
		Efficacia clinica Azitromicina (20 mg/kg/die 3 gg)		Efficacia clinica farmaco di confronto	
		gg 12-14	gg 28-36	gg 12-14	gg 28-36
O'Doherty B ³²	Penicillina V	100%	95%	97%	98%
Cohen R ³³	Penicillina v	100%	94,8%	94,5%	91,5%

grado di eradicare, oltre ai ceppi sensibili, almeno la metà di quelli resistenti ¹⁷⁻¹⁹.

Fra gli schemi terapeutici brevi, l'impiego dell'azitromicina per 3 giorni alla dose di 10 mg/kg/die, nella terapia della faringotonsillite streptococcica in età pediatrica è da alcuni anni largamente impiegato e la sua efficacia è stata analizzata in diversi studi clinici (Tab. I) ²⁰⁻³³. In una recente metanalisi ³⁴ la terapia con azitromicina (in dosaggio tradizionale in tutti gli studi e raddoppiato in uno) è stata confrontata con gli altri antibiotici: l'efficacia clinica è risultata sovrapponibile a quella degli altri farmaci di confronto con un Odds ratio di 1,18 (0,81-1,71) complessivo. In tutti gli studi il coinvolgimento dello SBEGA è stato confermato con il test rapido o con esame colturale.

A fronte di una costante efficacia clinica del trattamento *short term* con azitromicina, l'eradicazione dello SBEGA con l'azitromicina, al dosaggio di 10 mg/kg/die, non è risultato del tutto omogeneo.

Un recente studio clinico prospettico, multicentrico, randomizzato eseguito su 501 bambini età 2-14 anni con faringotonsillite streptococcica ³³ trattati con azitromicina 10 mg/kg/die per 3 giorni, azitromicina 20 mg/kg/die per 3 giorni e penicillina V 50.000-100.000 UI/kg/die suddivisa in tre somministrazioni al giorno per 10 giorni, dimostra che il livello di eradicazione di SBEGA, raddoppiando il dosaggio di azitromicina (20 mg/kg/die) è uguale a quello raggiunto con trattamento gold standard (penicillina V per 10 giorni) e significativamente superiore al trattamento con azitromicina a 10 mg/kg/die (Fig. 1). Inoltre, nella casistica analizzata, non si sono evidenziate resistenze. I ceppi batterici identificati sono stati analizzati prima e dopo il trattamento per la sensibilità in vitro al macrolide, ed i ceppi identificati come resistenti, sono stati anche tipizzati. L'efficacia clinica nei tre tipi di trattamento è stata elevata (Fig. 2). Secondo il sistema di valutazione dell'IDSA (Infectious Diseases Society of America) per ratificare secondo l'evidenza un trattamento, dovrebbe essere riconosciuto un trattamento B/A-I/II ³⁵.

Riguardo alla tollerabilità tra i tre gruppi non sono risultate differenze significative: la maggior parte degli eventi avversi riportati sono stati di natura gastrointestinale (18,3% azitromicina 10 mg e 23% azitromicina 20 mg). L'aderenza al trattamento è risultata del 95% nei pazienti trattati con azitromicina 10 mg/kg/die, del 94% nel gruppo trattato con azitromicina 20 mg/kg/die, e del 62% nei pazienti trattati con penicillina V. In un modello sperimentale di infezione localizzata si è dimostrato che la concentrazione di azitromicina nel sito infetto è più elevata e si mantiene nel tempo, correlandosi con la presenza dei componenti cellulari della risposta infiammato-

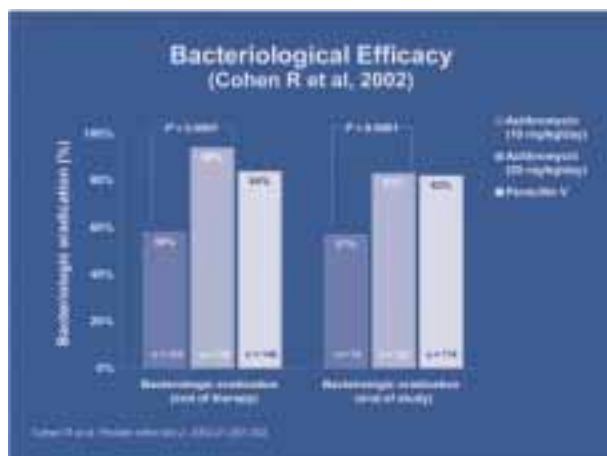


Fig. 1 ³³. La percentuale di eradicazione con azitromicina 20 mg è risultato equivalente a quello ottenuto con la penicillina V: 94% versus 84% e significativamente superiore a quella ottenuta con i 10 mg.

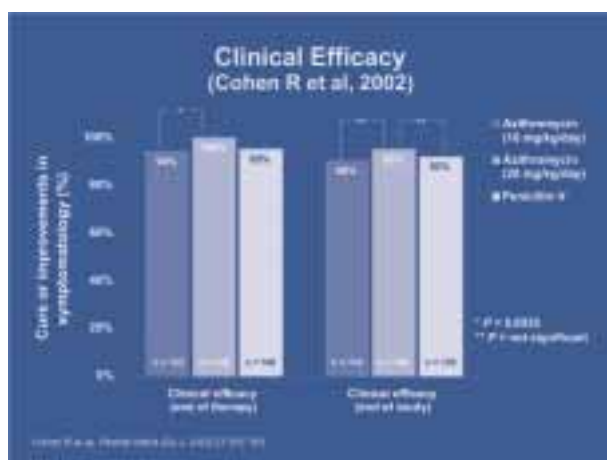


Fig. 2 ³³. I livelli di efficacia clinica per 3 trattamenti sono superiori al 90%.

ria: i fagociti potrebbero risultare importanti veicoli di trasporto e rilascio di azitromicina nel sito di infezione ¹⁸. In un altro recente lavoro sulla concentrazione dell'azitromicina nel tessuto tonsillare con due diversi dosaggi: 10 mg/kg/die o 20 mg/kg/die per tre giorni: il livello di concentrazione di farmaco nel tessuto tonsillare si è mantenuto significativamente più alto oltre il 50% dopo somministrazione del dosaggio doppio ¹⁵. L'azitromicina in virtù delle elevate concentrazioni tissutali ha un'attività battericida ³⁶.

Riguardo alla durata della terapia, in un trattamento antibiotico somministrato per 10 giorni, l'82% dei bambini non eseguì la terapia completa e il 56% smise di prendere l'antibiotico prescritto in terza giornata ³⁷.

È stata dimostrata una relazione inversa tra *compliance* e frequenza di somministrazione di un antibiotico: l'aderenza alla terapia aumenta significativamente passando da tre somministrazioni al giorno (59%) ad una (84%)³⁸.

Conclusioni

Gli antibiotici comunemente impiegati nella terapia orale della faringotonsillite da *Streptococcus pyogenes* in età pediatrica, a parte la penicillina V (disponibile in Italia solo in compresse) sono l'amoxicillina semplice o con acido clavulanico, le cefalosporine ed i macrolidi. La loro efficacia clinica è in linea di massima sovrapponibile. Non sempre vi è corrispondenza da una parte fra sensibilità *in vitro* e successo terapeutico e dall'altra fra resistenza *in vitro* e fallimento terapeutico, come dimostrano la eradicazione batteriologica con i macrolidi in caso di ceppi resistenti e gli insuccessi dei β -lattamici sui ceppi di SBEGA sempre sensibili.

I veri problemi sono la *compliance* (intesa soprattutto come aderenza al trattamento), il controllo delle ricadute, l'eventuale necessità di sterilizzare i portatori ed il rischio di creare nuove resistenze con un uso eccessivo (specie se sotto dosati) dei macrolidi.

Nella terapia della faringotonsillite batterica i nuovi macrolidi devono essere considerati antibiotici:

- di impiego primario nei pazienti allergici ai β -lattamici od in caso di scarsa tollerabilità e non compliance a queste molecole; in caso di fallimento con i β -lattamici o di sospetta eziologia da batteri atipici;
- di impiego alternativo nelle ricadute, nella sterilizzazione dei portatori.

L'azitromicina somministrata in monoterapia per tre giorni, oltre ad essere proponibile in queste situazioni, presenta il vantaggio di consentire un'aderenza quasi assoluta alla terapia. Infine il dosaggio raddoppiato (20 mg/kg/die) permette di superare l'ostacolo della ridotta capacità di eradicazione con il protocollo standard e il rischio di indurre nuove resistenze.

Bibliografia

- 1 Bisno AL. *Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever*. N Engl J Med 1991;325:783-93.
- 2 Falk F, Kjellander J. *Outbreak of Group A streptococcal infection in a day-care center*. Pediatr Infect Dis J 1992;11:914-9.
- 3 Kaplan EL. *Public health implications of group A streptococcal infections in the 1990*. Pediatr Infect Dis J 1994;13:580-3.
- 4 Catania S, Vecchi B, Lancella L, Catania N, Castello MA, Ajassa C, et al. *Studio comparativo sul trattamento della faringotonsillite da Streptococcus pyogenes con cefaclor: 5 giorni versus 10 giorni di terapia*. Riv Ital Pediatr 2000;26:147-52.
- 5 Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, et al. *Prevention of rheumatic fever of the preceding streptococcus infection*. JAMA 1950;143:151-3.
- 6 Pichichero ME, Casey JR, Mayes T, et al. *Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies*. Pediatr Infect Dis J 2000;19:917-23.
- 7 Gastanuduy AS, Huwe BN, Kapkan EL, Mac Kay C, Wannamaker LW. *Failure of penicillin eradicate group A streptococci during and outbreak of pharyngitis*. Lancet 1980;ii:498-502.
- 8 Pichichero ME, Green JL, Francis AB, Marsocci SM, Murphy AML, Hoeger W, et al. *Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis*. Pediatr Infect Dis J 1998;17:809-15.
- 9 Kaplan EL, Dwight RJ. *Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis*. Pediatrics 2001;108:1180-6.
- 10 Neeman R, Nattan K, Bazilai A, Korenman Z, Sela S. *Prevalenza del gene prtF1 associato all'internalizzazione in ceppi persistenti di streptococco di gruppo A isolati da portatori asintomatici*. Lancet 1998;352:1974-7.
- 11 Stillerman M, Isenberg HD, Facklam RP. *Treatment of pharyngitis associated with group A streptococcus: comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethyl penicillin*. J Infect Dis 1974;129(Suppl):169-77.
- 12 Mehra S, Van Moerkerke M, Welck J, et al. *Short course therapy with cefuroxim axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children*. Pediatr Infect Dis J 1998;17:452-7.
- 13 Brook I. *Antibacterial therapy for acute group a streptococcal pharyngotonsillitis: short course versus traditional 10-day oral regimens*. Pediatr Drugs 2002;4:747-54.
- 14 Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. *The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance*. N Engl J Med 1997;337:441-6.
- 15 Blandizzi C, Malizia T, Batoni G, Ghelardi E, Baschiera F, Bruschini P, et al. *Distribution of azithromycin in plasma and tonsil tissue after repeated oral administration of 10 or 20 mg per Kg in pediatric patients*. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1594-6.
- 16 Varaldo PE. *Artemis Project: the results*. In Program and Abstracts: Microbial strategies and antimicrobial defences Monaco 1997:22.
- 17 Jacobs MR. *Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters*. Clin Microbiol Infect 2001;7:589-96.
- 18 Craig WA. *Does the dose matter?* Clin Infect Dis 2001;13(Suppl 3):S233-7.
- 19 Girard AE, Cimochowski CR, Faiella JA. *Correlation of increa-*

- sed azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(Suppl C):9-19.
- ²⁰ Hamill J. *Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children.* *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):89-94.
- ²¹ Pacifico L, Scopetti F, Ranucci A, Pataracchia M, Savignoni F, Chiesa C. *Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children.* *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1005-8.
- ²² Schaad UB, Heynen G. *Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin vs. penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: results of a multicenter, open comparative study. The Swiss Tonsillopharyngitis Study Group.* *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:791-5.
- ²³ Tregnaghi M. *Azithromycin versus penicillin V in the treatment of pediatric patients with streptococcal pharyngitis/tonsillitis.* (Abs n° M283) 2nd ECC, Hamburg 1998:10-13.
- ²⁴ Marin AO, Calcerrada DG, Hernandez MS, Yague G. *Comparison between the use of azithromycin and cefaclor in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal acute pharyngitis.* *Acta Pediatr Esp* 1998;56:501-6.
- ²⁵ Rivas de la Lastra E. *Efficacy, safety and toleration of azithromycin versus cefaclor for the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children.* (abs n° M281) 2nd ECC, Hamburg 1998:10-13.
- ²⁶ Cremer J, Wallrauch C, Milatovic D, Braveny I. *Azithromycin versus cefaclor in the treatment of pediatric patients with acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:235-9.
- ²⁷ Boccazzi A, Tonelli P, De Angelis M, Belussi L, Passali D, Careddu P. *Short course therapy with ceftibuten versus azithromycin in pediatric streptococcal pharyngitis.* *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:963-7.
- ²⁸ Treadway G. *Comparison of the efficacy, safety and toleration of azithromycin and erythromycin in the treatment of pediatric patients with acute streptococcal pharyngitis.* (abs n° M280) 2nd ECC, Hamburg 1998:10-3.
- ²⁹ Rodriguez AF, Arguedas A, Urruela R, Loniza C. *Efficacy and safety of azithromycin in the treatment of pediatric patients with acute pharyngitis due to group A beta-hemolytic streptococci.* (abs n° 563) 8th ECCMID, Lausanne 25-28 May, 1997.
- ³⁰ Venuta A, Laudizi L, Beverelli A, Bettelli F, Milioli S, Garetti E. *Azithromycin compared with clarithromycin for the treatment of streptococcal pharyngitis in children.* *J Int Med Res* 1998;26:152-8.
- ³¹ Schaad UB, Kellerhals P, Altwegg M and The Swiss Pharyngitis Study Group. *Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis.* *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:304-8.
- ³² O'Doherty B. *Azithromycin versus penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. Paediatric Azithromycin Study Group.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:718-24.
- ³³ Cohen R, Reinert P, De La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M, et al. *Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis.* *Ped Infect Dis J* 2002;21:297-03.
- ³⁴ Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Chew P, Lau J. *Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections.* *J Antimicrob Chemother* 2001;48:677-89.
- ³⁵ Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney GM, Kaplan EL, Schwartz RH. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis.* *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
- ³⁶ Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, et al. *Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms.* *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1939-47.
- ³⁷ Bergman AB, Werner RJ. *Failure of children to receive penicillin by mouth.* *N Engl J Med* 1963;268:1334-8.
- ³⁸ Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. *The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance.* *Arch Intern Med* 1990;150:1881-4.