

Anno 1 - numero 0

# rivista di

## EMERGENZA E URGENZA

# PEDIATRICA



Periodico quadrimestrale di informazione e dibattito  
della **Società Italiana di Emergenza e Urgenza Pediatrica (SIMEUP)**

# 0

### La gestione delle criticità pediatriche al Pronto Soccorso

gli aspetti giuridici ed i riflessi della nuova legge sulla privacy

### Logos e Metis

Indagine sul concetto di esperienza in medicina

### Il ruolo delle Società Scientifiche in Italia

### La terapia semi-intensiva pediatrica:

dove, come e per quali pazienti?







**Direttore Responsabile**

Antonio Vitale

**Direttore Scientifico**

Giovanni Cardoni

**Comitato di Redazione**

Elisabetta Fabiani - Pietro Ferrara

Gianni Messi - Nicola Monterisi



**SIMEUP**

**Presidente**

Antonio Vitale

**Vice Presidente**

Paolo Biban

**Past President**

Giovanni Cardoni

**Tesoriere**

Gianni Messi

**Segretario**

Francesco Pastore

**Consiglieri**

Pietro Ferrara - Fortunata Fucà - Giuseppe Piras - Alberto Podestà

Antonino Reale - Antonio Urbino

**Revisori dei conti**

Domenico Perri - Roberta Piccinini - Salvatore Renna

Per invio contributi, commenti e richiesta ulteriori informazioni, si prega  
contattare la Direzione Scientifica:

Tel. 071 5962009 - Fax 071 5962017

e-mail: giovanni.cardoni@ao-salesi.marche.it

**Lingomed®**

**Direttore Editoriale**

Raffaele Cestaro

**Direttore Marketing e Comunicazione**

Marco Iazzetta

**Ufficio Pubblicità**

Alessandro Curci

**Segreteria di Redazione**

Stefania Buonavolontà

**Amministrazione**

Andrea Ponsiglione

**Progetto grafico**

Lingomed

**Videoimpaginazione**

Salvatore Ruggieri

Testata in corso di registrazione, Tribunale di Napoli

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o conservata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma, o con qualsiasi sistema elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, registrazioni o altro, senza un'autorizzazione scritta da parte dell'Editore.

© by 2008 - Lingo Communications srl

Via Cinthia-Parco San Paolo is 25

80126 Napoli

Tel. 081 7663737

Fax 081 7675661

e-mail: redazione@lingomed.it

# sommario

Anno 1 - n. 0 - dicembre 2007

numero **0**

## EDITORIALE

pag. 3

### La gestione delle criticità pediatriche al Pronto Soccorso:

gli aspetti giuridici ed i riflessi della nuova legge sulla privacy

Luca Benci

pag. 4

### Logos e Metis

Indagine sul concetto di esperienza in medicina

Massimiliano Marinelli

pag. 11

### Il ruolo delle Società Scientifiche in Italia

Francesco Chiarelli

pag. 21

### La terapia steroidea nella patologia respiratoria acuta:

aspetti generali ed applicazioni cliniche

Diletta de Benedictis - Patrizia Salvatori - Antonio Niccoli

Fernando Maria de Benedictis

pag. 23

### Valutazione clinica ed iter diagnostico-terapeutico della gastroenterite acuta

Elisabetta Fabiani - Carlo Catassi - Massimo Vignini

Giovanni Cardoni

pag. 37

### La terapia semi-intensiva pediatrica:

dove, come e per quali pazienti?

Paolo Biban

pag. 43

### L'insufficienza epatica acuta in età evolutiva

Mariangela D'Ambrosi - Francesco Cirillo - Raffaele Iorio

pag. 52

## CONGRESSI 2008

### 2° Workshop Nazionale di Endoscopia e Gastroenterologia Pediatrica

31 Gennaio – 1/2 Febbraio 2008

Hotel Galileo - Padova

### La giornata del bambino allergico

8/9 Febbraio 2008

Crowne Plaza Rome – St. Peter's - Roma

# World in progress

## The New Age of Medical Communications

Edizioni medico-scientifiche

Attività scientifiche formative

Pharmaceutical agency



Milano - Firenze - Napoli

#### Ragione sociale

Lingo Communications Srl  
Sede legale: Via del mare, 21 - int. 24b  
80016 Marano di Napoli (NA)

#### Direzione e amministrazione

80126 Napoli - Via Cinthia - Parco San Paolo, is 25  
Tel. 081 7663737 - Fax 081 7675661  
**contact**  
info@lingomed.it

#### Uffici di rappresentanza

20131 Milano - Via Teodosio, 33  
50129 Firenze - Via G.C. Vanini, 5  
**about us**  
www.lingomed.it

# EDITORIALE

Caro amico,

ti presento la Rivista di Emergenza e Urgenza Pediatrica della SIMEUP con una nuova veste grafica e con una nuova casa editrice: cambiano i “contenitori”, ma non cambiano naturalmente i propositi scientifici e culturali di larga diffusione che fanno parte della vocazione di una Società Scientifica che ha a cuore la tutela assistenziale del soggetto in età evolutiva. Due articoli di questo numero “*Logos e Metis: indagine sul concetto di esperienza in Medicina*” e “*Il ruolo delle Società Scientifiche in Italia*” sono oggetto di considerazioni che investono il nostro comportamento etico e professionale e quindi, il nostro modo di interpretare, nel complesso attuale contesto socio-sanitario e politico, un ruolo che assecondi la nostra vera “mission”.

L'attuale Sanità e l'attuale Politica, strettamente connesse oltre il naturale ambito di programmazione regionale dell'attività e della spesa sanitaria, hanno in comune molte problematiche di etica comportamentale che si collocano in un terreno di crisi di valori dove attecchiscono più che mai spinte individualistiche e quindi interessi di parte. La sanità ha sempre più bisogno di un'adeguata pianificazione regionale che comporta scelte difficili, ma improcrastinabili, che limitano l'attuale frammentazione delle attività sanitarie e la conseguente e spesso inappropriata risposta assistenziale; tanto più che gli alti costi di una tecnologia medica, in continuo adeguamento e sempre più determinante ai fini diagnostico-terapeutici, aggravano l'ormai “storica” dicotomia tra risorse disponibili e necessità di soddisfare in tempo reale una crescente domanda di salute. Tutti i sistemi sanitari occidentali auspicano uno spostamento del baricentro assistenziale dall'Ospedale al Territorio, luogo privilegiato di educazione-prevenzione sanitaria e di primo intervento, e contemporaneamente una selezione dei troppi Presidi Ospedalieri secondo la qualità e quindi l'appropriatezza delle prestazioni erogate.

In Italia questo naturale processo di razionalizzazione (siamo anche il paese europeo con il maggior numero di posti letto per abitanti) è sempre più ostacolato da forti motivazioni politiche e campanilistiche, tra l'altro in un contesto nazionale di crescita economica che ci pone come “fanalino di coda” in Europa da oltre 10 anni. Tutti gli operatori sanitari hanno coscienza di tale situazione, la considerano complessa dal punto di vista socio-sanitario e politico, ma forse non prendono abbastanza in esame quelle ragioni culturali che condizionano sempre l'approccio e la risoluzione di qualsiasi problema: non a caso parlano quasi sempre “in primis” delle troppo poche risorse destinate al nostro Sistema Sanitario Nazionale, “paletto” che spesso limita qual-

siasi buon proposito di mettere almeno in discussione alcuni processi assistenziali, potenzialmente migliorabili. Il mondo imprenditoriale, finanziario ed economico (che vive la realtà di crescenti concorrenzialità e confronti), un po' meno quello politico e socio-sanitario, ormai concordano (finalmente) che la vera emergenza in Italia è quella culturale: naturalmente una cultura correttamente intesa, come “partecipata” e diffusa a tutti i ceti ed a tutti gli ambienti sociali e pertanto vero volano di ogni attività di braccia e di pensiero; gli indicatori negativi di scolarizzazione di massa, di diffusione dello studio e della lettura, di seria e riconosciuta attività scientifica di ricerca parlano chiaro al riguardo.

In particolare nel settore sanitario è sempre vincente l'investimento nella cultura: infatti la cultura storico-umanistica avvicina molto al paziente che rivendica sempre più quegli aspetti umanitari ed empatici che leniscono la sua intima sofferenza; quella scientifica deve essere “costruita” secondo criteri oggettivi che impongono continue verifiche nell'impegno e nell'apprendimento. È anche fondamentale che si crei una vera cultura anche della ricerca e della formazione, premessa fondamentale per avere valide ricadute assistenziali in termini di qualità e di buon esito delle cure. L'ambito della ricerca e della formazione deve essere particolarmente “tutelato” dalle Società Scientifiche, che devono salvaguardare i principi basilari di rigore, di metodologia e di etica professionale. In particolare bisogna riconoscere che la formazione, leva fondamentale per assecondare il continuo adeguamento gestionale dei servizi sanitari, ha percorso strade condizionate da finalità non esclusivamente scientifiche. Le Società Scientifiche, in sintonia culturale ed operativa con i centri di formazione delle Aziende Sanitarie (in diverse realtà ben funzionanti) dovrebbero patrocinare e così validare tutti i percorsi formativi da inserire sempre nel Budget annuale di ogni singola unità operativa: il supporto delle Società Scientifiche ed anche dell'Università alla formazione aziendale è fondamentale per una vera crescita culturale e quindi assistenziale.

Infine bisogna sempre fare una distinzione tra Congressi ed Attività Formativa mirata, al di là dei docenti coinvolti e della natura degli argomenti trattati; solo una formazione “ad hoc” infatti considera fondamentale, secondo canoni pedagogici ormai universali, una preventiva analisi dei fabbisogni formativi che devono definire gli obiettivi specifici di apprendimento del processo formativo: soltanto attraverso questa collaudata metodologia di lavoro può essere attuato un programma educativo adeguatamente finalizzato a migliorare sia i percorsi diagnostico-terapeutici che quelli organizzativi.

**Giovanni Cardoni**

# La gestione delle criticità pediatriche al Pronto Soccorso: gli aspetti giuridici ed i riflessi della nuova legge sulla privacy

**Luca Benci**

*Direttore della Rivista di diritto delle professioni sanitarie*  
info@lucabenci.it

## Aspetti giuridici

La gestione delle criticità in un ambito specialistico, come la pediatria, postula la presenza di professionisti sanitari qualificati che devono essere valutati in relazione alla loro specifica preparazione.

Com'è noto la responsabilità penale tipica per colpa presuppone – come elemento soggettivo del reato – che il soggetto agente agisca per “negligenza, imperizia e imprudenza”.

Riportiamo l'art. 43 del codice penale che al secondo comma testualmente recita:

(il delitto):

*“è colposo, o contro l'intenzione, quando l'evento, anche se preveduto, non è voluto dall'agente e si verifica a causa di negligenza o imprudenza o imperizia, ovvero per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline”.*

Data la presenza di medici specialisti in pediatria e di infermieri con bagaglio esperienziale specifico per la pediatria, la valutazione dell'operato ed il livello di competenza che si richiedono, quindi, è maggiore rispetto a quello richiesto in altri ambiti non specialistici.

Oltre all'aspetto soggettivo si richiede – per aversi responsabilità – che vi sia un rapporto di causalità tra la “condotta” e “l'evento”. A questo proposito l'art. 40 del codice penale specifica:

*“Nessuno può essere punito per un fatto preveduto dalla legge come reato, se l'evento dannoso o pericoloso, da cui dipende l'esistenza del reato, non è conseguenza della sua azione o omissione”.*

*“Non impedire un evento, che si ha l'obbligo giuridico di impedire, equivale a cagionarlo”.*

Abbiamo visto che per l'attribuzione di un reato sia necessario che l'evento possa essere collegato alla condotta di un soggetto. La determinazione del nesso di causalità però presenta implicazioni, “prima ancora che di natura giuridico-penale, di natura filo-

sofica e scientifica” (1). Il problema che si pone in medicina è quello relativo all'accertamento del nesso di causalità in termini certi, posto che generalmente in ambito sanitario la maggior parte delle conoscenze è di natura probabilistica..... e nessun giudizio e nessuna decisione sono certi e si ha sempre a che fare con un grado più o meno elevato di incertezza” (2). L'accertamento del nesso di causalità, in termini di certezza come nesso tra condotta ed evento, è di per sé difficile.

La giurisprudenza, dopo un orientamento favorevole al medico e ai sanitari in generale, ha sostituito al criterio degli effetti della condotta il criterio della probabilità di tali effetti (e della idoneità della condotta a perseguirli). La responsabilità del sanitario quindi sussiste “anche quando l'opera del sanitario, se correttamente intervenuta, avrebbe avuto non già la certezza, bensì soltanto serie ed apprezzabili possibilità di successo, tali che la vita e l'integrità fisica del paziente sarebbe stata, con una certa probabilità salvata” (3). In particolare la giurisprudenza della cassazione si è orientata per lungo tempo a riconoscere il nesso di causalità tra la condotta omissiva e l'evento; sussistendo la probabilità del 30% che un corretto e tempestivo intervento medico avrebbe avuto esito negativo (4), ma già precedentemente alla quantificazione probabilistica sono state ritenute sufficienti a giustificare il nesso causale “serie ed apprezzabili possibilità di successo” (5) o “anche poche probabilità di successo” (6) dell'intervento omissivo (7).

Recentemente c'è da rilevare un'inversione di tendenza della giurisprudenza della suprema corte, ritenuta in realtà estremamente punitiva per i sanitari, condannati in base a criteri decisamente più restrittivi non soltanto degli altri cittadini, ma anche all'interno della stessa responsabilità professionale. In questo nuovo orientamento riscontriamo varie massime che tendono non tanto a contraddire l'in-

dirizzo precedente quanto piuttosto a circoscriverlo. La giurisprudenza di legittimità pur ribadendo il criterio della probabilità degli effetti nell'accertamento del nesso di causalità ha affermato che tale probabilità deve essere seria ed apprezzabile ed avere un alto grado di probabilità di successo (nel caso di specie 75%) (8).

Questi diversi orientamenti della stessa sezione della Corte di Cassazione hanno portato a un intervento chiarificatore delle Sezioni Unite della Suprema Corte. Con la sentenza del 10 luglio 2002 (sentenza Franzese) la Cassazione ha precisato che il nesso di causalità può ritenersi accertato quando: "si possa affermare in termini di certezza processuale, ossia in termini di elevata credibilità razionale o elevata probabilità logica, che l'azione doverosa omessa dal medico avrebbe impedito il pregiudizio subito dal paziente" (9).

#### Le criticità nell'emergenza pediatrica

Le criticità nelle aree pediatriche possono essere di varia natura: legate al trattamento dei minori in generale (si pensi alla difficoltà dell'informazione e all'ottenimento del consenso nel caso di genitori dissenzienti, di famiglie allargate, di figli contesi, ecc.) o in trattamenti legati alle peculiarità della pediatria.

Anche la recente normativa sull'affido congiunto – soprattutto in un contesto come quello dell'emergenza – può creare problemi legati all'informazione e all'ottenimento del consenso.

Una delle nuove metodiche di accoglienza e valutazione dei pazienti al pronto soccorso è, come è noto, il *triage*.

Le linee guida n. 1/1996 recanti "l'atto di intesa tra Stato e Regioni di approvazione delle linee guida sul sistema di emergenza sanitaria in applicazione del decreto del Presidente della Repubblica 27 marzo 1992 (10)" specifica alla voce "Funzioni di triage": "All'interno dei DEA deve essere prevista la funzione di triage, come primo momento di accoglienza e valutazione dei pazienti in base a criteri definiti che consentano di stabilire le priorità di intervento. Tale funzione è svolta da personale infermieristico adeguatamente formato, che opera secondo protocolli prestabiliti dal dirigente del servizio".

L'attività di *triage* di pronto soccorso è quindi obbligatoria ("deve essere prevista") e consiste in un primo momento di "accoglienza e valutazione dei pazienti" che deve avvenire all'interno di "protocolli prestabiliti dal dirigente del servizio". La competenza a effettuare l'attività di triage è del personale infermieristico che deve essere "adeguatamente formato".

L'attività di *triage*, da un punto di vista professionale e normativo, è stata ampiamente trattata dalla letteratura e a quella si rimanda.

Negli ultimi tempi invece – con particolare riferimento in alcune regioni – si tenta di introdurre nuovi sistemi organizzativi che rivoluzionerebbero il sistema di accoglienza e valutazione del pronto soccorso, sulla base del modello anglosassone del *See and Treat*. Il tutto nasce dalla necessità di deflazionare con tempi rapidi la sala di attesa del pronto soccorso dalla "casistica minore". Il presupposto di base è relativo al fatto che proprio per la casistica minore, il *triage* comporta spesso lunghe liste di attesa.

Il modello si compone secondo semplici criteri così riassumibili:

- a) i pazienti vengono presi *direttamente* in carico dal primo professionista disponibile, medico o infermiere;
- b) l'accettante conduce direttamente tutte le procedure necessarie fino alla risoluzione;
- c) l'area *See and Treat* ha personale dedicato e appositamente formato;
- d) gli operatori *See and Treat* devono essere in numero tale da evitare il formarsi di lunghe code (11).

Il modello in questione si caratterizza quindi per una forte vocazione interprofessionale. I pazienti possono – per la casistica minore – essere presi in carico indifferentemente da medici e infermieri.

Ora, mentre per i primi non si pongono problemi di legittimità, per i secondi l'analisi delle competenze si pone con grande evidenza.

#### Il superamento del triage (o il suo affiancamento) con la metodologia organizzativa *See and Treat*

Da un punto di vista giuridico-professionale le considerazioni già svolte sull'attività di *triage* possono valere anche per il *See and Treat*. Analizzeremo in questo contesto, solo ed esclusivamente, le peculiarità e le criticità che possono essere riassumibili:

- a) nel trattamento diretto senza previa visita medica;
- b) nella risoluzione diretta dei problemi di salute da parte dell'infermiere;
- c) nella "certificazione" da rilasciare;
- d) nell'attribuzione dei codici di gravità, con particolare riferimento all'attribuzione del codice bianco, con valenza per l'esterno dell'organizzazione.

Per quanto concerne il punto a) le competenze dell'infermiere sono da considerarsi in linea con i com-

piti richiesti, similmente a quelli necessari per un ambulatorio di codici bianchi o per le anticipazioni delle attività da parte dell'infermiere eventualmente previsti dai protocolli di *triage*. I casi devono ovviamente essere "protocollati", determinati, non devono prevedere difficoltà di risoluzione diretta dei problemi, risolvibili dal personale senza l'accesso alla diagnostica importante di natura medico-prescrittiva.

L'abilitazione dell'infermiere a risolvere determinati problemi di salute direttamente viene data dal profilo professionale.

Stesse considerazioni sul punto elencato b).

La dottrina giuridica e medico-legale si domanda da tempo se la potestà certificativa sia da considerarsi solo medica (12). Il fatto che fino ad oggi sia stato così non ne giustifica l'assenza. Più che un problema legato alla legislazione generale e al riconoscimento esclusivo – che dimostreremo in realtà non esserci – in capo alla professione medica, il problema era legato alle angustie delle norme di esercizio professionale. Appena queste angustie si allentavano – è il caso delle ostetriche che anche in veste di ex levatrici e successivamente come ostetriche condotte, avevano una certa limitata potestà certificativa in materia di nascita – gli spazi crescevano. I certificati erano medici e solo medici, in quanto solo questa categoria di professionisti aveva uno spazio di autonomia tale da portare avanti un'attività in modo autonomo.

La normativa generale non ha mai posto ostacoli alle altre professioni sanitarie. Ricordiamo due articoli del codice penale che riportiamo per esteso:

#### Art. 481

##### **Falsità ideologica in certificati commessa da persone esercenti un servizio di pubblica necessità**

*"Chiunque, nell'esercizio di una professione sanitaria o forense, o di un altro servizio di pubblica necessità, attesta falsamente, in un certificato, fatti dei quali l'atto è destinato a provare la verità, è punito con la reclusione fino a un anno o con la multa da lire centomila a un milione*

*Tali pene si applicano congiuntamente se il fatto è commesso a scopo di lucro."*

#### Art. 374-bis

##### **False dichiarazioni o attestazioni in atti destinati all'autorità giudiziaria.**

*"Salvo che il fatto costituisca più grave reato, è punito con la reclusione da uno a cinque anni chiunque dichiara o attesta falsamente in certificati o atti destinati a essere prodotti dall'autorità giudiziaria condizioni, qualità personali, trattamenti*

*terapeutici, rapporti di lavoro in essere o da instaurare, relativi all'imputato, al condannato o alla persona sottoposta a procedimento di prevenzione.*

*Si applica la pena della reclusione da due a sei anni se il fatto è commesso da un pubblico ufficiale, da un incaricato di un pubblico servizio o da un esercente la professione sanitaria."*

D'altra parte avvertiva la stessa dottrina citata che: *"Non vi è dubbio, considerate le funzioni dei vari professionisti della salute, che sia loro consentita un'attività di certificazione sui fatti di indole tecnico professionale di loro pertinenza: è anzi da ritenere che addirittura, essi ne abbiano il dovere, almeno quando la persona necessita del certificato per fare valere un diritto ed il fatto formante oggetto del certificato non possa essere documentato in altro modo"*.

#### *L'infermiere addetto al See and Treat come pubblico ufficiale*

Vi è da sottolineare che l'attività certificatoria posta in essere dall'infermiere del *See and Treat* lo pone – lui e solo lui – come pubblico ufficiale.

Com'è noto le qualifiche di pubblico ufficiale e di incaricato di pubblico servizio sono date direttamente dal codice penale.

L'art. 357 c.p. recita:

*"Agli effetti della legge penale sono pubblici ufficiali coloro i quali esercitano una pubblica funzione legislativa, giudiziaria o amministrativa.*

*Agli stessi effetti è pubblica la funzione amministrativa disciplinata da norme di diritto pubblico e da atti autoritativi e caratterizzata dalla formazione e dalla manifestazione della volontà della pubblica amministrazione o dal suo svolgersi per mezzo di poteri autoritativi o certificativi"*.

L'art. 358 c.p. recita:

*"Agli effetti della legge penale sono incaricati di un pubblico servizio coloro i quali, a qualunque titolo, prestano un pubblico servizio. Per pubblico servizio deve intendersi un'attività disciplinata nelle stesse forme della pubblica funzione, ma caratterizzata dalla mancanza dei poteri tipici di quest'ultima, e con esclusione dello svolgimento di semplici mansioni di ordine e della prestazione di opera meramente materiale"*.

L'infermiere *See and Treat* diventa un pubblico ufficiale in quanto esprime la volontà della pubblica amministrazione – l'azienda sanitaria o ospedaliera – attraverso i nuovi poteri certificativi. Ricordiamo che tali poteri sono forieri di conseguenze ben precise e tangibili, dovuti anche all'entrata in vigore della legge finanziaria 2007 (13) che introduce il ticket per i codici bianchi.

Riportiamo testualmente la parte di interesse:

*“Per le prestazioni erogate in regime di pronto soccorso ospedaliero non seguite da ricovero, la cui condizione è stata codificata come **codice bianco**, ad eccezione di quelli afferenti al pronto soccorso a seguito di traumatismi ed avvelenamenti acuti, gli assistiti non esenti sono tenuti al pagamento di una quota fissa pari a 25 euro. La quota fissa per le prestazioni erogate in regime di pronto soccorso non è, comunque, dovuta dagli assistiti non esenti di età inferiore a 14 anni”.*

È l'infermiere – o il medico nel caso che tale attività sia direttamente svolta dal medico – attraverso la sua certificazione che determina l'obbligo per il cittadino di pagare il ticket nei casi sopra riportati.

In questo caso andrebbe pensata un'autorizzazione formale da parte dell'azienda che specifichi che l'infermiere *See and Treat* manifesta la volontà della pubblica amministrazione.

Tale autorizzazione può essere contenuta anche nei protocolli operativi. In ogni caso deve essere chiara la volontà della singola Azienda ad attribuire all'infermiere la propria volontà.

Tale volontà autorizzatoria deve essere validata anche all'interno dei protocolli operativi che devono essere improntati al requisito della chiarezza professionale, alla non univocità sulla presa in carico complessiva del paziente e della soluzione dei problemi, attraverso percorsi determinati, direttamente da parte dell'infermiere senza una presa in carico da parte di un medico.

Si suggerisce inoltre di definire il percorso formativo che possa considerarsi, ai sensi della normativa vigente, come “abilitante” dove le virgolette indicano l'idoneità di un infermiere ad effettuare il *See and Treat*, certificata dai suoi percorsi formativi teorico-pratici.

### La nuova legge sulla privacy

L'aspetto della *privacy*, strettamente connesso a quello della responsabilità, condiziona significativamente il comportamento dell'operatore sanitario, soprattutto al Pronto Soccorso. Le considerazioni che seguono, relative alla *privacy* e alle sue diverse problematiche, cercano di chiarire in maniera semplice e razionale tale argomento.

Il concetto di riservatezza, di *privacy*, ha subito nel tempo un'evoluzione di carattere storico che brevemente ripercorriamo.

Il diritto alla riservatezza nasce negli Stati Uniti nel diciannovesimo secolo come diritto riguardante l'attività economica, come strumento che rafforzava la posizione di proprietari ed imprenditori (14). Nel

tempo, questo concetto è stato più volte discusso e ridefinito e abbiamo assistito alla sua evoluzione da diritto borghese (es. il segreto bancario) a diritto democratico (es. le norme sulla riservatezza dei lavoratori dipendenti).

Siamo quindi passati da un concetto di diritto alla *privacy*, come diritto del singolo ad essere lasciato solo (15), ad un più moderno “diritto a mantenere il controllo sulle proprie informazioni” e alle recenti determinazioni che aggiungono, oltre a mantenere il controllo sulle proprie informazioni, anche il diritto a “determinare le modalità della costruzione della propria vita privata”.

Il tema della tutela della riservatezza dei dati personali o della *privacy* è entrato prepotentemente nel nostro ordinamento solo da pochi anni e già ha modificato abitudini, cultura, mentalità dell'agire quotidiano, e viene sempre più spesso percepito – quale esattamente è – come un vero e proprio nuovo fondamentale diritto, pur senza conoscerne i precisi contorni.

Si è fatta sempre più strada l'opinione – inizialmente avversata e non priva di un qualche rischio – la quale tende ad affermare che: “noi siamo i nostri dati” e di conseguenza si avverte la necessità di porre degli argini alla circolazione degli stessi, alla loro conoscibilità e porre nella disponibilità del singolo il diritto a mantenerne il controllo.

Il nostro ordinamento ha recepito una serie di direttive europee e ha introdotto la tutela della riservatezza in modo non sempre giuridicamente coerente o lineare e ha avuto una particolare attenzione all'ambiente sanitario.

La *privacy* in sanità in particolare ha avuto, sempre da un punto di vista giuridico, un importante riconoscimento con il recepimento della Convenzione di Oviedo avutasi con la legge 145/2001 e con alcuni provvedimenti che saranno prossimamente emanati.

La *privacy* è inoltre in procinto di diventare un diritto costituzionalmente riconosciuto nella prossima Carta Costituzionale Europea che ha già visto i primi passi con l'approvazione della c.d. *Carta dei diritti dell'Unione europea* approvata a Nizza nel dicembre 2000.

Le leggi italiane sulla *privacy* erano inizialmente due:

1. legge 31 dicembre 1996, n. 675 “*Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali*”;
2. legge 31 dicembre 1996, n. 676 “*Delega al Governo in materia di tutela delle persone e di altri soggetti al trattamento dei dati personali*”.

Successivamente sono stati emanati – proprio in relazione alla previsione contenuta nel D.Lgs 676/1996 – una serie numerosa di decreti legislativi.

### Il Codice della privacy

Le leggi, gli atti aventi forza di legge, le fonti regolamentari che si sono succedute dal 1996 agli anni successivi hanno portato il legislatore alla decisione opportuna di dare vita ad un unico articolato normativamente previsto dall'art. 1 della legge 24 marzo 2001, n. 127 *“Differimento del termine per l'esercizio della delega prevista dalla legge 31 dicembre 1996, n. 676 in materia di dati personali”*. Si legge infatti, al quarto comma dell'art. 1, che il *“Governo (...) emana entro diciotto mesi un testo unico delle disposizioni in materia di tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali e delle disposizioni connesse, coordinandovi le norme vigenti ed apportando alle medesime le integrazioni e modificazioni necessarie al predetto coordinamento o per assicurare la migliore attuazione”*. Una delega ampia quindi, non meramente ricognitiva della legislazione esistente, che il legislatore delegato ha ampiamente usato con l'emanazione del D.Lgs 30 giugno 2003, n. 196 *“Codice in materia di protezione dei dati personali”* (16).

### Finalità e definizioni

La legge all'art. 4 provvede a definire una serie di concetti che cercheremo di sintetizzare e di calare nella realtà operativa.

Per “trattamento”, si intende qualunque operazione o complesso di operazioni, effettuati anche senza l'ausilio di strumenti elettronici, concernenti: la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la conservazione, la consultazione, l'elaborazione, la modificazione, la selezione, l'estrazione, il raffronto, l'utilizzo, l'interconnessione, il blocco, la comunicazione, la diffusione, la cancellazione e la distruzione di dati, anche se non registrati in una banca di dati. Rispetto alla precedente normativa viene inserita la “consultazione” dei dati personali. È stato notato che l'innovazione ha destato delle perplessità, in quanto per consultazione deve intendersi la conoscenza dei dati personali mediante la semplice lettura. Inoltre, si estende la nozione di trattamento anche ai dati personali “non registrati in banche dati”. Quest'ultima precisazione appare del tutto opportuna in quanto estende la tutela dei dati indipendentemente dal contesto in cui i dati risultano inseriti. L'esistenza o meno di una banca dati è oggi indifferente rispetto alla nozione di trattamento.

Quindi ogni operazione di acquisizione dati di un paziente, la sua storia clinica, la conservazione dei suoi dati, rientra nel concetto di trattamento.

Per “dato personale” si intende qualunque informazione relativa a persona fisica, persona giuridica, ente o associazione, identificati o identificabili, anche indirettamente, mediante riferimento a qualsiasi altra informazione, ivi compreso un numero di identificazione personale. I dati personali si suddividono in “dati identificativi” chiamati anche dati comuni, come per esempio le generalità di un paziente, e “dati sensibili” che sono quei dati personali idonei a rivelare l'origine razziale ed etnica, le convinzioni religiose, filosofiche o di altro genere, le opinioni politiche, l'adesione a partiti, sindacati, associazioni o organizzazioni a carattere religioso, filosofico, politico o sindacale, nonché i dati personali idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale. In ambito sanitario sono questi ultimi che generalmente interessano. I dati sanitari sono contenuti in cartelle cliniche, in raccolte dati, nelle ricette mediche, nelle annotazioni di qualunque operatore sanitario e che riguardino i dati di salute di un paziente.

Per “titolare” si intende la persona fisica, la persona giuridica, la pubblica amministrazione e qualsiasi altro ente, associazione o organismo cui competono, anche unitamente ad altro titolare, le decisioni in ordine alle finalità, alle modalità del trattamento di dati personali e agli strumenti utilizzati, ivi compreso il profilo della sicurezza. Anche sul versante del titolare ravvisiamo delle novità. Viene consentita infatti la contitolarità come status possibile. La contitolarità potrà essere assunta anche “soltanto da un'unità o da un organismo periferico dell'ente, purchè sussista in concreto l'esercizio di un potere decisionale del tutto autonomo sulle finalità e sulle modalità del trattamento (art. 28 Codice). Per “responsabile” si intende la persona fisica, la persona giuridica, la pubblica amministrazione e qualsiasi altro ente, associazione o organismo, preposto dal titolare al trattamento di dati personali. Non risultano dall'art. 4 del codice delle novità sulla definizione del responsabile. Dalla lettura, però, dell'art. 29 emerge che il responsabile deve invece essere individuato e nominato dal titolare anche se la sua designazione non è obbligatoria. Se questa viene effettuata, il responsabile deve essere individuato “tra soggetti che per esperienza, capacità ed affidabilità forniscano idonea garanzia del pieno rispetto delle vigenti disposizioni in materia di trattamento, ivi compreso il profilo relativo alla sicurezza”. Possono essere previsti più responsabili ove la situazione organizzativa lo consigli. I compiti affi-

dati al responsabile o ai responsabili sono “analiticamente specificati per iscritto dal titolare” e il responsabile o i responsabili effettuano il trattamento “attenendosi alle istruzioni impartite dal titolare” il quale, anche attraverso verifiche periodiche, vigila sulla loro puntuale osservanza.

Per “incaricati” si intendono le persone fisiche autorizzate a compiere operazioni di trattamento dal titolare o dal responsabile. Le operazioni di trattamento possono essere effettuate – specifica l’art. 30 del Codice - solo da appositi incaricati del trattamento “che operano sotto la diretta autorità del titolare o del responsabile, attenendosi alle istruzioni impartite”. La loro designazione “è effettuata per iscritto e individua puntualmente l’ambito del trattamento consentito”. Inoltre si considera tale (la designazione) anche la “documentata preposizione della persona fisica ad un’unità per la quale è individuato per iscritto, l’ambito del trattamento consentito agli addetti all’unità medesima”. La novità che emerge è quindi la facoltatività di un “incarico scritto ad personam, nominativamente individuato, bastando la preposizione, documentata per iscritto, del dipendente a una singola unità operativa” (17).

Per “interessato” si intende la persona fisica, la persona giuridica, l’ente o l’associazione cui si riferiscono i dati personali e in ambito sanitario coincide generalmente con il paziente.

Per “comunicazione” s’intende il dare conoscenza dei dati personali a uno o più soggetti determinati diversi dall’interessato, dal rappresentante del titolare nel territorio dello Stato, dal responsabile e dagli incaricati, in qualunque forma, anche mediante la loro messa a disposizione o consultazione.

Per “diffusione” si intende il dare conoscenza dei dati personali a soggetti indeterminati, in qualunque forma, anche mediante la loro messa a disposizione o consultazione.

Infine, per “banca di dati” si intende qualsiasi complesso organizzato di dati personali, ripartito in una o più unità dislocate in uno o più siti.

#### Misure generali per il rispetto dei diritti in ambiente sanitario

Il Codice della privacy innova rispetto alla legislazione previgente e detta, in modo praticamente regolamentare, una serie di disposizioni molto dettagliate atte ai diritti, la dignità personale dei pazienti. Vediamole analiticamente così come sono prospettate nell’art. 83:

- a) soluzioni volte a rispettare, in relazione a prestazioni sanitarie o ad adempimenti amministrativi preceduti da un periodo d’attesa all’interno di strutture, un ordine di precedenza e

di chiamata degli interessati prescindendo dalla loro individuazione nominativa;

- b) l’istituzione di appropriate distanze di cortesia, tenendo conto dell’eventuale uso di apparati vocali o di barriere;
- c) soluzioni tali da prevenire, durante colloqui, l’indebita conoscenza da parte di terzi di informazioni idonee a rivelare lo stato di salute;
- d) cautele volte ad evitare che le prestazioni sanitarie, ivi compresa l’eventuale documentazione di anamnesi, avvenga in situazioni di promiscuità derivanti dalle modalità o dai locali prescelti;
- e) il rispetto della dignità dell’interessato in occasione della prestazione medica e in ogni operazione di trattamento dei dati;
- f) la previsione di opportuni accorgimenti volti ad assicurare che, ove necessario, possa essere data correttamente notizia o conferma anche telefonica, ai soli terzi legittimati, di una prestazione di pronto soccorso;
- g) la formale previsione, in conformità agli ordinamenti interni delle strutture ospedaliere e territoriali, di adeguate modalità per informare i terzi legittimati in occasione di visite sulla dislocazione degli interessati nell’ambito dei reparti, informandone previamente gli interessati e rispettando eventuali loro contrarie manifestazioni legittime di volontà;
- h) la messa in atto di procedure, anche di formazione del personale, dirette a prevenire nei confronti di estranei un’esplicita correlazione tra l’interessato e reparti o strutture, indicativa dell’esistenza di un particolare stato di salute;
- i) la sottoposizione degli incaricati che non sono tenuti per legge al segreto professionale a regole di condotta analoghe al segreto professionale.

#### I riflessi per il pronto soccorso pediatrico

Data la peculiarità dell’ambiente pediatrico, vediamo di individuare le norme che più possono interessare.

Non vi sono dubbi che l’art. 83 detti per la prima volta, in modo forse eccessivamente dettagliato, una serie di norme per l’ambiente sanitario.

I punti a) e b) relativi alla chiamata di pazienti in una sala di attesa e in procinto di avere prestazioni sanitarie sono di assoluto interesse. In particolare non si possono più chiamare i pazienti con il loro nome e cognome e bisogna approntare distanze di riservatezza. In una sala di *triage* pediatrico queste

misure devono essere obbligatoriamente adottate. Vi sono anche altre norme che riguardano il pronto soccorso: il punto f) attribuisce al personale sanitario (medico e infermieristico) l'onere di farsi parte attiva nell'informazione ai "terzi legittimati" avvertendo sostanzialmente, nella gran parte dei casi, gli

esercenti la potestà genitoriale o rispondendo affermativamente, ai terzi legittimati, alle richieste di informazioni anche telefoniche.

La legge sulla privacy si dimostra un corpus legislativo attributorio di diritti con cui tutti i professionisti sanitari devono fare i conti.

## Bibliografia essenziale

1. Fiandaca G, Musco E. Diritto penale cit. p. 196; Stella F, *Leggi scientifiche e spiegazione causale in diritto penale*, Milano, Giuffrè, 1995; Barni M, *Il rapporto di causalità naturale in medicina legale*, Milano, Giuffrè, 1991; Fiori A, *Medicina legale della responsabilità medica*, Milano, Giuffrè, 1999: 575 e segg.
2. Federspill G. *Il rischio in medicina oggi e la responsabilità professionale*. Atti del convegno di studio della Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri, Roma, 26 giugno 1999, Milano, Giuffrè, 2000: 101 e segg.
3. Bilancetti M. *La responsabilità penale e civile del medico*, Milano, Giuffrè, 2001: 73.
4. Corte di cassazione, sez. IV, sentenza 17 gennaio 1992; in *Giustizia penale* 1992; II: 299.
5. Corte di cassazione, sez. IV, sentenza 18 ottobre 1990; in *Cassazione penale* 1992; 8-9: 1112.
6. Corte di cassazione, sez. IV, 7 gennaio 1983; in *Foro Italiano* 1986; II: 351.
7. Iadecola G. *Il medico e la legge penale*. Padova, Cedam, 1993; Bilancetti M. *La responsabilità penale e civile del medico* cit; Fiori A, *Medicina legale della responsabilità medica*, cit.
8. Corte di cassazione, sez. IV, sentenza 1 febbraio 2000; sentenza 28 settembre 2000.
9. Iadecola G. *La responsabilità medica nei più recenti orientamenti della Corte di cassazione*. *Rivista di diritto delle professioni sanitarie* 2003; 3: 152.
10. In *Gazzetta Ufficiale* n. 114 del 17 maggio 1996.
11. Tonelli L, Francois C. *Adattabilità del modello See and Treat in pronto soccorso*. *Toscana Medica* 2007; 1.
12. Rodriguez D. *Il certificato in ambito sanitario è solo "medico"?*. *Rivista di diritto delle professioni sanitarie* 2003; 4.
13. Legge 27 dicembre 2006, n. 298 "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2007 e bilancio pluriennale per il triennio 2007-2009".
14. Rodotà S. *Tecnologie e diritti*. Il Mulino 1995: 31.
15. Warren SD, Brandeis LD. *The right to privacy*; in *Harvard law review* 1980; 4: 193.
16. In *GU* n. 174 del 29-7-2003 – Suppl. Ordinario n. 123.
17. Tambasco D. *Luci ed ombre del nuovo Codice in materia di protezione dei dati personali: innovazioni e profili di legittimità costituzionale*; in *Diritto e diritti*, [www.diritto.it](http://www.diritto.it).



## Logos e Metis

### Indagine sul concetto di esperienza in medicina

**Massimiliano Marinelli**

Bioeticista Azienda Ospedaliero-Universitaria - Ospedali Riuniti di Ancona  
indirizzomarinelli@yahoo.it

La storia della Medicina dell'ultimo secolo può essere vista come il tentativo di traghettare un complesso sistema, antico di origine e di tradizioni millenarie, dal versante empirico verso quello scientifico.

Per realizzare la *Medicina come Scienza* si è resa necessaria una vigorosa sterzata verso l'oggettività dei dati e delle asserzioni mediche, erodendo lo spazio alla soggettività del rapporto medico paziente.

Ciò ha portato ad indubbi vantaggi, creando un solido corpo di evidenze oggettive sul quale stabilire i processi diagnostici e terapeutici.

Tuttavia, l'erosione della soggettività del rapporto tra curatore e soggetto ha creato problemi di natura etica ed ha reso dubbio il valore di alcuni concetti che rappresentavano in passato i cardini dell'arte medica.

L'esperienza del medico, oggi, non rappresenta un concetto chiaro e autoevidente.

Che cosa significa oggi essere un medico esperto? L'obiettivo di questo articolo è far luce sul concetto di esperienza in Medicina.

#### Gli obiettivi

Esiodo narra che Metis è un'oceanina: una delle tante figlie di Oceano e Teti (1).

Triste il destino di Metis: prima aiuta il giovane Zeus a detronizzare Crono, dando all'anziano re un potente farmaco che lo costringe a vomitare i figli che aveva inghiottito (2), successivamente ha l'onore di essere la prima moglie di Zeus.

Infine, il re degli dei, per non condividere la sapienza di Metis con gli altri immortali, la inghiotte quando sta per partorire Atena (3).

Metis o Meti rappresenta, secondo l'iconografia esiodea, la Saggezza, oppure la Prudenza come

appare nel libro dei miti, attribuito tradizionalmente ad Apollodoro (4).

Tradurre il tema in *Ragione e Prudenza* sarebbe però un grande errore perché la prudenza e, soprattutto, la saggezza inglobano l'agire umano e non possono essere separate dalla ragione.

La saggezza e la prudenza, semmai, rappresentano delle mete alle quali il logos dovrebbe pervenire (5).

C'è un altro significato di Metis che può essere utilizzato in questo ambito: Metis, oceanina dalle sottili caviglie, tenta di sfuggire al talamo di Zeus utilizzando la sua capacità di mutare forma (6).

Metis, in quanto figlia di Oceano, infatti, possiede le facoltà metamorfiche comuni alle divinità acquatiche.



**Strumenti chirurgici recuperati a Pompei.**  
Museo Archeologico Nazionale di Napoli.



**Le tre Grazie: la Bellezza, la Grazia, la Saggiezza.**

Da Pompei, Casa di T. Dentatus Pantera, Museo Archeologico Nazionale di Napoli

C'è solo un'altra qualità umana che assume unitariamente l'apparente molteplicità del divenire.

Essa è l'esperienza e questa rappresenta appunto l'ulteriore significato di Metis.

Tradotto il tema più opportunamente, in *Ragione ed Esperienza*, esso si dispiega in tutta la sua affascinante complessità (7).

Il fascino deriva dalla storia e dalle innumerevoli contaminazioni culturali che hanno caratterizzato il rapporto tra i due termini, i quali rappresentano nel campo della medicina occidentale un vero e proprio *sistema*.

La complessità del tema si evidenzia quando si tenta vanamente di determinare le qualità essenziali di una tale struttura che si presenta diversamente, secondo la diversa posizione dell'osservatore (8). Si è deciso, quindi, di osservare il sistema dal lato di *metis* con l'obiettivo di determinare i valori semantici del concetto di esperienza nel campo della Medicina, valutandone la consistenza e il ruolo odierno.

Che si debba preferire un *medico esperto* è cosa certa; tuttavia non è altrettanto chiaro che cosa sia questa esperienza che il medico dovrebbe *accumulare, possedere o fare*.

I significati dell'esperienza in medicina non sono autoevidenti, ma si devono ricercare pazientemente tra le pieghe del pensiero filosofico occidentale.

Propongo, quindi, un itinerario che, attraverso il pensiero dei filosofi e dei medici antichi, illumini la figura di *metis* dal lato dell'esperienza, rivelandone i significati che ne costituiscono l'essenza.

Non appaia contraddittorio protendersi verso una nuova medicina guardando indietro: il rischio di cadere è, infatti, ben poca cosa di fronte al non sapere dove andare.

### **In principio fu l'esperienza**

Logos e Metis rappresentano gli strumenti conoscitivi e operativi della Medicina occidentale, ma all'inizio fu l'esperienza a rappresentare la totalità del sapere.

Omero ammonisce che conoscere vuol dire *aver visto*.

Solo ciò che ricade sotto il segno delle sensazioni e delle percezioni può essere conosciuto dall'uomo. L'esperienza, dunque, permette la conoscenza di ciò che appare.

Tale conoscenza, che deriva dall'esperienza, si presenta già al suo nascere fragile e incerta.

Essa assume lo statuto epistemologico della *congettura* (9), termine questo del tutto *popperiano* se non fosse già stato usato da Alcmeone, il primo filosofo medico conosciuto (10).

Alcmeone avverte che: *"delle cose invisibili e delle cose visibili soltanto gli dei hanno conoscenza certa: gli uomini possono soltanto congetturare"* (11).

Siamo all'incirca nel 530 a.c. e la fiorentina scuola medica di Crotone accoglie accanto alle erbe curative e all'igiene dietetica anche le incantazioni di tipo medico, cosicché l'esperienza del medico trae le sue fonti sia dall'osservazione della natura, che dalle verità provenienti dai sacerdoti medici e dai potenti sciamani del nord (12).

Per Alcmeone la salute è *"l'armonica mescolanza delle qualità (opposte)... Le malattie vengono quando un elemento prevale sugli altri"* (13).

Per questo muoiono gli uomini che *non possono unire il principio con la fine"* (14).

Alcmeone, tuttavia, riconosce il valore dell'esperienza che è pur sempre comprensione e differisce dalla capacità percettiva che l'uomo condivide con altri animali: *"l'uomo differisce dagli altri animali perché esso solo comprende; gli altri animali percepiscono, ma non comprendono"* (15).

È sufficiente il sapere che deriva dall'esperienza a fondare una scienza della Medicina o tale arte deve ricercare le sue radici al di fuori di essa, chiedendo

aiuto alla speculazione filosofica o alle verità della religione?

Il medico ippocratico de "l'Antica Medicina" rivendica il ruolo e la forza della Medicina, emancipandola dalle verità espresse in versi profetici da Empedocle, medico filosofo di Agrigento: "Dicono certi medici e filosofi che non sarebbe in grado di conoscere la medicina chi non sapesse che cosa è l'uomo, e che questo appunto deve apprendere chi desidera curare correttamente gli uomini. Ma il loro discorso ricade nella filosofia, come appunto quello di Empedocle (16) e di altri che hanno scritto sulla natura descrivendo dal principio ciò che è l'uomo e come in origine è apparso e di quali elementi è formato. Dal canto mio penso che quanto da filosofi o da medici è stato detto o scritto sulla natura, è meno pertinente alla medicina che alla pittura. Io ritengo invero che una scienza in qualche modo certa della natura non possa derivare da nient'altro se non dalla medicina, e che sarà possibile acquisirla solo quando la medicina stessa sarà stata tutta quanta esplorata con metodo corretto (...)" (17).

La Medicina ippocratica, quindi, pone se stessa come nuovo modello di Scienza e inaugura il metodo induttivo deduttivo, capace di operare la difficile sintesi tra esperienza e teoria.

La scelta dell'osservazione rigorosa e il valore attribuito all'esperienza spingono la medicina ippocratica verso successi terapeutici e a interpretazioni razionalistiche della realtà (18).

Nella seconda metà del V secolo a.c. il trattato fondamentale intitolato il "Male sacro" (19) esordisce così: "Circa il male cosiddetto sacro questa è la realtà. Per nulla – mi sembra – è più divino delle altre malattie o più sacro, ma ha struttura naturale e cause razionali: gli uomini tuttavia lo ritengono in qualche modo opera divina per inesperienza e stupore, giacché per nessun verso somiglia alle altre. E tale carattere divino viene confermato per la difficoltà che essi hanno di comprenderlo, mentre poi risulta negato per la facilità del metodo terapeutico col quale curano poiché è con purificazioni e incantesimi che essi curano" (20).

La mancanza di esperienza (*apeiria*) induce gli uomini ad essere vincolati alla superstizione, apponendo attoniti il carattere divino a ciò che non riescono a comprendere. L'esperienza, quindi, apre la via alla retta comprensione.

L'esperienza si muove entro una natura intellegibile, sottraendo spazio al sacro e alla magia.

Il processo di razionalizzazione della natura delle malattie si completerà per mezzo del *logos* nella costituzione della *techne*.

La stessa frase che rigetta l'origine divina delle malattie è riportata nel trattato "Le Arie, Le Acque, I Luoghi" (21) a proposito dell'origine divina dell'impotenza degli Sciiti (22).

Il trattato è della seconda metà del V secolo ed è tradizionalmente messo in relazione con la Scuola di Cos.

"In Europa c'è un popolo degli Sciiti che abita presso la palude Meotide che differisce dalle altre genti (...). Esso è minimamente prolifico. La maggior parte degli Sciiti è eunuca ed ha mansioni femminili, vive come le donne e favella allo stesso modo. I locali ne imputano la causa ad una divinità ed onorano questi uomini e vi si prostrano davanti (...). Come questo male mi sembra che si formi ora lo dirò: a causa del cavalcare, li colpiscono delle rotture di vasi sanguigni. Dopo di che, quando alcuni si accostano a delle donne e non sono capaci di usarne, in un primo momento non ci badano, ma sono tranquilli. Quando però, ritentandoci due, tre e più volte, nulla di diverso succede, ritenendo di aver commesso una qualche colpa verso la divinità che essi ritengono responsabile, si vestono con vesti femminili, riconoscendo la propria effeminatezza. Allo stesso modo stanno le cose per tutti i restanti uomini. Dove essi infatti vanno a cavallo moltissimo e molto spesso li moltissimi sono colpiti da versamento interni di vasi, sciatica e podagra e sono pessimi nel fare all'amore".

Le ragioni della sterilità e dell'impotenza degli Sciiti (23) sono ricondotte nell'ambito della natura e vengono ricercate attraverso lo strumento dell'osservazione e dell'esperienza così da poter dire non senza una certa ironia: "Quanto a me, anch'io penso che questo male sia divino, e così tutti gli altri, e che nessuno sia più divino o più umano di un altro, ma che tutti siano simili e tutti divini. **Ognuno di essi invero ha una struttura naturale sua propria e nessuno accade fuori natura**" (24).

Il metodo semeiotico ippocratico rilevato nei due trattati, basandosi sui segni e sulle sensazioni consegna la natura all'osservazione e all'esperienza, mentre il momento logico, il *loghismos*, alla fine riduce a sintesi tale molteplicità elaborandone i significati (25).

Deve essere chiara la necessità dell'intervento del *logos* nella pratica medica.

Accanto alla scuola di Cos, fioriva la scuola di Cnido che ebbe in Eurifonte e in Erodico i suoi principali rappresentanti.

In questa scuola, la medicina è essenzialmente una pratica di cura e di guarigione nella quale ciò che conta è la diretta osservazione clinica e la diretta esperienza dell'efficacia di un rimedio senza alcun

bisogno di integrare il sapere medico in un sistema teorico di interpretazione e organizzazione.

La scuola di Cnido che si era affidata solo all'esperienza si spense senza lasciare alcuna traccia di sé (26).

### La prevalenza del logos

Ben presto, tuttavia, il sistema conoscitivo ippocratico che rendeva indistinguibile scienza ed empiria (27) è riorganizzato, attribuendo solo al *logos* il compito di farsi scienza.

Platone nel dialogo "Gorgia" attribuisce all'arte (*Techne*) della medicina la conoscenza della natura dei soggetti a cui si rivolge contro la pratica empirica della culinaria che, con cieca intuizione, si è insinuata sotto la medicina. La pratica empirica non è un'arte, ma, attraverso la lusinga, può confondere i meno accorti.

*"Ebbene, sotto la medicina si è insinuata la culinaria, la quale simula di conoscere i cibi migliori per il corpo, al punto che, se un cuoco e un medico dovessero sostenere una gara in mezzo ai fanciulli al fine di stabilire chi dei due si intenda dei cibi buoni e dei cibi dannosi, ossia se il medico o il cuoco, il medico morirebbe di fame (...)"* (28).



Giorgione. "Tre Filosofi" (1507). Kunsthistorisches Museum, Vienna.

Alcuni autori vi riconoscono l'emblema di tre scuole filosofiche, quella di Aristotele, di Averroè e della nuova filosofia Umanistica.

E dico anche che essa non è un'arte ma una pratica perché non possiede alcuna conoscenza della natura del soggetto cui si rivolge con i suoi consigli, né della natura delle cose che consiglia: perciò **non conosce la ragione** di ciascuna cosa. E io **non chiamo arte un'attività irrazionale** (29).

Di fronte alle illusorie lusinghe della pratica, emerge la ragione che conosce il perché e su tali basi può fondare la *techne*.

L'esperienza rimane sempre uno dei criteri necessari per conseguire un giudizio, ma soggiace alla preminenza dell'intelligenza e del ragionamento: *"Come bisogna giudicare ciò che si deve giudicare bene? Non forse con l'esperienza, l'intelligenza e il ragionamento?"* (30).

Se non ci fosse il *logos* e si giudicasse solo alla luce dell'empiria tutto sarebbe indistinguibile e si confonderebbero le arti con ciò che arti non sono (31). Platone, infatti, distingue la conoscenza fondata sull'essenza delle cose dalla mera opinione fondata sulle apparenze che abbagliano i nostri sensi.

Aristotele completa il discorso platonico, collocando le modalità del conoscere secondo una precisa gerarchia qualitativa.

Nella prima pagina de *La Metafisica*, dopo aver esordito con la celebre: *"tutti gli uomini sono protesi per natura alla conoscenza"* (32), elenca le modalità del conoscere.

In principio furono le sensazioni e la memoria, modi che l'uomo condivide con alcuni animali. Poi nasce l'esperienza che, traendo origine dalla memoria, rappresenta il punto di partenza da cui derivano scienza ed arte: *"l'arte nasce quando da una molteplicità di nozioni empiriche venga prodotto un unico giudizio universale che attraversi tutte le cose simili fra loro"* (33).

È solo con l'intervento del *logos* che si ha vera conoscenza e vera arte: solo attraverso l'arte e il *logos*, infatti, si conoscono le cause delle cose: *gli empirici, infatti, sanno il che, ma non il perché; quegli altri, invece, sanno discernere il perché e la causa"* (34).

L'esperienza, relegata in fondo alla gerarchia della conoscenza, svolgerà d'ora in poi una funzione ancillare per la scienza medica.

All'esperienza il compito gravoso di sporcarsi le mani *sperimentando*, al *logos* quello di restituire ad una teoria casuale la molteplice e disordinata fatica empirica.

Da questo momento l'esperienza sarà pensata solo in base alla scienza e lo scopo della scienza sarà quello di oggettivare l'esperienza.

Poiché l'esperienza nella medicina si organizza tecnicamente in una varietà di procedure e di contatti

con il paziente, uno dei significati da attribuire al termine *medico esperto* sarà quello del professionista che ha accumulato un grande numero di esperienze tecniche. Come l'esperienza dell'aviatore si misura con il numero delle ore di volo, così l'esperienza del chirurgo si misura con il numero degli interventi praticati.

L'esperienza come sapere derivante da innumerevoli esperienze di una certa pratica è pur sempre un valore che, tuttavia, riveste meno importanza in una scienza a rapida evoluzione.

Il medico anziano con quaranta anni di esperienza può non essere il medico esperto quando si tratti di tecnologia a rapida evoluzione.

In una Medicina dai rapidi mutamenti, questa tipologia di esperienza è destinata a valere poco e comunque ritrae maggiormente la figura del medico competente, piuttosto che del medico esperto.

### Il prezzo da pagare al logos

La medicina occidentale, dopo aver imboccato decisamente la via del *logos*, ha avviato un processo produttivo culminato con la rivoluzione tecnologica.

La medicina, fattasi in tal modo scienza, ha raggiunto successi senza precedenti che, tuttavia, esigono un prezzo.

Il primo prezzo che si è dovuto pagare al *logos* è stato quello di rimuovere la storicità dell'esperienza medica.

Lo scopo della scienza è, infatti, quello di oggettivare l'esperienza a tal punto che non agisca in essa alcun elemento di storicità (35).

Pensare l'esperienza solo in base alla scienza, quindi, ne sopprime la sua intima storicità.

Affinché potesse guardare scientificamente l'uomo, il *logos* medico ha dovuto oggettivarlo e **rimuoverlo come soggetto**.

La rimozione del soggetto, infatti, permette il passaggio della medicina nel novero delle scienze.

Il ribaltamento imposto dall'oggettività rende soggetto un inesistente universale, la malattia, e oggetto un particolare, l'uomo malato.

Nella diagnosi il medico mentalmente sovrappone la forma del caso clinico del malato a quella delle malattie che conosce tentando di trovare la stessa configurazione: la diagnosi avviene quando la forma del malato combacia con quella della concezione scientifica accreditata della malattia.

È il malato, quindi, a dover *essere informato* alla malattia.



**Visita di un Medico ad un Paziente ( II sec d.C.).**

Museo della civiltà romana di Roma

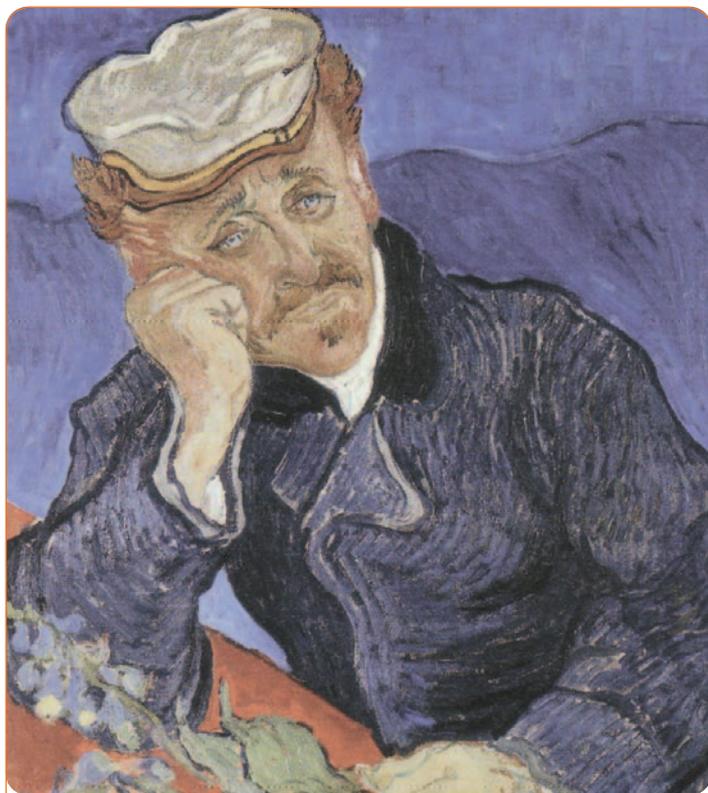
Occupati a chiarire come un processo biologico che riguarda il corpo di un individuo è definito e trattato dalla medicina, impegnandosi a mostrarne le modalità, gli effetti, spesso si è dimenticato l'altro volto della malattia. Per noi tutti essa è non solo l'insieme dei sintomi che ci spinge dal medico, essa resta l'avvenimento sventurato che minaccia o modifica immediatamente la nostra vita individuale. Sotto questo aspetto la malattia esige sempre un'interpretazione che va al di là del corpo individuale e dell'eziologia specifica.

La malattia comporta sempre la formulazione di interrogativi relativi alle sue cause, che non si riducono, nella nostra coscienza, a un germe o a dei fattori genetici e più ancora al suo senso: perché io, perché lui, perché qui, perché ora.

Il paziente, infatti, non è interessato alla diagnosi ma alla prognosi che non è una richiesta di probabilità statistiche, ma del suo destino (36).

Per il paziente, la malattia acquista significato solo in relazione al destino prognostico, al peso delle sofferenze e delle limitazioni che comporterà e infliggerà.

Ecco perché la medesima diagnosi non è la stessa cosa per tutti: essa può comportare, di fatto, prognosi e significati diversi secondo la persona colpita, della sua provenienza culturale e del suo stato sociale.



Vincent van Gogh, "Il dottor Paul Gachet" (1890).

Musée d'Orsay, Parigi.

... In una lettera a Gauguin, van Gogh spiega come abbia attribuito a Gachet "l'espressione afflitta dei nostri tempi". L'immagine di Gachet è molto più che un semplice ritratto, è un simbolo, la rappresentazione di ciò che il medico è per van Gogh: l'amico perfetto che aveva cercato... Nella realtà Gachet fu medico personale di van Gogh e lo aiutò a risollevarsi dalle frequenti crisi nervose.

Se per entrare nel regno delle metanalisi e dei trials controllati a doppio cieco è indispensabile conoscere il linguaggio analitico e oggettivante del *logos*, per comprendere adeguatamente il singolo malato è necessario intendere un altro modo d'esprimersi.



Raffaello "Scuola di Atene" (1509-1511): al centro Aristotele e Platone.

Musei Vaticani di Roma.

Le regole espressive del singolo malato, però, sono personali, cosicché si dovrà trovare un qualche punto per accedere alla sua soggettività.

Poiché il *logos* difficilmente potrà trovare una tale via di accesso, ecco assisterlo in questo compito l'esperienza.

### L'esperienza come accesso al mondo della soggettività

Aristotele aveva già avvertito il pericolo derivante dal dimenticare la particolarità dell'ammalato. Infatti, se l'esperienza è conoscenza del particolare mentre la *techne* dell'universale, tutte le attività pratiche e produttive si occupano del particolare giacché: "il medico non ha sotto cura l'uomo se non in via accidentale, ma ha sotto cura Callia o Socrate o qualche altro individuo designato con tale appellativo e a cui è cosa accidentale essere uomo; se pertanto un medico non tiene conto dell'esperienza e si basa sul ragionamento, e conosce l'universale, ma ignora il particolare che è in esso, molte volte sbaglia la cura, perché è proprio il particolare quello che bisogna curare" (37).

Siamo di fronte ad un profondo significato del termine esperienza. L'esperienza medica ci mostra un soggetto immerso nella sua storia e nella sua unicità. In questo senso l'esperienza è un'irruzione nella storia del paziente e, quindi, esprime la *narrazione* della vita di quel particolare soggetto.

L'atteggiamento del medico esperto, quindi, non sarà quello di cancellare il rumore di fondo narrativo, per scegliere solo quegli elementi oggettivi utili per gli scopi diagnostici e terapeutici, ma di comprendere ed interpretare la *storia* del soggetto (38). È questa storia unica ed irripetibile che malamente può essere ingabbiata negli ordinari percorsi anamnestici, obbligati e preconfezionati, oppure investigata con le scale rilevanti la Qualità della Vita, vano tentativo per ridurre a quantità misurabile le qualità del soggetto.

Si tratta, quindi, di valorizzare l'accesso al mondo della soggettività offertoci dall'esperienza medica che rappresenta un valore aggiunto nel processo diagnostico e terapeutico.

### Apertura ontologica dell'esperienza

Dall'universalità del concetto, quindi, prendono origine la scienza e la tecnica.

Ma cos'è l'unicità dell'esperienza e come trapassa nella nuova universalità del *logos*? (39).

L'esperienza si dà in atto solo nella singola osservazione. Essa non è già saputa in una universalità preconstituita. In ciò risiede la fondamentale apertura dell'esperienza verso nuova esperienza (40). Se si considera l'esperienza solo in vista del suo risultato il suo autentico processo è saltato a piè pari (41).

Nell'ambito della medicina, *fare esperienza* non significa solo accumulare *ore di volo* in una ripetizione dello stesso esercizio, sino a renderlo autonomo, perfetto, svincolato da ogni evento disturbante. Questo riguarda solo l'aspetto tecnico, materiale dell'atto medico. Si tratta, al contrario, di rilevare proprio quegli aspetti *disturbanti* che sconvolgono la mera ripetizione esperienziale.

Fare esperienza significa acquisire quel sapere che deriva da tutte le mutevoli particolarità che si presentano in ogni nuova esperienza (42).

### Esperienza e sofferenza

Esiste un altro luogo dove l'esperienza può realizzare un sapere decisivo per la pratica medica, seppure differente da quello proveniente dal *logos*.

Si tratta del luogo della sofferenza umana nel quale nessun uomo è mai straniero.

Glaucone si chiede: *non bisogna avere nello stato medici bravi?* (43).

Qual è lo statuto del bravo medico?

Glaucone lo fonda innanzi tutto sull'esperienza: "*Tali dovrebbero essere, secondo me, tutti quelli che hanno avuto come pazienti quanti più sani e quanti più malati possibile*" (44).

Si tratta del valore cumulativo dell'esperienza del quale si è accennato prima.

Socrate tuttavia, aggiunge qualcosa d'altro: "... *bravissimi diventerebbero i medici se fin da fanciulli, oltre che apprendere l'arte, avessero relazione con più corpi infermi possibile e soffrissero di persona ogni malattia, senza avere una sana costituzione. Perché, credo, non curano il corpo con il corpo; non sarebbe possibile che i loro corpi fossero o divenissero mai malati; ma lo curano con l'anima che non può curare bene qualcosa se diventa o è cattiva*" (45).

Solo il medico esperto della sofferenza, per averla provata sulla propria pelle, diviene un buon medico (46).

Abbiamo scoperto un nuovo significato dell'esperienza.

Ora possiamo parlare dell'esperienza in due sensi: da un lato delle esperienze che si inseriscono ordi-



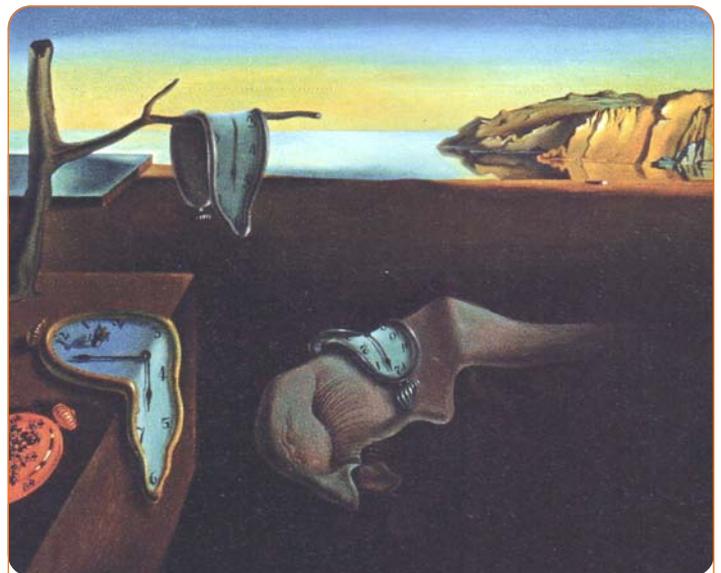
Rembrandt "Aristotele con il busto di Omero" (1653).

Metropolitan Museum, New York.

natamente nelle nostre aspettative, dall'altro della esperienza che uno *fa*.

Quest'ultima che è l'esperienza autentica è sempre un'esperienza negativa (47).

L'esperienza negativa della sofferenza ci aiuta a comprendere le sofferenze del paziente e apre la strada ad un sapere non altrimenti comprensibile.



Salvador Dalí. "La persistenza della memoria" (1931).

Museum of Modern Art di New York.



**Monumento a Maimonide, grande medico e filosofo medievale di cultura Ebraica.**

Città di Cordova, Andalusia.



**Dal "Canone di Medicina" di Avicenna, Opera classica della Medicina medievale.**

Preparazione dei medicamenti per la cura del vaiolo. Biblioteca dell'Università di Istanbul.

Nell'ambito della medicina, l'esperienza della sofferenza è essenziale per una decisione giusta. Platone narra nelle ultime pagine de *La Repubblica* il mito di *Er* (48).

Nel racconto di *Er*, Platone pone l'uomo di fronte al suo destino del quale deve assumere ogni responsabilità.

*"Non sarà un demone a scegliere per voi, ma sarete voi a scegliere il demone. (...) La responsabilità è di chi sceglie, il dio non è responsabile"* (49).

Secondo il racconto del mito, infatti, le anime devono scegliere la prossima vita da vivere.

Sceglievano sia le anime provenienti dal cielo, quelle che nell'esistenza passata avevano vissuto giustamente ed erano state ricompensate, sia quelle provenienti dalla voragine della terra che, vissute ingiustamente, avevano pagato per ogni sopruso dieci volte tanto.

Ogni anima, messa di fronte ad un numero elevato di vite di ogni genere, doveva scegliere quella che preferiva. Quali anime facevano la scelta giusta? Sorprendentemente tra coloro che sceglievano *imprudentemente*, le più erano quelle che provenivano dal cielo perché: *"erano inesperte di sofferenze"* (50). *Invece coloro che venivano dalla voragine terrestre per lo più non operavano le loro scelte a precipizio: perché avevano essi stessi sofferto o veduto altri soffrire"* (51).

### Conclusioni

L'esperienza del dolore insieme a quella che accede alla soggettività del paziente costruiscono un sapere che, completando l'oggettività del *logos*, produce la decisione *equa*: quella più giusta nella particolare occasione (52).

Il medico che agisce alla luce del *logos* e del sapere esperienziale è un medico che rifugge dalle decisioni imprudenti e ingiuste. Come possiamo definire il medico che nella deliberazione conosce la misura (*metron*) giusta per quel paziente, che nel rispetto delle conoscenze scientifiche riesce a coniugarle nella soggettività e nell'unicità di colui che gli sta di fronte?

Quale termine si deve usare per chi, ricordando le esperienze fatte per quel tanto di negatività che esse procurano, *com-misura* (*metron*) la propria esperienza di dolore con quella dell'altro?

I greci utilizzavano il termine *prhonesis*, che ormai possiamo tradurre con quel tipo di saggezza propria delle azioni umane (53).

Alla fine dell'itinerario, ritroviamo intatti i significati che Esiodo ha dato a *Metis*: la saggezza e la prudenza. Attraverso i significati dell'esperienza che si sono via via tratteggiati, *logos* ed *empiria* confluiscono nella mente di *Metis*, oceanina dalle sottili caviglie, prima moglie di Zeus.

## Bibliografia essenziale

### Bibliografia essenziale

1. E (Teti) partori anche una stirpe sacrosanta di figlie, le quali sulla terra allevano gli uomini fino alla loro giovinezza (...) esse sono:... e Meti (Saggezza). Esiodo, *Teogonia*, v 346-58.
2. Apollodoro, *Biblioteca, il libro dei miti*, I, 2 Mondadori, 1998, 7 CFR nota 6, pag. 230.
3. Allora Zeus, re degli dei, condusse come prima sposa Meti (Saggezza), che sa assai più cose degli dei e degli uomini mortali. Ma quando venne il momento che ella stava per dare alla luce Atena dagli occhi splendenti, allora Zeus, traendo in inganno l'animo suo con allettanti parole, la inghiottì nelle sue viscere, per consiglio della terra e del Cielo stellato. Entrambi difatti così lo avevano esortato affinché nessun altro all'infuori di Zeus potesse avere l'onore regale in mezzo agli dei sempiterni. Esiodo, *Teogonia*, v 886 e seg.
4. Apollodoro, *Biblioteca, il libro dei miti*, I, 2 Mondadori, 1998, 7 CFR nota 6, pag. 230.
5. Il termine metis deriva da *metron*, misura. Forte di questa etimologia, Umberto Galiberti interpreta metis come attività calcolante della tecnica che sottende la conoscenza delle cause: metis commisurerebbe i mezzi ai fini. In questo lavoro ci si discosta da tale interpretazione perché ci sembra che il misurare secondo l'esperienza esprima meglio il primitivo significato. Infatti, la *prima misura* avviene attraverso i sensi e con la percezione che, impressa nella memoria, si fa esperienza. In questo senso può essere letto il detto di Protagora: *di tutte le cose misura (metron) è l'uomo: di quelle che sono, per ciò che sono, di quelle che non sono, per ciò che non sono* (Frammenti 1 Sext. Emp. Adv. Math VII 60). Come lo stesso Galiberti, opportunamente, osserva che "l'uomo nel suo limite è la misura dell'apertura a cui la manifestazione della natura si concede". CFR Galiberti U. *Pischi e techne*, Feltrinelli Milano, 1999: 253-54 e 314.
6. *Zeus si unì anche a Metis he aveva tentato di sfuggirgli continuando ad assumere forme diverse, ma invano*. Apollodoro, *Biblioteca. Il libro dei miti*, I, 4.
7. È necessario limitare il tema ad uno dei possibili significati che la coppia concettuale logos e metis possiedono. Di Metis abbiamo, seppure succintamente, già parlato. Logos deriva da *leghein*: raccogliere e contare è un concetto che ha attraversato tutto il panorama filosofico umano. La traduzione con ragionamento e ragione ne limita l'ampiezza e la profondità dei significati. Per il suo valore basti pensare che l'uomo è l'animale che ha il logos; *zoon logon echion*.
8. Il sistema complesso è il prodotto di una relazione osservatore-oggetto. È una costruzione dell'osservatore. CFR De Angelis U. *La logica della complessità*, Mondadori Milano, 1996: 7.
9. Il termine congettura deriva dal greco *eikasia* che in Platone designa appunto la conoscenza dell'apparenza delle cose.
10. Alcmeone, filosofo medico della scuola di Crotona e della scuola pitagorica. La tipologia dei legami con Pitagora non è certa: forse ne fu discepolo. A lui dobbiamo la prima antica definizione pervenutaci di malattia e salute come equilibrio. CFR Ippocrate 266.
11. Diog. Laert VIII 83 [A 1, 1] ne *I Presocratici*, Laterza, Roma – Bari 90; I: 243.
12. CFR Adorno F. *La filosofia Antica*, Feltrinelli Milano 93; I: 19–21.
13. AET v 30,1 [Dox 442] ne *I Presocratici*, Laterza, Roma – Bari 90; I: 244. Alcmeone utilizza il termine isonomia: gli uguali diritti, mutuandolo dal discorso politico. L'isonomia della salute contrasta con la monarchia o tirannide della malattia.
14. [Aristot.] probl. 17,3 916° 33 ne *I Presocratici*, Laterza, Roma – Bari 90; I: 243.
15. [Theophr] de sens. 25 [A 5] ne *I Presocratici*, Laterza, Roma – Bari 90; I: 243.
16. Empedocle di Agrigento, del cui poema sulla Natura possediamo solo alcuni frammenti, non disdegna l'uso dell'esperienza perché se è vero che: *scorgendo una misera parte della vita nella loro vita di breve destino, come fumo sollevandosi si dileguano, questo solo credendo, in cui ciascuno si imbatte per tutto sospinti, si vantano di scoprire il tutto* (Sext. Emp. Adv. Math. VII 122-4) è anche vero che *senza accordare più fiducia alla vista che all'udito o all'orecchio sonoro oltre la chiara fede del gusto, e non negar fede a nessuna delle altre membra, dove sono vie per conoscere, ma conosci ogni cosa per quanto è chiara*. (Sext. Emp. Adv. math VII 124).
17. Ippocrate, *Antica Medicina*, Ippocrate Classici, UTET Torino 1996: 183–5.
18. La ricerca di una spiegazione naturale non era appannaggio dei medici ippocratici, ma anche dei filosofi fisici come Anassagora. Quest'ultimo, nato tra il 500 e il 496, morto nel 428, condannato nel 432 per empietà per avere negato gli dei e per aver introdotto teorie empie sulla natura dei fenomeni celesti. Amico di Pericle. L'impostazione della sua ricerca implica un modo diverso di concepire e di pensare, indipendentemente da ogni ricorso a ordini teologici. Le tesi di Anassagora secondo le quali il sole è pietra incandescente e la luna terra che non ha luce propria, ma è il sole che dà alla luna la sua lucentezza, erano il frutto di una lineare ricerca razionalistica che si fondava sui dati dell'esperienza e che portava a una concezione del tutto e dell'uomo rivoluzionaria. La convincente ipotesi di Anassagora sulla linea della fisica ionica si basa, innanzi tutto, sui dati osservabili direttamente, sui dati dell'esperienza: *Per la debolezza dei sensi non siamo capaci di discernere il vero: ma possiamo valerci dell'esperienza, della memoria e dell'arte nostre proprie; poiché ciò che appare è un fenomeno di ciò che non si vede con gli occhi*. CFR Giannantoni G. (a cura di). *I presocratici*. Laterza, Roma – Bari, 1990; II: 609-10. Durante il suo soggiorno ad Atene, fu portato a Pericle dalle sue terre un caprone che aveva un solo corno e che sembrava soffrire di attacchi epilettici. L'indovino Lampona interpretò questa anomalia come un segno della prossima vittoria di Pericle sul suo rivale Tucidide, nella lotta per la conquista del potere ad Atene. Anassagora, che era presente al fatto,

- fece aprire il cranio dell'animale e mostrò agli assistenti che l'anomalia era dovuta ad un'atrofia del cervello: invece di occupare tutta la scatola cranica, esso finiva a punta come un uovo alla radice dell'unico corno. I presenti rimasero ammirati della scienza di Anassagora, ma in seguito ammirarono ancora maggiormente Lampone, visto che la sua profezia si rivelò esatta.
19. Ippocrate. *Il male sacro*. Classici UTET, Torino 1996: 297-316. CFR inoltre, Jouanna J, *Ippocrate*, SEI, Torino, 1994: 397-8. La prima parte del trattato è fortemente polemica contro coloro che, ritenendo l'epilessia causata dall'intervento personale di una divinità, la curano con purificazioni, incantesimi e proibizioni nel regime. L'autore denuncia la loro incompetenza ed empietà, sostenendo che la malattia non è più divina delle altre e che è curabile. Nella seconda parte propone una spiegazione razionale della malattia: la malattia è dovuta al cervello; flussi di flegma scendono dalla testa e producono danni secondo i luoghi in cui si raccolgono.
  20. Ippocrate. *Il male sacro*. Classici UTET, Torino 1996: 297.
  21. Ippocrate. *Le Arie, le Acque, I luoghi*. Classici UTET, Torino, 1996; 199: 229.
  22. L'impotenza degli Sciiti era già sta descritta da Erodoto come la vendetta di Afrodite a causa dell'attacco al tempio di Ascalone.
  23. Il popolo sciita era nomade. Eschilo lo definisce: *retto da buoni pascoli* (o da buone leggi). Gli Sciiti mettevano in comune i beni, le donne e i bambini. CFR Bachofen, *Il matriarcato*, I: 89.
  24. Ippocrate. *Le Arie, le Acque, I luoghi*. Classici UTET, Torino 1996: 224.
  25. CFR Ippocrate, Classici UTET, Torino 1996: 38-9.
  26. CFR Ippocrate. Classici UTET, Torino 1996: 34-5.
  27. Jouanna J. *La nascita dell'arte medica occidentale*. In: storia del pensiero, 63.
  28. In un passo successivo, Socrate spiega meglio come sarebbe giudicato un medico se lo accusasse un cuoco davanti ai fanciulli: *considera, infatti, come potrebbe difendersi il medico accusato tra costoro, se uno gli muovesse queste accuse: "ragazzi, quest'uomo vi ha fatto molti mali, e rovina voi e quelli più giovani di voi, tagliando e cauterizzando: vi fa soffrire facendovi digiunare e angustian-dovi; vi dà pozioni amarissime e vi fa soffrire fame e sete, non come me, che invece vi imbandivo sempre cibi prelibati e di ogni genere". Che cosa credi che il medico potrebbe rispondere, se si trovasse in questi frangenti? E se dicesse la verità, ossia se dicesse: "Io ragazzi, feci tutto questo per la vostra salute"; ebbene, te lo immagini le urla che lancerebbero questi giudici?* Platone. *Gorgia*, 521E 522 A.
  29. Platone. *Gorgia*. Bompiani, Milano 2001: 464D 465 A 127.
  30. Platone. *La Repubblica*. Laterza, IX 582 303-4.
  31. Platone. *Gorgia*. Bompiani, Milano 2001: 129. Il detto di Anassagora evocato da Socrate in questo passo è il seguente: *insieme erano tutte le cose, illimiti per quantità e per piccolezza, perché anche il piccolo era illimito. E stando tutte insieme, nessuna era discernibile a causa della piccolezza: su tutte predominava l'aria e l'etere, essendo entrambi illimiti: sono infatti queste nella massa torale le più grandi per quantità e per grandezza*. *Simplic Phys* 155: 23.
  32. Aristotele. *Metafisica*: 980 a.
  33. Aristotele. *Metafisica*: 981 a 5.
  34. Aristotele. *Metafisica*: 981 a 30.
  35. Gadamer HG. *Verità e Metodo*. Bompiani, Milano 1994: 401.
  36. Il termine *prognosis* evoca lo sguardo in avanti che, conoscendo l'evolversi delle malattie, predice il futuro. Sep-pure la predizione si fonda sul metodo razionale, la prognosi contiene ancora quel tanto di *profezia* che in passato condivideva con gli indovini. CFR Jouanna J, *Ippocrate*, SEI Torino, 1994: 102-3.
  37. Aristotele. *Metafisica*: 981 a 18 23.
  38. In quest'ambito il pensiero filosofico che rivendica la preminenza della soggettività rispetto ad una concezione meccanicistica della natura e della medicina è stato espresso da numerosi autori. CFR il capitolo *Ermeneutica e scienza naturale*. In: Wulff HR, Pedersen SA, Rosenberg R. *Filosofia della medicina*. Cortina, Milano 1995e. Per quanto riguarda l'ermeneutica, il testo classico di Gadamer, *Verità e Metodo*, Bompiani, Milano 1994. Per evidenziare le differenze tra le modalità dei pensieri filosofici analitici e continentali CFR D'Agostini F, *Analitici e continentali*, Cortina, Milano, 1997.
  39. Gadamer HG. *Verità e Metodo*. Bompiani, Milano 1994: 406.
  40. Gadamer HG. *Verità e Metodo*. Bompiani, Milano 1994: 407.
  41. Gadamer HG. *Verità e Metodo*. Bompiani, Milano 1994: 408.
  42. Sul sapere esperienziale del medico, può essere utile la lettura del capitolo teoria, tecnica, prassi in Gadamer HG, *Dove si nasconde la salute*, Cortina, Milano, 1994: 5-38.
  43. Platone. *Repubblica*: III 408.
  44. Platone. *Repubblica*: III 408 d.
  45. Platone. *Repubblica*: III 408 e.
  46. Reale G. *Corpo, anima e salute*. Cortina, Milano 1999: 322.
  47. Gadamer HG. *Verità e Metodo*. Bompiani, Milano 1994: 408-9.
  48. Er, figlio di Armenio, di schietta panfilia muore in guerra e quando dopo dieci giorni si raccolsero i cadaveri già putrefatti, venne raccolto ancora incorrotto. Portato a casa nel dodicesimo giorno stava per essere sepolto. Già era depresso sulla pira quando risuscitò e, risuscitato, prese a raccontare quello che aveva veduto nell'aldilà. CFR Platone. *La Repubblica*: X: 614-21.
  49. Platone. *La Repubblica*: X: 617 e.
  50. Platone. *La Repubblica*: X: 619.
  51. Platone. *La Repubblica*: X: 619.
  52. Per la distinzione tra equità e giustizia si legga il libro V dell'etica nicomachea che Aristotele ha dedicato alla Giustizia. Aristotele *etica Nicomachea* V (E), 3 1131 a-b.
  53. L'itinerario approda al concetto di *prhonesis*: *si può chiamare saggezza il vedere bene nelle cose particolari (...) la saggezza, infatti riguarda le cose umane e ciò intorno a cui è possibile deliberare; e diciamo che compito del saggio è deliberare bene*. CFR Aristotele, *Etica nicomachea*, VI (Z), 7 1141 a 25.

Si ringrazia il Dr Andrea Manzi, di Napoli, per aver fornito il supporto iconografico.

## Il ruolo delle Società Scientifiche in Italia

**Francesco Chiarelli**

*Clinica Pediatrica - Università di Chieti*

chiarelli@unich.it

Ho accolto con piacere l'invito a riportare la mia opinione sul ruolo delle società scientifiche in Italia e ringrazio la SIMEUP per la fiducia. Dal 2004 presiedo la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE – Società Europea di Endocrinologia Pediatrica): questa esperienza, insieme all'opportunità di avere trascorso alcuni periodi all'estero, mi ha consentito di sviluppare un certo convincimento sul ruolo fondamentale che le Società Scientifiche hanno per il progresso delle conoscenze di medicina clinica e di base, nonché per la formazione degli operatori sanitari e, conseguentemente, per il miglioramento della qualità della assistenza ai bambini. È del tutto evidente, infatti, che le Società Scientifiche hanno il dovere di stimolare l'eccellenza nella ricerca che è alla base di una buona formazione ("education" nel mondo anglosassone) e di una assistenza ("care") di qualità.

Risultano quindi di fondamentale importanza l'attività scientifica e formativa di una Società, l'organigramma societario (che dovrebbe essere rappresentativo anche di diverse realtà [accademiche, della sanità ospedaliera e della sanità territoriale]), i criteri di eleggibilità dei componenti del Consiglio Direttivo e delle massime cariche di rappresentatività; anche a livello internazionale talvolta si tengono presenti equilibri politici e geografici, tuttavia gli "officers" (componenti del Consiglio Direttivo) sono eletti con rigorosi criteri che tengono presente le qualità scientifiche e formative del candidato.

Le qualità scientifiche dei candidati nelle cariche di Presidente, Segretario, Tesoriere e Componente del Consiglio Direttivo sono infatti di fondamentale importanza, poiché esse dovrebbero garantire la qualità e l'eccellenza delle attività scientifiche e formative della Società.

### **Qualità dei Congressi Scientifici e scelta dei relatori e moderatori**

È di rilevante importanza che i Congressi medici garantiscano un'elevata qualità scientifica. L'unico modo per

ottenere questo risultato è quello di selezionare i relatori ed i moderatori sulla base dei loro specifici interessi scientifici e della qualità delle loro pubblicazioni sugli argomenti di pertinenza. Un modo inequivocabilmente sicuro per individuare la qualità del relatore che si sceglie è quello di cercare le sue pubblicazioni scientifiche su PubMed ed il suo Citation Index su ISI e Google Scholar.

In questo modo, si ha la certezza che il relatore riferisca di ricerche in un settore che conosce in modo accurato e approfondito e non solo per aver letto sull'argomento o riferendo di ricerche svolte da altri.

Anche i moderatori hanno un ruolo molto importante per stimolare la discussione e rendere ancora più utile a scopo formativo quella sessione. Selezionare relatori e moderatori sulla base dei rapporti e delle relazioni personali ha negative conseguenze sulla qualità delle sessioni scientifiche e sul risultato finale del Congresso.

Collegato a quanto sopra segnalato, è il problema dell'accreditamento del Congresso e della Educazione Continua in Medicina (ECM). Dopo l'introduzione della ECM nel nostro Paese, si è assistito negli ultimi anni ad un proliferare di Congressi, Conferenze, Seminari, e Meeting di varia natura (a livello nazionale, regionale, provinciale e locale), che non sempre soddisfano i criteri di qualità a cui si faceva cenno.

È quindi molto importante che la selezione dei congressi e dei relatori/moderatori sia accurata e soddisfi **sempre** criteri di qualità e di eccellenza scientifica.

### **Ricerca, formazione e assistenza**

Come accennato, la base per ottenere un'elevata qualità dell'assistenza e della formazione, è investire in ricerca.

Sono fortemente persuaso della importanza che il nostro Paese investa maggiormente in questo settore: basti ricordare, a tal proposito, che l'Italia investe in ricerca solo lo 0,9-1% del Prodotto Interno Lordo (PIL), meno

della metà rispetto alla Germania ed alla Francia e meno di un terzo rispetto al Giappone. Sono, comunque, anche convinto che oltre ad investire maggiori risorse finanziarie nella ricerca, l'Italia, il nostro Paese, ha necessità che si crei una **cultura della ricerca**: cultura della ricerca vuol dire, ad esempio, facilità per i cittadini di contribuire alla ricerca (attraverso la deducibilità dalla denuncia dei redditi) oppure di investire su centri accreditati.

È inoltre estremamente difficile in Italia realizzare la ricerca clinica: ciò non solo per la grave carenza di Centri di Ricerca Clinica ("Clinical Research Center" – CRC), ma anche per la difficoltà di reclutare volontari sani: ricordo come a Boston annunci per il reclutamento di volontari sani, anche in età pediatrica ed adolescenziale, erano visibili sugli autobus o nel "Common" (il parco principale). Purtroppo, in Italia la ricerca è ancora vista con un certo sospetto ("chi fa ricerca non è un bravo medico" mi è capitato di sentire talvolta) e sicuramente non come il principale mezzo per lo sviluppo scientifico e tecnologico (ed economico) per il nostro Paese.

L'eccellenza nella ricerca è uno dei principali fattori per il miglioramento della qualità della formazione e, quindi, della assistenza medica.

Le migliori Facoltà di Medicina delle Università americane (quelle della Ivy League, ad esempio) sono anche quelle dove si fa migliore ricerca e, conseguentemente, migliore assistenza medica.

### **Eticità dei Congressi e rapporti con gli sponsor**

Il problema del conflitto di interesse è stato finanche troppo dibattuto nel nostro Paese. È del tutto evidente che il rapporto con gli sponsor è di fondamentale importanza per la trasparenza e per la corretta informazione. Sarebbe da evitare con attenzione che a prendersi cura dei convegni siano organizzazioni in qualche modo legate al Presidente del Convegno (o ad uno dei suoi collaboratori).

Il budget del convegno dovrebbe essere rivisitato da revisori dei conti al fine di controllare che le risorse finanziarie siano utilizzate in modo proprio. L'ESPE ha una serie di "auditors" (appunto revisori di spese ed introiti) che controllano pedantemente ogni singolo centesimo di euro (o di sterline o di franchi svizzeri).

Nell'ambito dell'eticità dei Congressi è ascrivibile anche l'assunto che non è necessario che vi sia una proliferazione indiscriminata degli eventi; sono sicuro che con una più oculata gestione si potrebbero ottimizzare le risorse ed organizzare eventi formativi e di aggiornamento realmente utili alla formazione continua degli operatori sanitari e continuamente sottoposti a controlli di qualità.

### **I Congressi ed i giovani medici**

Una delle chiavi per assicurare un futuro di elevata qualità alla Medicina (ed alla Pediatria) Italiana è che i giovani (specializzandi, medici interni, dottorandi, volontari, etc.) prendano parte ai processi formativi accreditati.

Infatti, spesso i giovani non hanno possibilità di partecipare ai Congressi, perché sono costosi e spesso è difficile garantirsi il supporto finanziario. Questo vale, soprattutto, per i congressi internazionali, che, spesso, sono anche quelli di migliore qualità e con una ricaduta formativa molto rilevante. Una possibile soluzione potrebbe essere che ai Congressi Internazionali possa partecipare solo chi ha un ruolo attivo, ad esempio solo chi presenta dati personali sottoforma di comunicazione o di poster. Ciò sarebbe di grande stimolo per i giovani che vogliono dedicarsi alla ricerca clinica o di base, perché consentirebbe di presentare i propri risultati in un consesso internazionale, di certo molto stimolante. Tale soluzione avrebbe anche il vantaggio di rendere maggiormente visibile la Medicina (Pediatria) italiana a livello internazionale; credo, infatti, che l'internazionalizzazione della Pediatria Italiana sia indispensabile e di grande utilità per i nostri giovani. In tal senso, sarebbe estremamente importante (direi essenziale) che un periodo di formazione all'estero divenga prerequisito fondamentale (quasi una "*conditio sine qua non*") per i giovani che vogliono avviarsi ad una carriera accademica o ospedaliera di eccellenza.

Ritengo, invece, che sia assolutamente da evitare che i Congressi costituiscano una occasione per fare anche del turismo: non dubito che queste occasioni siano state sporadiche nel passato recente, ma credo non sia superfluo reiterare che l'immagine della Pediatria e dei Pediatri Italiani abbia solo da perdere da Congressi tenuti in località turistiche in periodi particolari (ad esempio Congressi di una settimana in località innevate, o Meeting in riva al mare, etc.).

Infine, vorrei sottolineare il ruolo molto rilevante che le Società Scientifiche possano avere nella formazione degli Specializzandi. I circa 250 Specializzandi in Pediatria che ogni anno accedono nelle Scuole di Specializzazione in Pediatria del nostro Paese costituiscono un enorme patrimonio per il futuro. Su questi giovani medici le Società Scientifiche Pediatriche dovrebbero investire al fine di migliorare ulteriormente, in futuro, l'assistenza dei bambini in Italia. Ovviamente, queste brevi riflessioni costituiscono spunto per aprire eventualmente un "**forum**" su questo rilevante aspetto della formazione e delle attività congressuali, di grande rilevanza per la Medicina e la Pediatria del nostro Paese. Chi, come me, tiene molto al futuro della Pediatria Italiana non può esimersi dall'impegnarsi strenuamente per fare in modo che il nostro Paese abbia un ruolo non marginale nell'attività scientifica, formativa ed assistenziale.

# La terapia steroidea nella patologia respiratoria acuta: aspetti generali ed applicazioni cliniche

**Diletta de Benedictis\* - Patrizia Salvatori - Antonio Niccoli - Fernando Maria de Benedictis**

*Dipartimento di Pediatria - Presidio materno-infantile di alta specializzazione "G. Salesi" Azienda "Ospedali Riuniti" - Ancona*

*\*Clinica Pediatrica - Università di Perugia*

debenedictis@ao-salesi.marche.it

## Aspetti generali

I corticosteroidi (CS) sono stati utilizzati per il trattamento delle malattie respiratorie fin dal 1950, quando si rese disponibile il primo derivato di sintesi analogo dell'ormone corticosurrenalico (1). A distanza di oltre mezzo secolo dall'introduzione dei CS nella farmacologia il loro meccanismo di azione non è ancora perfettamente conosciuto. Nonostante esistano controversie sulla reale efficacia in alcune malattie respiratorie, tali farmaci rappresentano uno strumento di indubbia utilità a disposizione dei pediatri.

## Meccanismo d'azione

Gli effetti biologici dei CS sono mediati da un recettore intracellulare appartenente alla sottofamiglia dei recettori nucleari (2), trascritto da un gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5 (3). Il gene consta di nove esoni e di tre promotori la cui funzione è ancora sconosciuta, ma si suppone che possano avere un ruolo nell'espressione e regolazione tessuto-specifica (4). I CS attraversano la membrana cellulare e si legano al recettore citoplasmatico formando un complesso dimerico che migra rapidamente nel nucleo ed interagisce con specifiche sequenze del DNA influenzandone l'espressione genica (5). Sebbene tutti i CS attivi siano capaci di legarsi con i recettori intracellulari, l'affinità del legame è fortemente correlata con la potenza intrinseca del farmaco (6).

I CS esercitano la loro azione antinfiammatoria attraverso meccanismi molteplici. Sopprimono l'attivazione dei geni proinfiammatori attraverso l'inibizione dell'istone-acetiltransferasi ed il reclutamento dell'istone-deacetilasi-2 che si lega al complesso di trascrizione attivato. Inoltre, il recettore attivato si

lega ai siti promotori di alcuni geni promuovendo la trascrizione di proteine antinfiammatorie, come la mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 che è in grado di inibire il segnale della cascata infiammatoria (7). I CS possono in tal modo incrementare o sopprimere la trascrizione di geni codificanti per le proteine antinfiammatorie, la lipocortina-1, le interleuchine e i recettori per le interleuchine.

La tradizionale teoria "genica" dell'azione dei CS che interagiscono direttamente con il DNA o che coinvolgono altri fattori di trascrizione non spiega la rapidità di alcuni effetti farmacologici indotti da questi composti (8, 9). Sono state pertanto ipotizzate azioni non geniche mediate da un distinto recettore di membrana, la cui attività risulterebbe correlata a segnali intracellulari attraverso la mediazione della proteina G e l'attivazione di numerose chinasi (10, 11). Tale meccanismo di azione potrebbe giustificare gli effetti indotti dai corticosteroidi inalati (CSI) sul flusso ematico bronchiale (12).

I CS infatti sono in grado di agire sul microcircolo sanguigno attraverso meccanismi differenti: il primo è la modifica della trascrizione dei geni proinfiammatori che richiede ore per manifestare gli effetti; l'altro è un'azione rapida di incremento del tono vasomotore, probabilmente non gene-mediata, in grado di inibire l'aumentata perfusione tessutale tipica dell'infiammazione (13).

I CS possono manifestare un effetto inibitorio diretto su molte cellule [neutrofili (14), macrofagi (15), T-linfociti (16), eosinofili (17, 18), basofili (19) e cellule epiteliali (20)] coinvolte nel processo infiammatorio delle vie aeree e ciò giustifica il ruolo svolto da questi farmaci in molte malattie respiratorie. I CS sono anche in grado di ridurre la secrezione mucosa bronchiale (21). I CS infine aumentano l'espressione cellulare dei recettori beta-adrenergici attraverso

l'attivazione del gene che li codifica (22) ed incrementano l'affinità per i simpaticomimetici prevenendone il disaccoppiamento dal recettore (23). Un recente studio sull'infiammazione bronchiale indotta da virus ha evidenziato che l'associazione fluticasone-salmeterolo esercita un effetto inibitorio sinergico su alcuni mediatori (soprattutto CXCL10 e CCL5, citochine con attività chemotattica per linfociti T) implicati nei processi flogistici delle vie aeree (24), confermando la capacità dei beta2-agonisti a lunga durata di azione di potenziare l'effetto antinfiammatorio dei CSI. A loro volta i beta2-agonisti possono esercitare un effetto "attivante" sui recettori dei glucocorticoidi, rendendoli più affini al legame con lo steroide e facilitando il passaggio del complesso recettore-glucocorticoide dal citoplasma al nucleo (25).

L'azione dei CS sulla risposta delle vie aeree a stimoli infiammatori è condizionata dalla modalità di somministrazione e dalla durata del trattamento. La singola somministrazione di una dose di CS per via orale (26) o inalatoria (27) previene la risposta tardiva ad allergeni inalanti e la conseguente iperreattività bronchiale, senza avere però effetti sulla risposta precoce. Trattamenti prolungati sono invece efficaci nel ridurre anche la risposta precoce allo stimolo allergenico, in modo sia dose (28) che tempo (29) dipendente.

L'effetto inibitorio dei CSI sulla reattività bronchiale è stato dimostrato nei confronti di stimoli diretti (istamina o metacolina) e indiretti (sforzo, aria fredda, iperventilazione isocapnica) (30, 31). Quello indotto dai corticosteroidi per via sistemica (CSS) è invece trascurabile (32, 33) o evidente solo a dosi elevate (34, 35).

#### *Effetti collaterali*

Gli effetti collaterali della somministrazione di CSS sono ben conosciuti e riguardano soprattutto l'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, l'osteoporosi e, evento particolarmente importante in età pediatrica, l'arresto della crescita staturale. Tali effetti si manifestano di solito in seguito a somministrazioni prolungate, ma un'adeguata attenzione dovrà essere rivolta anche alle somministrazioni ripetute nel tempo, come può avvenire nel caso di episodi asmatici ricorrenti.

Mentre sono sufficienti solo due settimane di terapia sistemica per ridurre la risposta surrenalica allo stress, il completo recupero della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dopo trattamenti prolungati può richiedere anche diversi mesi (36). I rischi connessi al prolungato o frequente utilizzo

dei CSS possono essere minimizzati utilizzando agenti a più breve durata d'azione (e.g. prednisone, metilprednisolone) e/o con la somministrazione a giorni alterni. Anche tale modello comportamentale non è tuttavia esente da rischi in caso di dosaggi elevati (37). Trattamenti brevi con CS orali possono indurre una lieve soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ma in genere si assiste rapidamente al recupero completo della funzionalità surrenalica (38). Terapie ripetute, anche brevi, possono in ogni caso rappresentare un rischio potenziale di soppressione surrenalica (39).

Gli effetti sistemici dei CS possono essere ridotti utilizzando i CSI. In tal caso gli effetti collaterali dipenderanno da diversi fattori, quali la dose, il metodo di somministrazione e la sensibilità individuale al farmaco (40). La problematica relativa ai rischi e benefici dell'uso degli ICS in età pediatrica è stata ampiamente affrontata in letteratura ed esula dagli scopi di questo articolo. Il lettore è pertanto indirizzato a tali fonti bibliografiche (41).

#### *Metodi di somministrazione*

Per molto tempo gli steroidi sono stati utilizzati nel trattamento delle malattie respiratorie esclusivamente per via sistemica (orale, endovenosa o intramuscolare). Lo sviluppo di formulazioni per via inalatoria ha costituito un traguardo terapeutico importantissimo (42). La terapia inalatoria è infatti considerata la modalità di elezione nelle malattie respiratorie, in particolare nell'asma. Il rationale per l'utilizzo di questa via di somministrazione consiste nel fatto che il farmaco viene indirizzato direttamente nelle vie aeree, consentendo pertanto un'azione più rapida, dosi inferiori ed effetti collaterali minori rispetto alla terapia sistemica.

Esistono tre metodi per l'erogazione dei farmaci per via inalatoria. Al fine di somministrare dosi adeguate e minimizzare gli effetti avversi, la scelta dovrà essere individualizzata in base all'età, alle caratteristiche tecniche dell'apparecchio prescelto, alla accettabilità e alla collaborazione del paziente (43).

#### **a) Inalatori di spray predosato**

*(Metered Dose Inhalers - MDI)*

Gli MDI rappresentano il più diffuso sistema di erogazione dei farmaci per via inalatoria. Rispetto agli altri metodi si caratterizzano per un buon equilibrio tra costo, tecnica di esecuzione e beneficio terapeutico. Presentano indubbi vantaggi, quali quelli di essere portatili, multidose, poco costosi, e sono ideali per bambini di età superiore ai 6-7 anni. Tuttavia, anche se utilizzati con una tecnica corretta,

solo il 10-15% del farmaco erogato raggiunge le vie aeree inferiori (frazione respirabile), mentre l'80% si deposita nell'orofaringe e il restante 10% è trattenuto nell'erogatore. Inoltre, la deposizione intrapolmonare del farmaco è condizionata dal flusso inspiratorio del soggetto, in quanto i bassi flussi (< 30 l/min) favoriscono una migliore deposizione delle particelle nelle vie aeree periferiche (44).

L'uso non corretto di questi dispositivi è una delle principali cause di fallimento della terapia inalatoria. Tra gli errori tecnici più frequenti vanno considerati: dimenticare di scuotere la bomboletta, dimenticare di espirare prima di erogare lo spruzzo, non coordinare l'attivazione manuale e l'inalazione, inalare troppo rapidamente, interrompere l'inalazione subito dopo l'erogazione, non trattenere sufficientemente il respiro (45).

Per superare alcuni di questi problemi, sono stati introdotti appositi *distanziatori* da adattare all'erogatore. Essi rendono attuabile l'erogazione anche nel bambino in età prescolare, consentono una migliore deposizione polmonare del farmaco e riducono la deposizione orofaringea. Le caratteristiche dei vari distanziatori sono state oggetto di specifiche trattazioni in letteratura (42, 46).

Recentemente sono stati commercializzati erogatori di spray predosato i quali sono attivati dall'atto del respiro (*Breath actuated MDI*). Tali apparecchi aboliscono la coordinazione mano-respiro, ma non impediscono la deposizione del farmaco sull'orofaringe e i conseguenti potenziali effetti collaterali. Raramente i bambini in età prescolare sono in grado di utilizzare questi inalatori in maniera efficiente (47).

### **b) Inalatori di polvere secca**

(*Dry Powder Inhalers - DPI*)

Questi erogatori sono stati ideati con lo scopo di superare il problema della coordinazione mano-respiro, tipica degli MDI. La struttura dei DPI consente la produzione di un aerosol di particelle respirabili nel momento in cui il paziente compie una manovra di inspirazione forzata. L'aerosol della polvere infatti è un processo che richiede energia, fornita dal flusso inspiratorio prodotto durante l'inalazione del farmaco (48). Per tale motivo, i DPI sono indicati in bambini di età superiore a 5 anni, in quanto capaci di generare flussi inspiratori sufficientemente grandi.

I farmaci in polvere destinati a questi apparecchi sono sottoposti a manipolazione industriale e in certi casi sono associati a un eccipiente (*carrier*) che rende il materiale meno coesivo. Le forze di coesione fra particelle di principio attivo e *carrier* sono

implicate nella dispersione del farmaco nell'aria inspirata (49). Anche la struttura dell'erogatore condiziona l'efficienza della manovra: infatti canali interni lunghi e tortuosi possono generare turbolenza, con conseguente buona micronizzazione delle particelle ma deposizione di farmaco nella camera di inalazione o in orofaringe per aumento della resistenza al flusso. Il disegno tecnico dell'apparecchio, le caratteristiche della polvere e la qualità dell'atto inspiratorio rappresentano importanti variabili da cui dipende l'entità dell'erogazione di particelle respirabili.

### **c) Nebulizzatori**

Nel corso degli anni sono stati introdotti notevoli accorgimenti tecnici nella costruzione dei nebulizzatori e molteplici apparecchi sono ora disponibili. Tradizionalmente i nebulizzatori possono essere distinti in apparecchi ad aria compressa e ultrasuonici. I primi sono in grado di nebulizzare in maniera appropriata tutti i liquidi, mentre i secondi permettono una buona erogazione delle soluzioni ma non delle sospensioni. Le caratteristiche dei differenti sistemi di nebulizzazione sono state affrontate in specifiche pubblicazioni (42).

I nebulizzatori richiedono una scarsa collaborazione da parte del bambino e rappresentano pertanto un metodo di somministrazione da considerare nella prima infanzia. Essi sono però costosi, ingombranti, poco efficaci nell'erogazione del farmaco e pertanto scarsamente adatti a terapie prolungate (50). Possono tuttavia costituire una modalità molto utile per somministrare broncodilatatori in caso di attacco asmatico acuto (47). I bambini dovrebbero inalare l'aerosol attraverso un boccaglio o una maschera ben aderente al volto, allo scopo di evitare la dispersione del farmaco ed i possibili effetti collaterali legati al contatto con cute ed occhi (51).

### **Scelta dell'erogatore**

La scelta di un apparecchio per la terapia inalatoria dipende essenzialmente dall'età del paziente, dal farmaco da somministrare e dalla specifica indicazione terapeutica. Bisognerà inoltre tenere in considerazione il beneficio clinico, i potenziali effetti avversi, la facilità di uso, la convenienza ed il costo. Prescrivere un inalatore è solo uno dei primi passi del processo educativo che tutti i bambini asmatici dovrebbero ricevere. L'istruzione dei genitori e del bambino su come utilizzare correttamente gli apparecchi è infatti essenziale per ottenere i risultati attesi.

Tabella 1

Età	Dispositivo da preferire	Dispositivo alternativo
< 4 anni	MDI* con camera di espansione e maschera facciale	Nebulizzatore con maschera
4-6 anni	MDI* con camera di espansione con boccaglio o maschera facciale	Nebulizzatore con maschera
> 6 anni	MDI* con camera di espansione con boccaglio o erogatore di polvere	Nebulizzatore con boccaglio

La tabella 1 indica le modalità suggerite per la terapia inalatoria nelle varie età. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere istruzioni adeguate sulle modalità di utilizzazione, pulizia e manutenzione degli inalatori nei centri specializzati ed essere costantemente supervisionati dal proprio medico (42).

### Applicazioni cliniche

La potente attività antinfiammatoria posseduta dai corticosteroidi giustifica l'ampio uso di tali farmaci nelle malattie respiratorie. In questo articolo saranno trattate le più importanti condizioni cliniche acute dell'età pediatrica in cui i corticosteroidi possono trovare la loro applicazione.

#### Croup

Il croup (laringotracheite, laringite ipoglottica) è la più comune forma di ostruzione acquisita delle vie aeree superiori in bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni (52). Spesso è conseguente a un'infezione virale e l'agente più comunemente identificato è il virus parainfluenzale tipo 1. La sequenza di eventi clinici, causata da edema progressivo delle vie aeree superiori, si caratterizza per la comparsa di tosse abbaiante, voce rauca, stridore inspiratorio di varia entità, retrazioni intercostali ed alitamento delle pinne nasali. Tale sintomatologia può presentare un peggioramento in seguito all'agitazione ed al pianto. Il possibile coinvolgimento infiammatorio delle vie aeree inferiori giustifica la presenza di wheezing talora associato. Nella diagnosi differenziale vanno considerati in particolare modo l'epiglottite, la tracheobronchite batterica, l'inalazione di corpo estraneo e l'ascenso retrofaringeo (53). Sebbene il croup sia tradizionalmente suddiviso in croup virale e croup spasmodico, nessuno studio ha fornito finora un criterio attendibile per la distinzione delle due entità. È comunemente

accettato che il primo è preceduto da segni di infezione respiratoria ed è caratterizzato da un'evoluzione graduale, mentre il secondo ha solitamente un esordio improvviso in assenza di sintomi prodromici. Tuttavia è probabile che queste condizioni rappresentino i due estremi di un'unica entità clinica. Il croup generalmente è una condizione autolimitante, con una buona prognosi. Prima dell'uso estensivo degli steroidi sistemici, 1 paziente su 5 veniva ricoverato in ospedale e il 2-3% di questi necessitava l'intubazione (54). Allo scopo di classificare la gravità dell'ostruzione aerea sono stati ideati idonei sistemi a punteggio basati sulla valutazione di segni e sintomi.

Il punteggio ideato da Westley, che può fornire un risultato finale compreso tra 0 e 17, è quello generalmente più utilizzato (Tabella 2).

Per molti anni l'utilizzo dei corticosteroidi sistemici (CSS) nel croup è rimasto controverso, soprattutto a causa di problemi metodologici nei vari studi clinici (55). La dose, la durata e la modalità di somministrazione degli steroidi erano infatti variabili ed i parametri di valutazione erano spesso non uniformi (56). Alla fine degli anni '80 una metanalisi comprendente nove studi metodologicamente soddisfacenti sottolineava che i CSS erano in grado di ridurre la gravità della malattia, l'uso di epinefrina, la necessità di ospedalizzazione, il ricorso all'intubazione e i tempi di degenza, ma non venivano fornite indicazioni precise su dosaggio e tempi di somministrazione ottimali dei farmaci (57).

Nello stesso periodo veniva dimostrata per la prima volta l'efficacia di una dose singola di steroide (desametasone 0.6 mg/kg per i.m.) in pazienti ospedalizzati per croup lieve-moderato (58). A distanza di 24 ore i pazienti trattati con il farmaco presentavano un miglioramento clinico (85% vs 33%) e una minore necessità di epinefrina (19% vs 62%) rispetto al gruppo placebo. Risultati sovrapponibili sono stati successivamente ottenuti in pazienti trattati in Pronto Soccorso con desametasone (0.6 mg/kg per i.m.) ed inviati a domicilio.

## Tabella 2

### Westley Group Score

<b>Stridore</b> assente 0 udibile a riposo con lo stetoscopio 1 udibile a riposo senza stetoscopio 2	<b>Cianosi</b> assente 0 in agitazione 4 a riposo 5
<b>Retrazioni</b> assenti 0 lievi 1 moderate 2 gravi 3	<b>Livello di coscienza</b> normale 0 alterato 5
<b>Penetrazione aria</b> normale 0 ridotta 1 molto ridotta 2	<b>Croup lieve <math>\leq 3</math></b>  <b>Croup medio 4-7</b>  <b>Croup grave <math>\geq 8</math></b>

A un follow-up telefonico dopo 24 h, il miglioramento clinico era infatti più frequente nel gruppo attivo (84%) che nel placebo (42%) e solo il 5% dei pazienti del primo gruppo aveva fatto ricorso all'attenzione medica rispetto al 21% del secondo. Gli studi citati aprivano una crepa profonda nel compassato distacco del mondo accademico tradizionalmente scettico sull'efficacia degli steroidi nel croup e rafforzavano invece le convinzioni maturate "sul campo" dalla medicina di base (60).

Dopo le prime dimostrazioni di efficacia dei CSS, diversi studi hanno tentato di individuare il dosaggio, la molecola e la modalità di somministrazione ottimali di questi farmaci. In pazienti ospedalizzati con croup lieve-moderato, dosi singole di desametasone orale (0.6 mg/kg vs 0.3 mg/kg vs 0.15 mg/kg) hanno mostrato una sostanziale parità di efficacia sui vari parametri (punteggio clinico, ricorso all'epinefrina, durata di ospedalizzazione, necessità di ricovero in Unità di Terapia Intensiva) (61).

Una singola somministrazione orale di desametasone [0.15 mg/kg (62) oppure 0,6 mg/kg (63)] ha comportato benefici clinici, sociali (minore stress nel bambino e nei genitori) ed economici (minore ricorso alle cure mediche) anche nelle forme lievi di malattia.

Il confronto tra molecole diverse (desametasone 0,15 mg/kg e 0,6 mg/kg vs prednisolone 1 mg/kg, in dose singola) non ha evidenziato significative differenze di efficacia (64), ma in uno studio il desametasone è risultato superiore al prednisolone nel ridurre il ricorso all'attenzione medica (65). Non sono state inoltre riscontrate differenze nel confronto tra diverse modalità di somministrazione [desametasone 0,6 mg/kg i.m. vs os (66, 67), desametasone 0,6 mg/kg i.m. vs betametasone 0,4 mg/kg os (68)].

Lo sviluppo di formulazioni di corticosteroidi per via inalatoria (CSI) ha reso particolarmente attraente la possibilità di trattare il croup con questi composti. Studi controllati hanno evidenziato che la budesonide per nebulizzazione (2 mg in dose unica) induce significativi vantaggi rispetto al placebo nel migliorare il punteggio clinico già nelle prime ore, nel favorire la dimissione precoce dal Pronto Soccorso e nel ridurre i ricoveri (69, 70). La rapidità di azione della budesonide nel croup è stata attribuita all'effetto vasocostrittore (alfa-adrenergico) svolto dai CSI direttamente sulla mucosa dell'area subglottica (71). Al riguardo, uno studio multicentrico in pazienti con croup moderato-grave ha evidenziato che non vi sono sostanziali differenze tra l'inalazione di budesonide (2 mg) e quella di adrenalina (4 mg) in termini di efficacia e di sicurezza (72). Nel corso degli anni l'effetto degli steroidi nel croup è stato oggetto di diverse revisioni sistematiche. La più recente ha identificato 31 studi metodologicamente corretti, comprendenti oltre tremila pazienti (73). Il trattamento con steroidi, indipendentemente dalla modalità di somministrazione, è associato a un evidente miglioramento del punteggio clinico, minore ricorso a visite di emergenza, minori tempi di soggiorno in ospedale, minore uso di epinefrina, ridotta durata di intubazione. Recenti revisioni critiche supportano l'uso di routine dei corticosteroidi in tutti i bambini con croup (74, 75).

Diversi studi hanno confrontato l'efficacia della via inalatoria con quella sistemica. Il desametasone [0,6 mg/kg per os (76) o i.m. (77)] e la budesonide [2 mg (25) o 4 mg (26) per nebulizzazione] sono risultati entrambi superiori al placebo per attività clinica, tempi di ospedalizzazione e ricorso all'epinefrina, senza sostanziali differenze di efficacia tra

loro. La somministrazione orale di desametasone (0,6 mg/kg) è risultata invece più efficace della nebulizzazione dello stesso farmaco (160 mcg) nel limitare il ricorso all'attenzione medica e nel favorire la risoluzione dei sintomi (78). Pur non esistendo una evidente superiorità dei CSS rispetto ai CSI, molti autori suggeriscono l'utilizzazione della forma orale, in quanto più economica, più semplice da somministrare e generalmente ben tollerata (79). La possibilità di una maggiore efficacia terapeutica con la somministrazione combinata delle due formulazioni di steroidi è stata esplorata in specifici studi. Il confronto tra desametasone [0,6 mg/kg (80) oppure 0,15 mg/kg (81) per os], budesonide (2 mg per nebulizzazione) e i due farmaci associati non ha evidenziato differenze nei vari parametri esaminati (score clinico, uso di trattamenti aggiuntivi, tempo di permanenza in pronto soccorso, ospedalizzazione), sottolineando l'assenza di vantaggi nell'aggiungere i CSI ai CSS.

#### *Indirizzi di comportamento*

Gli studi clinici effettuati negli ultimi 20 anni hanno permesso di ottenere molteplici informazioni scientifiche sul ruolo degli steroidi nel croup ed hanno evidenziato in maniera inequivocabile che questi farmaci modificano l'evoluzione della malattia. Le informazioni provenienti dalla letteratura scientifica possono essere ragionevolmente tradotte nei seguenti comportamenti pratici:

- ogni bambino con croup va trattato con steroide;
- una dose singola, per via sistemica o inalata, è efficace;
- anche se non esistono sostanziali differenze di efficacia tra CSS e CSI, la via sistemica è preferibile per facilità di somministrazione e costo contenuto;
- il desametasone orale è il farmaco di riferimento, per lo meno per le forme più gravi; per i bambini che non tollerano la somministrazione orale, la budesonide per nebulizzazione o il desametasone per via intramuscolare rappresentano ragionevoli alternative;
- il dosaggio consigliato è di 0,15 mg/kg per il desametasone e 2 mg per la budesonide;
- l'associazione di CSS e CSI non è raccomandata.

#### *Bronchiolite*

Con il termine bronchiolite si intende un'infezione respiratoria acuta delle vie aeree distali, caratterizzata da edema, necrosi delle cellule epiteliali,

aumentata produzione di muco e broncospasmo, che interessa prevalentemente bambini di età inferiore a 2 anni. I segni e sintomi clinici, solitamente preceduti da rinite e febbre, sono la tosse, la tachipnea, l'uso della muscolatura accessoria, il reperto ascoltorio di sibili e rantoli crepitanti. L'agente patogeno tipicamente in causa è il virus respiratorio sinciziale; meno comuni sono i virus parainfluenzali, adenovirus, rhinovirus, metapneumovirus (82). Il trattamento ottimale della bronchiolite costituisce tuttora oggetto di dibattito. Nonostante il ruolo preminente dell'infiammazione nella patogenesi della malattia (83), l'efficacia terapeutica degli steroidi rimane controversa. I primi studi al riguardo avevano fornito risultati contrastanti e poco attendibili in quanto penalizzati da numerosi "bias" metodologici (84, 85, 86).

Dopo anni di sorprendente silenzio, l'argomento è stato nuovamente rivisitato in studi clinici metodologicamente più accurati. Tali studi hanno dimostrato che la somministrazione di CCS (desametasone da 0,3 mg/kg/die a 1 mg/kg/die per os o i.m. limitatamente alla fase acuta) non è in grado di modificare favorevolmente né il decorso clinico né la funzionalità polmonare (87, 88, 89, 90).

Un solo studio ha evidenziato che il prednisolone (1 mg/kg/die per os per 7 giorni) accelera il recupero clinico, senza comunque modificare i tempi di permanenza in ospedale (91). Il follow-up a 5 anni dei pazienti inseriti in questo studio non ha comunque mostrato differenze tra farmaco attivo e placebo nella ricorrenza del wheezing (92). Uno studio successivo con simile impostazione metodologica (prednisone orale 2 mg/kg/die per 3 giorni) non ha evidenziato efficacia né in fase acuta né nella prevenzione di sintomi respiratori durante i due anni successivi (93).

Un recente studio in bambini con bronchiolite moderata-grave osservati in Pronto Soccorso ha riscontrato un miglioramento dello score clinico e una ridotta percentuale di ricovero con la somministrazione di desametasone (1 mg/kg in dose singola per os) rispetto al gruppo placebo (94).

A distanza di 7 giorni dalla somministrazione non esistevano comunque differenze significative nello score clinico tra il gruppo placebo e quello attivo. Un editoriale sull'argomento avanza qualche perplessità sui risultati dello studio, in quanto il miglioramento clinico potrebbe essere legato all'effetto antipiretico del farmaco più che a quello antiedemigeno, e suggerisce cautela sui possibili effetti collaterali indotti da dosaggi elevati di CSS (95).

Le recenti linee guida dell'American Academy of Pediatrics concludono che non vi è evidenza suffi-

ciente per supportare l'uso dei CSS nella bronchiolite (96). Tale affermazione è confermata da una Cochrane review da cui emerge l'assenza di beneficio con l'uso degli steroidi sui tempi di ospedalizzazione, lo score clinico, la saturazione di ossigeno, il numero di visite successive e i ricoveri (97).

Negli ultimi anni diversi studi hanno valutato l'efficacia dei CSI sia nella fase acuta della bronchiolite sia nel ridurre la ricorrenza del wheezing successivo. La budesonide (1 mg per 2 volte al giorno tramite nebulizzazione) iniziata al momento del ricovero e proseguita per alcune settimane non ha modificato i parametri clinici nella fase iniziale né prevenuto la successiva ricorrenza del wheezing (98, 99). Lo stesso farmaco somministrato tramite aerosol pressurizzato e camera di espansione (200 mcg per 2 volte al dì) per 8 settimane dal momento della dimissione non ha mostrato differenze rispetto al placebo nel prevenire episodi di tosse e wheezing (100). Tali risultati contrastano con quelli di altri studi in cui la somministrazione di CSI era in grado di ridurre la ricorrenza successiva del wheezing (101, 102, 103). Differenze nel disegno sperimentale e la probabile inclusione di pazienti asmatici in alcuni studi potrebbero giustificare i diversi risultati. Una recente revisione sistematica dell'argomento sottolinea la mancata efficacia dei CSI somministrati durante la fase acuta della bronchiolite nel prevenire il wheezing successivo (104).

#### Indirizzi di comportamento

Il comportamento terapeutico da adottare nei bambini con bronchiolite rimane ancora oggi fonte di discussione ed esiste una grande variabilità nell'uso di risorse tra nazione e nazione e anche all'interno dello stesso paese (105). In realtà, dopo anni di studi, a parte l'ossigenoterapia nessun altro trattamento si è dimostrato sicuramente efficace nella bronchiolite. Per quanto più specificamente attiene agli steroidi, non esistono al momento dati convincenti sulla loro efficacia. L'effetto favorevole esercitato dai CSS nei soggetti atopici con segni clinici di bronchiolite e wheezing può comunque giustificare il loro utilizzo nei casi di diagnosi dubbia ed in quelli che non mostrano un miglioramento clinico con le usuali misure terapeutiche (106).

#### Asma acuto

L'asma acuto è la più comune emergenza medica in età pediatrica. Saper riconoscere in tempo utile l'esordio di un episodio asmatico acuto e adottare di conseguenza corrette strategie di comporta-

mento è fondamentale per ridurre il ricorso alle strutture ospedaliere e la mortalità. La tempestività del trattamento è determinante, in quanto il tempo che intercorre dall'esordio dell'episodio fino al momento in cui si interviene incide in modo considerevole sulla risposta clinica e sui tempi di risoluzione (107). L'uso degli CSS nel trattamento dell'asma acuto è stato per lungo tempo motivo di controversia (108, 109). Una recente metanalisi su studi condotti in dipartimenti di emergenza conclude che questi farmaci inducono un miglioramento clinico e della funzionalità respiratoria, riducono i ricoveri, accorciano i tempi di ospedalizzazione e limitano le recidive (110). I benefici sono più evidenti nelle forme gravi e nei pazienti che non hanno ricevuto steroidi sistemici prima dell'arrivo in ospedale (59). I numerosi studi condotti con i CSS nell'asma acuto in ospedale permettono di trarre alcune importanti considerazioni pratiche:

- gli steroidi sono efficaci nella risoluzione dell'episodio acuto, ma manifestano il loro effetto dopo alcune ore; pertanto, qualora se ne ritenga necessaria la somministrazione, vanno introdotti precocemente (111);
- non esistono sostanziali differenze di risposta in base alla via di somministrazione (112, 113); la via orale potrebbe essere preferibile in età pediatrica, quella endovenosa nei pazienti gravi o con tendenza al vomito (114);
- non vi sono evidenze scientifiche che dimostrano la superiorità di un composto rispetto ad un altro per dosaggi equiparabili (115);
- in rapporto alla maggior potenza antinfiammatoria, alla minore attività mineralcorticoide e alla migliore penetrazione nel polmone rispetto ad altri preparati, il metilprednisolone dovrebbe essere preferito (116);
- dosaggi particolarmente elevati non esercitano un effetto maggiore rispetto a posologie più basse (117); la dose di prednisone/prednisolone tradizionalmente utilizzata è di 2 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni giornaliere (118, 119), ma un'efficacia equivalente e con minori effetti collaterali è stata evidenziata con dosi di 0.5 mg/kg/die (120) e 1 mg/kg/die (121);
- la durata ottimale della terapia è incerta. Identica efficacia clinica è stata ottenuta in asmatici adulti trattati con steroidi orali per 10 o 5 giorni, purché siano consensualmente somministrati steroidi per via inalatoria (122). La terapia orale con desametasone (0,6 mg/kg/die) per due giorni ha comportato benefici identici ed una migliore accettazione rispetto al prednisolone (2 mg/kg/die) per cinque giorni nel

trattamento di un'esacerbazione asmatica in ospedale (123). La potenziale maggiore soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene a causa della lunga emivita del desametasone va tuttavia attentamente considerata, soprattutto in caso di cicli ripetuti (124);

- per trattamenti di durata inferiore a 10 giorni, i CSS possono essere sospesi bruscamente senza causare problemi (125) e senza aumentare il rischio di recidive se vengono consensualmente prescritti CSI (126).

Negli ultimi anni diversi studi hanno valutato l'attività dei CSI nel trattamento di episodi asmatici acuti. La nebulizzazione di budesonide (1 mg per 2 volte al dì, seguita da una progressiva riduzione della dose in una settimana) ha indotto un più rapido miglioramento clinico rispetto a dosi inferiori (200 mcg per 2 volte al dì) in bambini con wheezing acuto ricorrente (127). Inoltre, la budesonide (250 mcg per 4 volte al dì) nebulizzata in ospedale in aggiunta al trattamento standard in bambini asmatici della prima infanzia è risultata superiore all'ipratropium bromuro nel migliorare i sintomi respiratori e nel ridurre la durata del ricovero (128). Non è ancora ben chiaro se l'attività dei CSI nell'asma acuto sia legata all'azione antinfiammatoria o all'effetto vasocostrittore sul microcircolo (129, 130).

Alcuni studi hanno confrontato i CSI con i CSS nel trattamento di episodi asmatici acuti in ospedale. La budesonide per nebulizzazione [500 mcg ogni 4 ore in bambini della prima infanzia (131) o 800 mcg per 3 dosi in bambini più grandi (132)] ha evidenziato una risposta clinica più immediata e minori effetti collaterali rispetto al prednisone per os. La budesonide (1600 mcg tramite Turbohaler) ha mostrato un'azione più precoce rispetto al prednisolone per os (2 mg/kg) anche nel confronto tra dosi singole (133).

Una sostanziale equivalenza di efficacia nel controllo di episodi asmatici lievi-moderati è stata riscontrata nel confronto tra prednisolone orale e fluticasone (1 mg per 2 volte al dì tramite spray con distanziatore, per 7 giorni) (134). In bambini con asma acuto grave la somministrazione orale di prednisone (2 mg/kg, unica dose) è risultata comunque superiore al fluticasone (2 mg tramite spray pre-dosato con distanziatore, unica dose) nel migliorare i parametri di funzionalità respiratoria e nel ridurre i ricoveri (135).

Una recente meta-analisi di 7 studi (4 in adulti, 3 in bambini) riguardante pazienti con asma acuto trattati in dipartimenti di emergenza ha evidenziato che

i CSI riducono il rischio di ricovero, ma hanno un effetto modesto sulla funzionalità polmonare (136). Non esiste tuttavia una sufficiente evidenza scientifica che i CSI siano efficaci quanto i CSS nel trattamento dell'asma acuto (137).

Diverse esperienze cliniche sono state effettuate somministrando gli steroidi alla comparsa dei primi sintomi di un attacco asmatico e proseguendoli per alcuni giorni. La somministrazione a domicilio (138) o in strutture ambulatoriali (139) di steroidi orali nella fase iniziale di un attacco asmatico ha accorciato i tempi di risoluzione dell'episodio e ridotto la necessità di ulteriori terapie.

Un recente studio ha tuttavia dimostrato che la precoce somministrazione di prednisolone orale (20 mg/die per 5 giorni) da parte dei genitori in caso di wheezing virale non migliora lo score clinico, non riduce il ricorso al salbutamolo e non modifica il tasso di ospedalizzazione (140). La somministrazione di una dose singola di prednisone a domicilio ha fornito risultati contrastanti riguardo alla possibilità di controllare l'evoluzione di un episodio asmatico (141, 142). Una revisione analitica dell'argomento conclude che non vi è evidenza a favore dell'inizio precoce dei cortisonici orali in bambini con wheezing intermittente (143).

Il tentativo di modificare la naturale progressione di un episodio asmatico è stato attuato anche con la somministrazione precoce di CSI. Dosi elevate di beclometasone (750 mcg, 3 volte/die tramite spray pre-dosato con distanziatore) in bambini in età pre-scolare hanno ridotto la gravità dei sintomi respiratori senza influire però sui ricoveri (144). La budesonide [800-1600 mcg 2 volte/die per nebulizzazione e 200 mcg 4 volte/die tramite Turbohaler con graduale riduzione della dose (146)] ha ridotto solo parzialmente la gravità clinica delle esacerbazioni asmatiche.

Una recente revisione sistematica di studi sull'argomento ha evidenziato che la somministrazione di dosi elevate di CSI (1600-2250 mcg/die) all'inizio di un episodio virale migliora il controllo del wheezing e riduce il ricorso agli steroidi orali (147). La pratica aneddotica di raddoppiare la dose di CSI ai primi sintomi di un'esacerbazione asmatica in bambini in trattamento regolare con tali farmaci non ha mostrato invece sostanziali benefici ad una verifica scientifica.

Un recente studio controllato ha inoltre evidenziato che la budesonide (400 mg/die tramite spray pre-dosato con distanziatore) somministrata ad ogni episodio di wheezing acuto per un periodo di 2 settimane non modifica la progressione verso il wheezing persistente (149).

### Tabella 3

#### Raccomandazioni generali per l'uso degli steroidi nell'asma acuto

- Da prevedere sempre nell'asma acuto moderato-severo o in caso di risposta incompleta ai beta-2 agonisti.
- Non esistono differenze sostanziali nella risposta clinica tra via orale ed endovenosa. La via orale è preferibile in età pediatrica, la via endovenosa in caso di forme gravi o se la via orale è poco tollerata.
- La dose iniziale raccomandata è di 1 mg/kg di prednisone/prednisolone per os, ripetibile ogni 12-24 ore in base alla risposta clinica.
- Generalmente è sufficiente un ciclo di tre-quattro giorni di terapia; in casi gravi può rendersi necessario un ciclo più prolungato.
- Per cicli inferiori ai 10 giorni la terapia sistemica può essere interrotta bruscamente, purchè contestualmente siano prescritti steroidi per via inalatoria.
- Un ciclo di steroidi per os inferiore a 10 giorni determina un rischio minimo di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi surrene. Cicli frequenti (4 o più per anno) possono indurre un rischio cumulativo.
- Il ricorso frequente agli steroidi sistemici richiede la necessità di rivalutare la terapia di fondo.
- Dosi elevate di steroidi inalati sono efficaci nel trattamento del wheezing episodico post-virale e nell'asma acuto di gravità lieve-moderato. Gli steroidi orali hanno il vantaggio della facilità di somministrazione e di un costo minore e rappresentano una scelta obbligatoria nell'attacco grave.
- Le recidive possono essere ridotte prescrivendo al momento della dimissione steroidi sistemici o inalati per le successive 2-3 settimane.

#### Indirizzi di comportamento

Le recenti linee guida sull'asma suggeriscono che i CSS non sono necessari negli accessi asmatici lievi, mentre vanno previsti in caso di mancata risposta alle prime somministrazioni di beta2-agonisti e fin dall'inizio nelle forme moderate-gravi (150). L'uso dei CSS deve essere invece considerato obbligatorio in pazienti con storia di episodi asmatici rapidamente progressivi, e/o per i quali è stata necessaria un'intensa terapia steroidea, e/o che hanno richiesto il ricovero in Unità di Terapia Intensiva, e nei pazienti in trattamento regolare con steroidi (151).

L'uso dei CSI per il trattamento dell'asma acuto non è al momento consigliato. Altri studi si rendono necessari per definire meglio il ruolo di questi farmaci in tale condizione, soprattutto in età pediatrica. In particolare sarà necessario verificare se i CSI forniscono un ulteriore beneficio in aggiunta ai CSS (152) e determinare se esistono particolari sottogruppi di pazienti che rispondono meglio al trattamento (153). Alcune raccomandazioni generali per l'uso degli steroidi nell'asma acuto sono indicate nella Tabella 3.

Le riammissioni in ospedale di pazienti precedentemente ricoverati per asma acuto sono molto frequenti, fino al 33% entro i sei mesi successivi alla dimissione (154). Non sembrano esistere parametri clinici in grado di predire con sicurezza le reci-

dive (155), ma il sesso femminile, l'età prescolare, la gravità della forma clinica, la mancata effettuazione di una terapia antinfiammatoria e precedenti ricoveri nell'ultimo anno costituiscono fattori predittivi importanti (156).

Le recidive per asma possono comunque essere dovute a fattori non necessariamente collegati alla gravità della malattia, quali la scarsa *compliance*, problematiche psicosociali e un'errata percezione degli effetti del trattamento da parte dei genitori (157). Dati recenti indicano che le riammissioni in ospedale per asma acuto sono in diminuzione (158, 159) ed è verosimile che ciò sia dovuto a migliori strategie terapeutiche globali nei confronti della malattia. Le recidive possono essere ridotte con la prescrizione al momento della dimissione di CSS per 7-10 giorni e utilizzando CSI nelle successive settimane (160).

Una recente metanalisi al riguardo ha evidenziato che non esistono sostanziali differenze nel ridurre il rischio di recidiva utilizzando i CSS oppure i CSI dopo la dimissione (161). L'adozione di semplici programmi educativi durante la permanenza del bambino in ospedale è un metodo molto efficace per ridurre il rischio di nuovi ricoveri e il ricorso alle strutture di emergenza (162, 163) e pertanto va considerata come un importante complemento alla terapia farmacologica. I principali indirizzi di comportamento per la dimissione sono elencati nella Tabella 4.

## Tabella 4

### Criteri e principi di comportamento per la dimissione

1. Ottenere un PEF >75% del predetto e con variabilità circadiana <20-25%
2. Fornire indicazioni per la misurazione del PEF a domicilio, ove previsto
3. Verificare la capacità del paziente ad effettuare correttamente la terapia inalatoria.
4. Assicurarsi che il trattamento da eseguire a domicilio sia in atto da almeno 24 ore.
5. Prevedere un trattamento con beta<sub>2</sub> agonisti per almeno una settimana.
6. Prescrivere steroidi (per os o per via inalatoria) in aggiunta ai beta<sub>2</sub> agonisti.
7. Revisionare e rafforzare le misure educative.
8. Consegnare informazioni scritte su come comportarsi in caso di esacerbazione acuta.
9. Programmare un controllo presso il proprio medico entro 1 settimana e presso lo specialista entro 1 mese.
10. Obbligo di tornare immediatamente in ospedale se interviene un peggioramento nelle 24 ore successive alla dimissione.

## Bibliografia essenziale

1. Carryer HM, Koelsche GA, Prickman LE, et al. The effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. *J Allergy* 1950; 21: 282-286.
2. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor sub-family. *Science* 1988; 240: 889-895.
3. Encio IJ, Detera-Wadleigh SD. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1991; 266: 7182-7188.
4. Breslin MB, Geng CD, Vedeckis WV. Multiple promoters exist in the human GR gene, one of which is activated by glucocorticoids. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 1381-1395.
5. Pelaia G, Vatrella A, Cuda G, et al. Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases. *Life Sci* 2003; 72: 1549-1561.
6. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998; 94: 557-572.
7. Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J* 2006; 27: 413-426.
8. Urbach V, Walsh DE, Mainprice B, et al. Rapid non-genomic inhibition of ATP-induced Cl<sup>-</sup> secretion by dexamethasone in human bronchial epithelium. *J Physiol* 2002; 545: 869-878.
9. Limbourg FP, Liao JK. Nontranscriptional actions of the glucocorticoid receptor. *J Mol Med* 2003; 81:168-174.
10. Norman AW, Mizwicki MT, Norman DP. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:27-41.
11. Evans SJ, Murray TF, Moore FL. Partial purification and biochemical characterization of a membrane glucocorticoid receptor from an amphibian brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 72: 209-221.
12. Mendes ES, Pereira A, Danta I, et al. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. *Eur Respir J* 2003; 21: 989-993.
13. Wanner A, Horvath G, Brieva JL, et al. Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2004; 1: 235-238.
14. Cox G, Austin RC. Dexamethasone-induced suppression of apoptosis in human neutrophils requires continuous stimulation of new protein synthesis. *J Leukoc Biol* 1997; 61: 224-230.
15. Culpitt SV, Rogers DF, Shah P, et al. Impaired inhibition by dexamethasone of cytokine release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 24-31.
16. Di Baldassarre A, Secchiero P, Grilli A, et al. Morphological features of apoptosis in hematopoietic cells belonging to the T-lymphoid and myeloid lineages. *Cell Mol Biol* 2000; 46: 153-161.
17. Elwood W, Lotvall JO, Barnes PJ, et al. Effect of dexamethasone and cyclosporin A on allergen-induced airway hyperresponsiveness and inflammatory cell responses in sensitized Brown-Norway rats. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1289-1294.
18. Giembycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 213-340.
19. Liu MC, Proud D, Lichtenstein LM, et al. Effects of prednisone on the cellular responses and release of cytokines and mediators after segmental allergen challenge of asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 29-38.
20. Belvisi MG. Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2004; 1: 207-214.
21. Shimura S, Sasaki T, Ikeda K, et al. Direct inhibitory action of glucocorticoid on glycoconjugate secretion from airway submucosal glands. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1044-1049.
22. Mak JC, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticosteroids increase  $\beta_2$ -adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol* 1995; 268: L41-46.
23. Mak JCW, Hisada T, Salmon M, et al. Reversal of induced up-regulation of G-protein-coupled receptor kinase acti-

23. ...vity by dexamethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A228.
24. Edwards MR, Johnson MW, Johnston SL. Combination therapy. Synergistic suppression of virus-induced chemokines in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 616-624.
25. Eickelberg O, Roth M, Lox R, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist in primary human lung fibroblast and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 1005-1010.
26. Booij-Noord H, Orië NGM, de Vries K. Immediate and late bronchial obstructive reactions to inhalation of house dust and protective effects of disodium cromoglycate and prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48: 344-354.
27. Cockcroft DW, Murdock KY. Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses and increased bronchial responsiveness to histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 734-740.
28. Burge PS. The effects of corticosteroids on the immediate asthmatic reaction. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Suppl 122): 163-166.
29. Dahl R, Johansson SA. Importance of duration of treatment with inhaled budesonide on the immediate and late bronchial reaction. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Suppl 122): 167-175.
30. Barnes PJ. Effects of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 70-76.
31. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 551-559.
32. Jenkins CR, Woolcock AJ. Effect of prednisone and beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma: a comparative study. *Thorax* 1988; 43: 378-384.
33. Mattoli S, Rosati G, Mormile F, et al. The immediate and short-term effects of corticosteroids on cholinergic hyperreactivity and pulmonary function in subjects with well controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 214-222.
34. Israel RH, Poe RH, Wicks CM, et al. The protective effect of methylprednisolone on carbachol induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1019-1022.
35. Bhagat RG, Grunstein MM. Effect of corticosteroids on bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 902-906.
36. Rieder MJ, Koren G. The pharmacotherapy of acute and chronic asthma. In: Nussbaum E, ed. *Pediatric Intensive Care*. Mount Kisco, NY, Future Publishing, 1989, 887-913.
37. Nassif E, Weinberger M, Sherman B, et al. Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 518-529.
38. Zora JA, Zimmerman D, Carey TL, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 76: 9-13.
39. Dolan LM, Kesarwala HH, Holroyde JC, et al. Short-term, high-dose systemic steroids in children with asthma: The effect on hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 81-87.
40. Pedersen S. Safety aspects of corticosteroids in children. *Eur Respir Rev* 1994; 4: 33-43.
41. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Adv Pediatr* 2006; 53: 101-110.
42. de Benedictis FM, Selvaggio D. Use of inhaler devices in pediatric asthma. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 629-638.
43. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127: 335-371.
44. Pauwles R, Newman S, Borgstrom R. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J* 1997; 109: 2127-2138.
45. Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficiency of inhaler use in asthmatic children. *Allergy* 1986; 41: 118-124.
46. Devadason SG. Recent advances in aerosol therapy for children with asthma. *J Aerosol Med* 2006; 19: 61-66.
47. Ruggins NR, Milner AD, Swarbrick A. An assessment on a new breath actuated inhaler device in acutely wheezy children. *Arch Dis Child* 1993; 68: 477-480.
48. Olsson B, Asking L. Critical aspects of the function of inspiratory flow driver inhalers. *J Aerosol Med* 1994; 7: S43-S47.
49. Olsson B. Aerosol particle generation from dry powder inhalers: can they equal pressurized metered dose inhalers? *J Aerosol Med* 1995; 8 (suppl 3): S13-S18.
50. Leflein J, Brown E, Hill M, et al. Delivery of glucocorticoids by jet nebulization: Aerosol characteristics and output. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 944-949.
51. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from jet nebulisers. *Arch Dis Child* 1992; 67: 586-591.
52. Geelhoed GC. Croup. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 370-374.
53. de Benedictis FM, Da Dalt L. Le ostruzioni acute delle vie aeree superiori. *Area Pediatrica* 2001; 2: 5-22.
54. Kaditis AG, Wald ER. Viral croup: current diagnosis and treatment. *Ped Inf Dis* 1998; 17: 827-834.
55. Cherry JD. The treatment of croup: continued controversy due to failure of recognition of historic, ecologic, etiologic and clinical perspectives. *J Pediatr* 1979; 94: 352-354.
56. Tunnessen WW Jr, Feinstein AR. The steroid-croup controversy: an analytic review of methodologic problems. *J Pediatr* 1980; 96: 751-756.
57. Kairys SW, Olmstead EM, O'Connor GT. Steroid treatment of laryngotracheitis: a meta-analysis of the evidence from randomized trials. *Pediatrics* 1989; 83: 683-693.
58. Super M, Cartelli MA, Brooks LY, et al. A prospective randomized double-blind study to evaluate the effect of dexamethasone in acute laryngotracheitis. *J Pediatr* 1989; 115: 323-329.
59. Cruz MN, Stewart G, Rosenberg N. Use of dexamethasone in the outpatient management of acute laryngotracheitis. *Pediatrics* 1995; 96: 220-223.
60. Smith DS. Corticosteroids in croup: a chink in the ivory tower? *J Pediatr* 1989; 115: 256-257.
61. Geelhoed GC, Macdonald WB. Oral dexamethasone in the treatment of croup: 0.15 mg/kg versus 0.3 mg/kg versus 0.6 mg/kg. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 362-368.

62. Geelhoed GC, Turner J, Macdonald WBG. Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind placebo controlled clinical trial. *Br Med J* 1996; 313: 140-142.
63. Bjornson CL, Klassen TP, Willianson J, et al. A randomized trial of a single dose of oral dexametasonone for mild croup. *N Engl J Med* 2004; 315: 1306-1313.
64. Fifoot AA, Ting JY. Comparison between single-dose oral prednisolone and oral dexamethasone in the treatment of croup: a randomized, double-blinded clinical trial. *Emerg Med Australas* 2007; 19: 51-58.
65. Sparrow A, Geelhoed GC. Prednisolone versus dexamethasone in croup: a randomised equivalence trial. *Arch Dis Child* 2006; 91: 580-583.
66. Rittichier KK, Ledwith CA. Outpatient treatment of moderate croup with dexamethasone: intramuscular versus oral dosing. *Pediatrics* 2000; 106: 1344-1348.
67. Donaldson D, Poleski D, Knipple E, et al. Intramuscular versus oral dexamethasone for the treatment of moderate-to-severe croup: a randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 16-21.
68. Amir L, Hubermann H, Halevi A, et al. Oral betamethasone versus intramuscular dexamethasone for the treatment of mild to moderate viral croup: a prospective, randomized trial. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 541-544.
69. Husby S, Agertorft L, Mortensen S, et al. Treatment of croup with nebulized steroid (budesonide): a double blind, placebo controlled study. *Arch Dis Child* 1993; 68: 352-355.
70. Klassen TP, Feldman ME, Watters LK, et al. Nebulized budesonide for children with mild-to-moderate croup. *N Engl J Med* 1994; 331: 285-289.
71. Landau LI, Geelhoed GC. Aerosolized steroids for croup. *N Engl J Med* 1994; 331: 322-323.
72. Fitzgerald D, Mellis C, Johnson M, et al. Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics* 1996; 97: 722-725.
73. Russel K, Weibe N, Saenz A, et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD001955.
74. Leung AKC, Kellner JD, Johnson DW. Viral croup: a current perspective. *J Pediatr Health Care* 2004; 18: 297-301.
75. Fitzgerald D. The assessment end management of croup. *Pediatr Respir Rev* 2006; 7: 73-81.
76. Geelhoed GC, Macdonald WB. Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 355-361.
77. Johnson DW, Jacobson S, Edney PC, et al. A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. *N Engl J Med* 1998; 339: 498-503.
78. Luria JW, Gonzalez-del-Rey JA, DiGiulio GA, et al. Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1340-1345.
79. Fitzgerald DA, Kilham HA. Croup: Assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2003; 179: 372-377.
80. Klassen TP, Craig WR, Moher D, et al. Nebulized budesonide and oral dexamethasone for treatment of croup: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1629-1632.
81. Geelhoed GC. Budesonide offers no advantage when added to oral dexametasonone in the treatment of the croup. *Pediatr Emer Care* 2005; 21: 359-362.
82. Hall CB. Respiratory syncytial virus a continuing culprit and conundrum. *J Pediatr* 1999; 135: 2-7.
83. Everard ML, Swarbrick A, Wrightman M, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1994; 71: 428-432.
84. Sussman S, Grossman M, Magoffin R, et al. Dexamethasone in obstructive respiratory tract infection in children. A controlled study. *Pediatrics* 1964; 34: 851-855.
85. Dabouss IA, Tkachyk JS, Stamm SJ. A double-blind study of the effect of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. *Pediatrics* 1966; 37: 477-484.
86. Leer JA, Green JL, Heimlich EM, et al. Corticosteroid treatment in bronchiolitis: A controlled collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child* 1969; 117: 495-503.
87. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, et al. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 181-185.
88. Roosevelt G, Sheenhan K, Grupp-Phelan J, et al. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292-295.
89. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, et al. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997; 130: 191-196.
90. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierle S, et al. Respiratory syncytial viral bronchiolitis: a double blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997; 131: 919-921.
91. van Woensel JBM, Wolfs TFW, van Aalderen WMC, et al. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997; 52: 634-637.
92. van Woensel JBM, Kimpen JL, Sprikkelman AB, et al. Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 92-96.
93. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 162-166.
94. Schuh S, Coates AL, Zinnie R, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 140: 27-32.
95. McBride JT. Dexamethasone and bronchiolitis: A new look at an old therapy? *J Pediatr* 2002; 140: 8-9.
96. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-1793.
97. Patel H, Platt R, Lozano JM, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004878.
98. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-853.
99. Cade A, Brownlee Kg, Conway SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulized corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 126-130.
100. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, et al. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child* 1999; 80: 343-347.

101. Carlsen KH, Leegaard J, Larsen S, et al. Nebulised beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1428-1433.
102. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, et al. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 512-517.
103. Kajosaari M, Syvanen P, Foras M, et al. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 198-202.
104. Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen W, et al. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD004881.
105. Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368: 312-322.
106. Franceschini F, de Benedictis D, de Benedictis FM. Infezioni respiratorie virali, wheezing e terapia steroidea. *Area Pediatrica* 2006; 1: 34-37.
107. Levison H, de Benedictis FM. L'asma acuto come emergenza pediatrica. *Prospettive in Pediatria* 1991; 21: 17-23.
108. Weinberger M. Corticosteroids for exacerbations of asthma: current status of the controversy. *Pediatrics* 1988; 81: 726-729.
109. de Benedictis FM, Canny GJ, Levison H. The role of corticosteroids in respiratory diseases of children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 44-57.
110. Rowe BH, Spooner C, Ducharm FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD002178.
111. Younger RE, Gerber PS, Harrod HG, et al. Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus of childhood. *Pediatrics* 1987; 80: 225-230.
112. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, et al. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 212-217.
113. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, et al. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr* 2000; 136: 298-303.
114. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 586-590.
115. McFadden ER. Dosage of corticosteroids in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147: 1306-1310.
116. Greos LS, Vichyanond P, Bloedow DC, et al. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung prednisolone. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 586-592.
117. Harfi H, Hanissian AS, Crawford LV. Treatment of status asthmaticus in children with high doses and conventional doses of methylprednisolone. *Pediatrics* 1978; 61: 829-831.
118. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990; 86: 350-356.
119. Scarfone R, Fuchs S, Nager A, et al. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993; 92: 513-518.
120. Langton Hewer S, Hobbs J, Reid F. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages. *Respir Med* 1998; 92: 541-546.
121. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002; 122: 624-628.
122. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002; 96: 950-954.
123. Qureshi F, Zarutsky A, Poirier MP. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr* 2001; 139: 20-26.
124. Jones MA, Wagener JS. Managing acute pediatric asthma: keeping it short. *J Pediatr* 2001; 139: 3-5.
125. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993; 341: 324-327.
126. Hatton MQ, Vathenen AS, Allen MJ, et al. A comparison of "abrupt stopping" with "tailing off" oral corticosteroids in acute asthma. *Respir Med* 1995; 89: 101-104.
127. Volovitz B, Soferman R, Blau H, et al. Rapid induction of clinical response with a short-term high-dose starting-schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 464-469.
128. Sano F, Cortez GK, Solè D, et al. Inhaled budesonide for the treatment of acute wheezing and dyspnea in children up to 24 months old receiving intravenous hydrocortisone. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 699-703.
129. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 32-36.
130. McFadden ER. Inhaled glucocorticoids in acute asthma. Therapeutic breakthrough or non-specific effect? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 677-678.
131. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Pediatr* 1993; 82: 547-551.
132. Devidayal Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Pediatr* 1999; 88: 835-840.
133. Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, et al. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: A controlled comparative study with oral prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 605-609.
134. Manjra AI, Price J, Lenney W, et al. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Respir Med* 2000; 94: 1206-1214.
135. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 689-694.
136. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, et al. The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 145-154.
137. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD002886.

138. Desphande A, McKenzie SA. Short course of steroid in home treatment of children with acute asthma. *BMJ* 1986; 293: 169-171.
139. Harris JB, Weinberger MM, Nassif E, et al. Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patient incompletely responsive to bronchodilators. *J Pediatr* 1987; 110: 627-633.
140. Oommen A, Lambert P, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1433-1438.
141. Horowitz L, Zafir O, Gilboa S, et al. Acute asthma. Single dose oral steroids in paediatric community clinics. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 526-530.
142. Grant CC, Duggan AK, De Angelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 1995; 96: 224-229.
143. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005311.
144. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 407-410.
145. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993; 68: 85-87.
146. Svedmyr J, Nyberg E, Asbrink-Nilsson E, et al. Intermittent treatment with inhaled steroids for deterioration of asthma due to upper respiratory tract infections. *Acta Pediatr* 1995; 84: 884-888.
147. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software CD 001107.
148. Garrett J, Williams S, Wong C, Holdaway D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998; 79: 12-17.
149. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
150. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revision 2006. [www.gina-asthma.org](http://www.gina-asthma.org).
151. de Benedictis FM, Cardoni G, Gentili M, Carnielli V. L'asma come emergenza. *Pneumologia Pediatrica* 2001; 1: 2-20.
152. Nuhoglu Y, Bahceciler NN, Barlan IB, et al. The effectiveness of high-dose inhaled budesonide therapy in the treatment of acute asthma exacerbations in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 318-322.
153. de Benedictis FM, Gagliardini R, Franceschini F, Selvaggio D. La terapia steroidea nell'asma acuto. *Pneumologia Pediatrica* 2003; 9: 36-44.
154. Mitchell EA, Bland JM, Thompson JM. Risk factors for readmission to hospital for asthma in childhood. *Thorax* 1994; 49: 33-36.
155. Centor RM, Yarbrough B, Wood JP. Inability to predict relapse in acute asthma. *N Engl J Med* 1984; 310: 577-580.
156. Ducharme FM, Kramer MS. Relapse following emergency treatment for acute asthma: can it be predicted or prevented? *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1395-1402.
157. Raymond D, Henry RL, Higginbotham N, et al. Predicting readmission to hospital with asthma. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 534-538.
158. Bisgaard H, Moller H. Changes in risk of hospital readmission among asthmatic children in Denmark, 1978-93. *BMJ* 1999; 319: 229-230.
159. McCaul KA, Wakefield MA, Roder DM, et al. Trends in hospital readmission for asthma: has the Australian National Asthma Campaign had an effect? *Med J Aust* 2000; 172: 62-66.
160. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, et al. Inhaled busdesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 2119-2126.
161. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Brenner BE, Rowe BH. Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: a meta-analysis. *Chest* 2002; 121: 1798-1805.
162. Madge P, McColl J, Panton J. Impact of a nurse-led home management training programme in children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled study. *Thorax* 1987; 52: 223-228.
163. Wesseldine LJ, McCarthy P, Silverman M. Structured discharge procedure for children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled trial of nursing practice. *Arch Dis Child* 1999; 80: 110-114.



# Valutazione clinica ed iter diagnostico-terapeutico della gastroenterite acuta

Elisabetta Fabiani - Carlo Catassi\* - Massimo Vignini - Giovanni Cardoni

Pronto Soccorso Pediatrico e \*Clinica Pediatrica - Università Politecnica delle Marche

Presidio Ospedaliero Materno-Infantile "G. Salesi" - Ancona

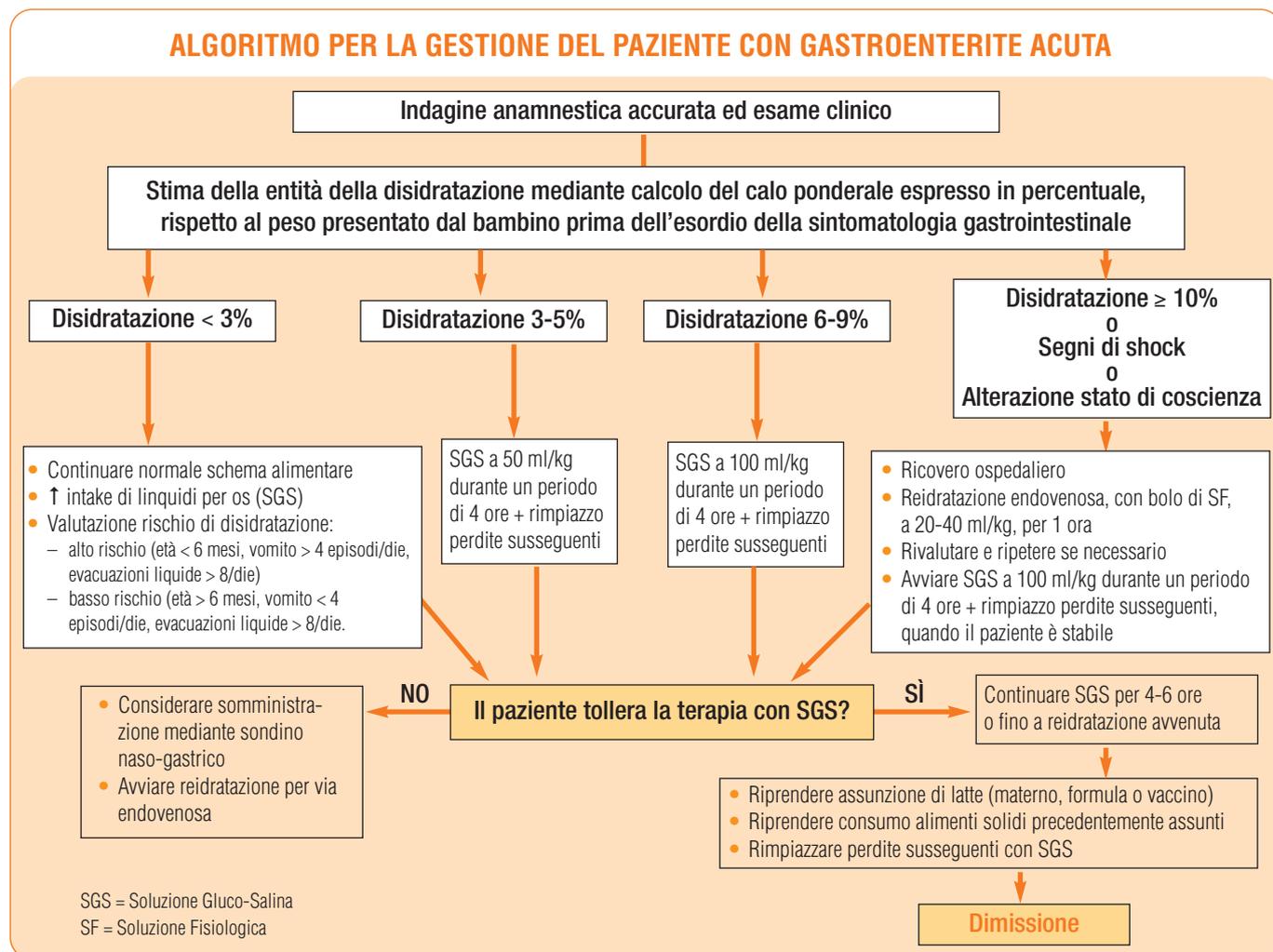
elisabetta.fab@tiscalinet.it

La gastroenterite acuta rappresenta una delle cause più comuni di morbidità e di ospedalizzazione soprattutto nei primi 2 anni di vita associata, nei Paesi industrializzati, a costi elevati sia diretti (spese mediche) che indiretti (giorni di lavoro persi dai genitori). L'impatto della gastroenterite sul piano socio - economico e sanitario è dunque notevole,

dato il tutt'ora elevato tasso di ospedalizzazione indotto da tale patologia.

Da molto tempo, ormai, si è assistito ad una "perdita" della stagionalità per la gastroenterite, dal momento che tale affezione si può osservare in qualsiasi periodo dell'anno, in particolare a seguito di episodi influenzali.

## ALGORITMO PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON GASTROENTERITE ACUTA



Gestione del paziente con gastroenterite acuta (algoritmo):

- a) *indagine anamnestica* accurata ed essenziale, volta a valutare la durata e la severità della diarrea, la presenza di vomito, l'assunzione alimentare e di liquidi, il volume urinario, la presenza di sangue nelle feci e l'eventuale esistenza di condizioni patologiche associate o che siano evocative di una problematica di interesse chirurgico;
- b) *esame clinico*, con obiettivo primario di stabilire l'entità della disidratazione eventualmente presente; uno dei parametri predittivi migliori in tal senso è costituito dalla determinazione del calo ponderale del bambino. Nel caso in cui non si conosca con precisione tale dato auxologico, è possibile ricercare alcuni segni obiettivi che consentono di stimare con una certa accuratezza lo stato di idratazione del soggetto (Tabella 1);
- c) *indagini bioumorali* (ad es., determinazione della azotemia e degli elettroliti sierici), la cui esecuzione dovrebbe essere limitata soltanto a condizioni particolari, ovvero quando è richiesta una reidratazione per via parenterale (Tabella 2);

### Tabella 1

Stima dello stato di idratazione

Parametro	Lieve (3-5%)	Moderata (6-8%)	Severa (≥ 9%)
Output urinario	≤ 4 ore	4-12 ore	≥ 12 ore
<b>Condizioni generali</b>			
• Refill capillare (sec)	< 1.5	1.5-3	> 3
• Elasticità cutanea (sec)*	N	< 2	> 2
• Fontanella anteriore	N	Lievemente depressa	Molto depressa
Occhi	N	Lievemente alonati	Molto alonati
Mucose (lingua)	Lievemente secche	Secche	Molto secche
Lacrimazione	Presente	Ridotta	Assente
F. R. (atti/minuto)	30-40	30-50	> 40-50
F. C. (battiti/minuto)	150-175	150-185	> 165-185
P. A. sistolica (mm/Hg)	> 77-87	64-87	< 64-74
Peso Specifico urinario	< 1015	1016-1030	> 1030

N = Normale; F. R. = Frequenza Respiratoria; F. C. = Frequenza Cardiaca; P. A. = Pressione Arteriosa (da 5, modificata)

\* Valutazione stato di idratazione mediante Pinch-test ("test del pizzicotto" a livello della cute addominale): N, se la plica cutanea scompare immediatamente; disidratazione di grado medio-moderato, se la plica cutanea scompare dopo 1-2 secondi; disidratazione severa, se la scomparsa della plica cutanea avviene oltre 2 secondi.

### Tabella 2

Criteri per la determinazione degli elettroliti sierici e dell'azotemia

- Disidratazione severa con compromissione dello stato circolatorio
- Disidratazione moderata dove una consistenza "pastosa" della cute può indicare una ipernatriemia
- Disidratazione moderata in soggetti la cui storia clinica ed il cui esame obiettivo non sono giustificati dal semplice episodio di diarrea

- d) *indagini microbiologiche delle feci*. Queste dovrebbero essere prese in considerazione nei seguenti casi:
- anamnesi positiva per diarrea ematica con o senza presenza di muco nelle feci;
  - compromissione dello stato generale;
  - sospetto di intossicazione alimentare;
  - recente viaggio all'estero;
- e) *reidratazione* (Tabelle 3 e 4), mediante somministrazione di soluzioni gluco-saline (SGS) ipotoniche per via orale e *ad libitum*, sin dall'esordio del quadro clinico. Al fine di migliorare la

loro palatabilità, è possibile ricorrere ad alcuni espedienti quali, ad esempio, offrire la SGS fredda oppure previa aggiunta di saccarina (quantità massima pari a 1/2 compressa in 500 ml di soluzione), oppure di succo di arancia (quantità massima pari a mezza arancia in 500 ml). In presenza di vomito, la SGS dovrebbe essere proposta in quantità "piccole e frequenti" (ovvero, 5 ml ogni 1-2 minuti), fino al raggiungimento del volume richiesto. L'uso di bevande "domestiche" (ad es., acqua o tè zuccherati), succhi di frutta, coca cola, preparati liquidi per atleti (ad es., Gatorade) non è raccomandato a

### Tabella 3

I cardini per il corretto trattamento della gastroenterite acuta

1. Uso della SGS per la disidratazione
2. Soluzione ipotonica (Na 60 mmol/L, glucosio 74 – 111 mmol/L)
3. Reidratazione orale veloce nell'arco di 3 – 4 ore
4. Rialimentazione rapida con alimenti normali (compresi i solidi) dopo completamento della reidratazione
5. Non giustificato l'uso di formule speciali
6. Non giustificato l'uso di formule diluite
7. Continuare l'allattamento al seno
8. Supplementazione con SGS per le perdite subentranti
9. Farmaci non necessari

SGS = Soluzione Gluco-Salina

### Tabella 4

Linee guida per la reidratazione orale

#### Disidratazione lieve

- Volume da somministrare nelle prime 24 ore (comprensivo di mantenimento e riparazione perdite):

< 1 anno di età	150 ml/kg/die	] È opportuno che almeno la metà di questo volume venga somministrato nelle prime 6-8 ore
> 1 anno di età	100 ml/kg/die	

#### Disidratazione moderata - severa

- a. Mantenimento (in 24 ore)

Peso corporeo	Volume <sup>1</sup>
≤ 10 kg	100 ml/kg
11-20 kg	1000 ml + 50 ml per ogni kg oltre 10
≥ 20 kg	1500 ml + 20 ml per ogni kg oltre i 20

- b. Riparazione perdite pregresse (in 4-6 ore): 100 ml per ogni 100 gr. di perdita stimata

- c. Riparazione perdite subentranti: rivalutare il paziente ogni 6 – 12 ore, a seconda della gravità della diarrea, ed aggiungere la perdita stimata in questo intervallo al volume programmato per l'intervallo successivo.

<sup>1</sup> Per ogni grado di febbre oltre i 37°C, i fabbisogni idrici indicati vanno aumentati del 10%.

**Tabella 5**

Campagna di educazione sanitaria per prevenire l'uso indiscriminato della terapia farmacologica nella diarrea acuta: messaggi chiave

- La diarrea acuta infantile è, nella maggior parte dei casi, una affezione a carattere autolimitantesi
- La diarrea rappresenta un tentativo di eliminare le tossine e non è potenzialmente desiderabile ridurre o fermare questo meccanismo, poiché può determinare un accumulo delle tossine stesse nell'organismo
- È importante prevenire e trattare la disidratazione, non la diarrea
- La terapia di elezione per la reidratazione è la SGS
- La SGS non è un farmaco per curare la diarrea, non riduce il volume delle feci o la durata della diarrea
- I farmaci antidiarroici non sono necessari, possono essere pericolosi

SGS = Soluzione Gluco-Salina

causa della inadeguata concentrazione di sodio e della loro elevata osmolarità (correlata alla concentrazione dei carboidrati), quest'ultima responsabile di eventuale peggioramento della diarrea. Un altro problema da tenere in considerazione è che le SGS sono ipocaloriche e non contengono proteine o altri nutrienti, per i quali è dunque necessaria la supplementazione al fine di assicurare un adeguato intake nutrizionale;

- f) rialimentazione.** Nei pazienti con disidratazione di grado lieve-moderato, uno schema alimentare adeguato per l'età dovrebbe essere riavviato non appena conclusa la fase iniziale di reidratazione (ovvero, dopo 3-4 ore). Nei soggetti in cui lo stato di idratazione non è compromesso, l'alimentazione non deve essere mai sospesa, né modificata. In particolare, i bambini che sono alimentati al seno devono continuare sempre l'allattamento materno, anche durante le fasi di reidratazione e di mantenimento dello stato di idratazione. Nel caso il bambino assuma un latte formulato, la fase di rialimentazione prevede la somministrazione della stessa formula a concen-

trazione piena. L'uso delle formule senza lattosio, nella maggior parte dei bambini con diarrea di grado lieve o medio, non è necessario. Gli alimenti solidi devono essere gli stessi presenti nello schema alimentare del bambino, ad eccezione degli alimenti ricchi in grassi o ad elevato contenuto in carboidrati semplici che andrebbero invece evitati;

- g) terapia farmacologica** (ad es., prodotti in grado di modificare la microflora intestinale, di aumentare l'assorbimento di acqua/elettroliti o ridurre la loro secrezione, di modificare la motilità intestinale). Non è necessaria e non è altresì raccomandata (Tabella 5), dato che nella quasi totalità dei casi la gastroenterite acuta si risolve senza alcun trattamento specifico (fatta eccezione per una reidratazione ed una rialimentazione precoci). La terapia antibiotica, invece, andrebbe attuata solo in una esigua minoranza di casi selezionati in base ad una serie di parametri che prendono in considerazione l'eziologia, la severità di sintomi, i fattori di rischio correlati all'ospite e quelli di natura socio-ambientali (Tabella 6). I probiotici (supplementi alimen-

**Tabella 6**

Indicazioni per la terapia antibiotica

Eziologia	Severità dei sintomi	Fattori di rischio legati all'ospite
Salmonella typhi Shigella Vibrio colera Entamoeba histolytica Giardia	Batteriemia Coinvolgimento neurologico Diarrea persistente (> 2 settimane)* Shock settico Diarrea invasiva*	Età neonatale Malnutrizione Infezione da HIV Altri disordini autoimmuni

\* Da considerarsi in casi selezionati

**Tabella 7**

Criteri per la “ospedalizzazione” nei soggetti con gastroenterite acuta

**Ricovero ospedaliero**

- Disidratazione severa
- Diarrea muco – ematica
- Malnutrizione
- Sospetta patologia di interesse chirurgico
- Patologia cronica preesistente
- Nati pretermine
- Inaffidabilità parentale nella gestione della reidratazione domiciliare
- Bambini che non tollerano l'alimentazione orale (rifiuto, vomito, intake insufficiente)
- Fallimento del trattamento, ad es., peggioramento della diarrea e/o disidratazione nonostante la SGS

**Osservazione temporanea**

- Disidratazione lieve-moderata (assicurare la reidratazione in 3-4 ore e mantenere la idratazione in 2-3 ore)
- Bambini al elevato rischio di disidratazione (lattanti di età < 6 mesi, numero evacuazioni liquide > 8/die, numero episodi di vomito > 4/die)

SGS = Soluzione Gluco-Salina

tari microbici vivi che influenzano beneficamente l'ospite attraverso il miglioramento dell'equilibrio microbico) per i quali esistono dati consolidati e convincenti in termini di riduzione significativa della severità e della durata della diarrea (in particolare da Rotavirus) sono quelli che includono il *Lactobacillus caseis* subsp. GG.

**Quando ospedalizzare**

Sebbene dati recenti documentino una eccessiva tendenza al ricovero ospedaliero nei pazienti con gastroenterite, nella maggior parte dei casi, questa procedura non è necessaria, data l'evoluzione positiva della problematica.

Allo stato attuale, comunque, non esistono criteri precisi per il ricovero ospedaliero di pazienti con gastroenterite acuta; le indicazioni disponibili, principalmente basate sulla esperienza medica e su dati clinici indiretti, sono riportate nella Tabella 7.

**Conclusioni**

La gastroenterite acuta è un problema frequente, prevalentemente di origine virale e, nella maggior parte dei casi, a risoluzione spontanea. Tuttavia, nonostante la “semplicità” della patologia, spesso il quadro clinico intestinale assume un decorso pro-

tratto con possibilità di complicanze, soprattutto sul piano nutrizionale. In particolare, va sottolineato che è di vitale importanza stimare in ogni paziente il grado di disidratazione; infatti, solo una rapida ed adeguata reidratazione seguita da una altrettanto precoce rialimentazione, consentono il raggiungimento di un esito positivo.

Nei soggetti con disidratazione di grado lieve o moderato, la somministrazione delle soluzioni gluco-saline per via orale rappresenta la soluzione primaria e più semplice da attuare anche e soprattutto nei dipartimenti di emergenza pediatrici, osservando magari l'evoluzione delle condizioni cliniche del paziente durante le prime ore dal suo avvio.

Tale procedura consentirà, in primis, di assicurare i familiari del bambino e, contemporaneamente, di fornire loro informazioni adeguate sulle modalità e sui tempi di somministrazione della reidratazione orale, permettendo così di acquisire quella confidenza e fiducia necessarie per poter proseguire il trattamento anche a domicilio ed avviare la successiva fase di rialimentazione.

L'attuazione di restrizioni dietetiche, infatti, associati alla naturale inappetenza presente nella fase acuta, concorrono ad un apporto calorico insufficiente, con conseguente induzione di una diarrea protratta ed aumentato rischio di malnutrizione.

L'uso di farmaci (antiemetici, antidiarroici ed antibiotici) non è generalmente indicato per il trattamento della gastroenterite acuta.

## Bibliografia essenziale

## Bibliografia essenziale

- Armon K, Stephenson T, MacFaul R, Eccleston P, Werneke U. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhoea management. *Arch Dis Child* 2001; 85: 132-42.
- Atherly-John YC, Cunningham SG, Crain EF. A randomized trial of oral vs intravenous rehydration in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1240-3.
- Burkhardt DM. Management of acute gastroenteritis in children. *Am Fam Physician* 1999; 60: 2555-66.
- Duggan C, Lasche J, McCarthy M, Mitchell K, Dershewitz R, Lerman SJ, Higham M, et al. Oral rehydration solution for acute diarrhea prevents subsequent unscheduled follow-up visits. *Pediatrics* 1999; 104: e29.
- Friedman JN, Goldman RD, Srivastava R, Parkin PC. Development of a clinical dehydration scale for use in children between 1 and 36 months of age. *J Pediatr* 2004; 145: 201-7.
- Guarino A, Albano F. Proposte di linee guida per l'approccio ambulatoriale al bambino con diarrea acuta. *Riv Ital Pediatr* 2000; 26: 1036-42.
- Guarino A, Bisceglia M, Castellucci G, Iacono G, Casali LG, Bruzzese E, Musetta A, et al. Smectite in the treatment of acute diarrhea: a nationwide randomized controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) in collaboration with primary care pediatricians. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 71-5.
- Guarino A, Albano F. Guidelines for the approach to out-patient children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1087-95.
- Guarino A, Albano F, Guandalini S, and the working Group on Acute Gastroenteritis. Oral rehydration: toward a real solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S2-12.
- Hans Hoekstra J, for the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Working Group on Acute Diarrhoea. Acute gastroenteritis in industrialized countries: compliance with guidelines for treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S31-5.
- Lebenthal Y, Lebenthal E. Therapy of acute diarrhoea in children: re-evaluation. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1096-106.
- Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 501-6.
- Mittal SK, Mathew JL. Regulating the use of drugs in diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S26-30.
- Nager AL, Wang VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. *Pediatrics* 2002; 109: 566-72.
- Perlstein PH, Lichtenstein P, Cohen MB, Ruddy R, Schottker PJ, Atherton HD, Kotagal U. Implementing an evidence-based acute gastroenteritis guideline at a children hospital. *Jt Comm J Qual Improv* 2002; 28: 20-30.
- Provisional Committee on Quality Improvement Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* 1996; 97: 424-36.
- Ramsook C, Sahagun-Carreon I, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 397-403.
- Reeves JJ, Shannon MW, Fleisher GR. Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomised, controlled trial. *Pediatrics* 2002; 109: e62.
- Sandhu BK, for the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Working Group on Acute Diarrhoea. Rational for early feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S13-6.
- Sandhu BK, for the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Practical guideline for the management of gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S36-9.
- Szajewska H, Hoekstra JH, Sandhu B. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations: a multicenter study. The Working Group on acute diarrhea of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 522-7.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S17-25.
- Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84.



# La terapia semi-intensiva pediatrica: dove, come e per quali pazienti?

**Paolo Biban**

*U.O.C. Pediatria, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica  
Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera di Verona  
paolo.biban@mail.azosp.um.it*

## Introduzione

La gestione del bambino critico necessita di un apparato assistenziale ed organizzativo complesso, solitamente disponibile nelle terapie intensive dei centri di terzo livello o di alta specializzazione. Tuttavia, nella popolazione dei pazienti con patologia acuta grave, esiste una fascia di soggetti a rischio medio-alto di deterioramento clinico – con bisogno di monitoraggio non invasivo, di trattamenti terapeutici relativamente complessi e di una maggiore assistenza medica ed infermieristica – che non necessita di cure intensive in senso stretto, ad esempio nel caso di ventilazione meccanica, ma che pone spesso grosse difficoltà decisionali riguardo la scelta del reparto di cura più adatto.

In effetti, l'assistenza di questa categoria di pazienti, provenienti solitamente dal pronto soccorso, dalle sale operatorie, dalle terapie intensive in fase post-critica o dai reparti di pediatria in seguito ad aggravamento, richiederebbe un livello di cure "intermedio" tra quelle intensive e quelle standard. Tali cure dovrebbero essere assicurate in sezioni specializzate capaci di fornire un monitoraggio, una qualità ed una intensità di cure superiori rispetto alla norma, con personale sanitario esperto e specificamente formato. Diversamente, data la relativa carenza di reparti con tali caratteristiche, molti di questi pazienti vengono impropriamente gestiti in posti letto di terapia intensiva pediatrica (TIP), oppure in reparti di degenza pediatrica, raramente in grado di garantire un livello di assistenza adeguato.

Paradossalmente, si potrebbe dire quindi che esiste una importante categoria di bambini critici "troppo stabili" per richiedere un ricovero in terapia intensiva, ma allo stesso tempo "troppo a rischio" per essere gestiti appropriatamente in un reparto pediatrico non specializzato.

Nella popolazione adulta l'analisi di questo fenomeno ha favorito l'implementazione di reparti cosiddetti di "cure intermedie", nei quali vengono assistiti pazienti complessi o potenzialmente a rischio, ma ancora gestibili in sicurezza presso una struttura di tipo non intensivo.

Tali reparti sono denominati in maniera diversa in vari Paesi, potendo essere definiti come terapia semi-intensiva, cure intermedie, ad alta dipendenza, e così via. Seguendo l'esperienza positiva dell'adulto, alcuni sistemi sanitari hanno recentemente riconosciuto una funzione ben definita per i cosiddetti reparti di terapia semi-intensiva, o di cure ad alta dipendenza, anche per il paziente pediatrico.

## **Terapia intensiva, terapia semi-intensiva/cure ad alta dipendenza nel paziente pediatrico**

Durante la degenza in ospedale, qualsiasi paziente con grave patologia può richiedere diversi gradi di assistenza, variando da quello intensivo, fornito in TIP o in reparti di rianimazione dell'adulto, a quello di assistenza intermedia, fornito in alcuni centri di terapia semi-intensiva (TSI) o di cure ad alta dipendenza (CAD), fino a quello di normale degenza pediatrica.

Ad esempio, un lattante con bronchiolite può richiedere, in fase iniziale, un semplice monitoraggio e una supplementazione di ossigeno, ma per un improvviso deterioramento può in seguito aver bisogno di essere ventilato artificialmente in un reparto di cure intensive.

Al contrario, un bambino con cardiopatia complessa può aver bisogno di elevati livelli di trattamento e di monitoraggio invasivo nella fase precoce post-operatoria, potendo poi stabilizzarsi dopo alcuni giorni

e necessitando solo di cure intermedie e di un monitoraggio ordinario dei parametri vitali.

Idealmente, in base all'evoluzione delle condizioni cliniche e alle necessità assistenziali, ogni paziente dovrebbe quindi poter essere assegnato a reparti diversi durante il ricovero, da un lato sfruttando al meglio le risorse umane e tecnologiche dei reparti intensivi, qualora indicato, dall'altro non occupando impropriamente letti intensivi quando analoghi livelli di cura possono essere garantiti anche in altri reparti, quali ad esempio quelli di TSI/CAD.

A tal fine, per ottimizzare e calibrare la risposta sanitaria nei vari bacini d'utenza, in alcuni Paesi anglosassoni le diverse fasce assistenziali del bambino critico o ad alto rischio sono state distinte in tre livelli:

1. *"High-dependency care"* (cure ad alta dipendenza di 1° livello), dove il paziente viene in genere monitorato (parametri vitali, pressione non invasiva) ed osservato da parte di uno staff infermieristico specializzato, ad esempio dopo aver superato un periodo critico in terapia intensiva;
2. *"Level II Intensive Care"* (terapia intensiva di 2° livello), dove il paziente è continuamente supervisionato da un infermiere e può aver necessità di ventilazione meccanica o del sostegno di una o più funzioni d'organo;
3. *"Level III Intensive Care"* (terapia intensiva di 3° livello), nel caso il paziente sia particolarmente complesso (politrauma, chirurgia maggiore ad alto rischio), oppure necessita di terapie altamente specialistiche (emodialisi, emofiltrazione,

ECMO). Simili differenziazioni, seppur con terminologie diverse, sono d'uso corrente anche negli Stati Uniti d'America ed in altri Paesi.

Con questi modelli, basandosi su vari criteri clinici ed organizzativi predefiniti, gli operatori possono applicare una sorta di "trriage", assegnando o trasferendo i pazienti ai diversi livelli di cura, non solo al momento della prima accoglienza ma anche durante l'intero decorso clinico.

I principali fattori che determinano tali decisioni sono legati sia al paziente (condizioni cliniche e tipo di patologia acuta in atto) sia alle caratteristiche della struttura ospedaliera (livello del centro, multidisciplinarietà, presenza di reparti pediatrici specialistici, TIP, servizio di trasporto pediatrico).

Per mantenere validità tali fattori necessitano di verifiche ed aggiornamenti periodici, alla luce dei rapidi progressi, sia scientifici che tecnologici, che si osservano nel campo delle cure al bambino critico.

#### *Fattori legati alle caratteristiche del paziente*

Pur tenendo conto delle numerose varianti patologiche, è possibile definire alcune categorie principali di pazienti che, in base alla loro complessità, usualmente richiedono livelli di monitoraggio o di trattamento terapeutico specifici. Nelle tabelle I e II sono riassunti alcuni esempi di condizioni cliniche e di procedure che in genere necessitano di un ambiente intensivo. Diversamente, nella tabella III sono illustrate alcune condizioni cliniche spesso gestibili in modo appropriato in TSI/CAD.

## Tabella 1

Esempi di condizioni cliniche che suggeriscono il ricovero in TIP

- Grave distress respiratorio o depressione respiratoria
- Necessità di supporto ventilatorio avanzato (ad es. ventilazione meccanica invasiva)
- Paziente sottoposto a tracheotomia d'urgenza
- Pervietà delle vie aeree potenzialmente a rischio
- Segni evidenti di shock scompensato o di shock compensato ma ad alto rischio
- Necessità di un supporto rianimatorio recente o ancora in atto
- Deterioramento non atteso del livello di coscienza
- Eventi traumatici di gravità medio-alta
- Chetoacidosi diabetica con alterazione del livello di coscienza dopo inizio terapia
- Intervento chirurgico prolungato o comunque a rischio medio-alto
- Paziente post-operatorio con drenaggi toracici multipli e necessità di rimpiazzo di fluidi
- Gravi alterazioni dei parametri metabolici o degli elettroliti
- Grave insufficienza d'organo acuta, singola o multipla
- Patologia cronica con deterioramento clinico o insufficienza secondaria in altro sistema d'organo
- Patologia acuta con necessità di assistenza infermieristica con rapporto 1:1

## Tabella 2

Esempi di terapie o procedure da eseguire in ambiente intensivo protetto (TIP)

- Intubazione tracheale
- Ventilazione meccanica a breve e medio termine
- Supporto con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) via tubo endotracheale
- Monitoraggio cardiovascolare invasivo continuo (catetere venoso centrale o arterioso)
- Infusione di farmaci inotropi, vasoattivi o antiaritmici
- Defibrillazione o cardioversione
- Supporto renale in acuto (emodialisi, emofiltrazione, dialisi peritoneale)
- Pacing esterno o in fase acuta
- Supporto meccanico cardiocircolatorio
- Monitoraggio pressione intracranica in fase acuta
- Terapia anticonvulsivante complessa (ad es. stato di male resistente)
- Ipotermia indotta (ad es. post-arresto cardiaco)
- Toracentesi o pericardiocentesi in emergenza
- Posizionamento drenaggio toracico ( ad es. per Pneumotorace iperteso o versamento pleurico acuto)

## Tabella 3

Esempi di condizioni cliniche che suggeriscono il ricovero in TSI/CAD

- Malattia polmonare di media gravità, con rischio di progressione in insufficienza respiratoria
- Paziente con ossigenodipendenza > 0.5 l/minuto, a prescindere dalla causa
- Necessità di terapia frequente o continua con farmaci per aerosol (intervallo < 2 ore)
- Bronchiolite con ossigenodipendenza e distress respiratorio moderato, in peggioramento
- Paziente con rischio moderato di intubazione endotracheale (es. lattante con laringite acuta)
- Paziente con tracheotomia cronica stabilizzata, con necessità di supporto respiratorio moderato
- Aritmie non a rischio di vita, con necessità di cardioversione (farmacologica o elettrica)
- Paziente cardiocirurgico stabile, in fase post-operatoria
- Paziente stabile in fase post-cateterismo, con necessità di stretto monitoraggio
- Paziente con sepsi da meningococco, con parametri vitali stabili
- Shock compensato, con solo uso di fluidi e dopamina
- Paziente con quadro di convulsioni sensibili al trattamento, a rischio di depressione respiratoria
- Chetoacidosi diabetica, con lieve alterazione dello stato di coscienza
- Insufficienza renale acuta in fase iniziale
- Trauma cranico o politrauma di media gravità, con necessità di stretto monitoraggio

### Fattori legati alle caratteristiche della struttura ospedaliera

Un bambino in condizioni critiche può essere assistito in maniera diversa a seconda del centro di accoglienza, specie in fase iniziale. Cure di tipo intensivo possono essere fornite in almeno quattro tipi di ospedale:

1. l'ospedale provinciale con reparto di pediatria, che deve essere in grado di iniziare un trattamento intensivo;
2. il centro ospedaliero sede della terapia intensiva pediatrica di riferimento, che deve rispondere alla gran parte delle richieste assistenziali di livello intensivo, per il rispettivo bacino d'utenza, possibilmente organizzando un sistema di trasporto dedicato;
3. il centro ospedaliero per acuti, sede di Pronto Soccorso e di grossi reparti di terapia intensiva per l'adulto, coinvolti relativamente spesso nell'assistenza intensiva anche di pazienti pediatrici;
4. l'ospedale polispecialistico, che può fornire terapia intensiva pediatrica nell'ambito di particolari specialità (cardiologia, neurochirurgia, centro ustioni).

## Tabella 4

### Tipologie di TSI/CAD pediatriche in diverse strutture ospedaliere

1. TSI/CAD in un reparto di pediatria generale, come sezione distinta o con posti letto dedicati, in genere in un ospedale provinciale
2. TSI/CAD adiacente o integrata in un pronto soccorso pediatrico
3. TSI/CAD adiacente ad una terapia intensiva pediatrica [talora denominata "step-up/step-down unit", per pazienti in peggioramento da altri reparti (step-up), o per pazienti già "intensivi" ma in fase di miglioramento (step-down)]
4. Posti letto o sezione TSI/CAD all'interno di una TIP
5. TSI/CAD in un reparto specialistico (ad esempio post-chirurgico)

Analogamente, in base alle caratteristiche assistenziali ed organizzative dell'ospedale si possono prefigurare diverse tipologie anche per i reparti con attività di TSI/CAD pediatrica (vedi Tabella 4).

Inoltre, alcuni reparti TSI/CAD possono avere caratteristiche peculiari, con capacità di prestazioni assistenziali solitamente fornite in terapia intensiva. Ad esempio, nell'ambito di TSI/CAD adiacenti ad una terapia intensiva pediatrica può essere prevista l'assistenza anche di pazienti con insufficienza respiratoria acuta, che necessitano non solo di ossigeno o di pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), ma anche di una ventilazione meccanica di tipo non invasivo. La stessa prestazione potrebbe risultare invece inadeguata e rischiosa in altri contesti, ad esempio in un reparto di TSI/CAD localizzato lontano dalle cure intensive, o dislocato in un ospedale periferico dotato di scarso supporto specialistico intensivo. Nelle realtà già esistenti, i letti di TSI/CAD sono generalmente più numerosi nei cen-

tri di terzo livello, nei quali esiste anche la TIP, il pronto soccorso pediatrico o comunque una attività pediatrica di alta specializzazione (chirurgia, ortopedia, neurochirurgia, ecc.). Va comunque sottolineato che, data la peculiarità delle emergenze pediatriche, che possono avvenire ovunque ed in maniera imprevedibile, idealmente alcuni posti letto pediatrici di TSI/CAD dovrebbero essere disponibili, o prontamente attivabili, in qualsiasi struttura ospedaliera istituzionalmente deputata ad offrire assistenza anche a soggetti di età pediatrica. Ad esempio, l'attività di TSI/CAD pediatrica dovrebbe esistere anche negli ospedali distrettuali, con il compito specifico di svolgere almeno due rilevanti funzioni:

- a. stabilizzazione e trattamento iniziale del paziente critico in attesa di trasferimento ad altro centro;
- b. monitoraggio e trattamento dei pazienti con patologie di minore gravità e ad evoluzione più favorevole.

In riferimento a questa seconda funzione, va rimarcato che molti pazienti, pur essendo instabili in fase acuta, non necessitano di terapia intensiva durante l'intero periodo della loro degenza, potendo quindi essere gestiti localmente in maniera adeguata. Questo modello di assistenza, se opportunamente implementato e condotto in stretto coordinamento con i centri TIP di riferimento, può comportare rilevanti vantaggi, sia in termini di costi che di qualità delle cure, limitando inoltre trasferimenti talora inutili e rischiosi, con evidenti benefici per il paziente e per i suoi familiari.

### Caratteristiche assistenziali dei reparti pediatrici di TSI/CAD

#### Personale sanitario

È stato dimostrato che la sopravvivenza e la prognosi del bambino critico vengono favorevolmente influenzate dalla presenza di operatori specializzati nel campo della terapia intensiva pediatrica (Figura 1).



**Figura 1.**

La prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem* del bambino criticamente malato è migliore nei centri di terapia intensiva pediatrica.

## La terapia semi-intensiva pediatrica:

dove, come e per quali pazienti?

Per la caratteristica delle sue condizioni cliniche, anche il bambino in TSI/CAD richiede assistenza 24 ore su 24 da parte di personale qualificato e dedicato al paziente pediatrico. Le varie configurazioni di TSI/CAD devono quindi poter usufruire preferibilmente di medici ed infermieri afferenti dai vari settori specialistici dell'area critica pediatrica (pronto soccorso, terapia intensiva, neonatologia) o, in alternativa, dai reparti di anestesia-rianimazione e medicina d'urgenza dell'adulto. Tutti gli operatori sanitari delle TSI/CAD sono in genere coordinati da una figura professionale dedicata, con funzioni di responsabile, rappresentata da un medico esperto di terapia intensiva o di emergenza pediatrica, oppure, come accade in alcuni Paesi anglosassoni, anche da una coordinatrice infermieristica specializzata.

Il personale deve essere in grado di garantire uno stretto monitoraggio e trattamenti terapeutici relativamente complessi, di gestire accessi vascolari centrali, drenaggi toracici, cannule tracheostomiche, terapie con farmaci particolari (ad es. dopamina), di cogliere tempestivamente ogni variazione dello stato clinico del paziente, o una alterazione del suo benessere (ad es. controllo del dolore e dell'ansia). In particolare, è auspicabile che il team medico ed infermieristico sia particolarmente esperto o ben formato sulle principali emergenze pediatriche e sul supporto vitale avanzato pediatrico (PALS). Va comunque sottolineato che i programmi di formazione per tali operatori dovrebbero comprendere, oltre a sessioni teoriche ed esercitazioni pratiche durante i vari corsi formativi, anche un congruo periodo di frequenza presso centri di riferimento specialistici, esposti di routine ad un ampio volume di pazienti pediatrici con patologie complesse e gestiti da operatori sanitari particolarmente esperti nel campo delle emergenze e delle cure intensive pediatriche.

Va infine messo in risalto il ruolo quanto mai rilevante del personale infermieristico nel garantire una appropriata qualità assistenziale ai pazienti in TSI/CAD, qualità che peraltro si fonda in maniera importante anche su un numero adeguato di operatori per paziente assistito, idealmente con un rapporto infermiere/paziente non inferiore a 1:2 o 1:3 (Figura 2).

### Criteri di ammissione e di trasferimento nei reparti TSI/CAD

La diversa configurazione dei vari centri ospedalieri non permette una stretta ed univoca definizione dei criteri per il ricovero o il trasferimento dei pazienti nei o dai reparti di TSI/CAD. In ogni caso, tali criteri vanno adattati in base alle caratteristiche di integrazione e le modalità di collaborazione tra TSI/CAD ed

i sistemi di emergenza territoriale, le terapie intensive e gli altri reparti specialistici, appartenenti sia allo stesso ospedale sia ai centri di riferimento.

Alcuni esempi di parametri clinici per i quali un paziente pediatrico può essere trasferito da un reparto di TSI/CAD sono riassunti nella Tabella 5.

### Equipaggiamento e farmaci

In qualunque sede venga svolta attività di TSI/CAD devono essere sempre prontamente disponibili i principali sistemi di monitoraggio non invasivo (ECG, SatO<sub>2</sub>, End-tidalCO<sub>2</sub>, temperatura, pressione arteriosa con bracciale), nonché tutti i farmaci e dispositivi per il supporto delle funzioni vitali ed il trattamento delle varie emergenze pediatriche, di tipo respiratorio, cardiovascolare, neurologico, metabolico, traumatologico (ad esempio ecografo multidisciplinare, apparecchio Rx portatile, materiale per intubazione, drenaggi toracici, defibrillatore, ecc.) Infine, il paziente pediatrico andrebbe accolto in reparti TSI/CAD a misura di bambino, con dispositivi, attrezzature e arredi adatti a tutte le differenti fasce dell'età evolutiva, e con spazi adeguati, compresi quelli dedicati ai familiari.



**Figura 2.**

Nei reparti di TIP e TSI/CAD l'infermiere professionale assume un ruolo ancor più rilevante nel garantire un'adeguata qualità di cure al paziente pediatrico.

## Tabella 5

### Esempi di criteri clinici di trasferimento dai reparti TSI/CAD

#### Il paziente può essere trasferito dalla TSI/CAD in un reparto di minore intensità assistenziale (ad es. U.O. Pediatria) nel caso in cui:

- i livelli di cura e di monitoraggio necessari possano essere forniti in un reparto di normale degenza
- i parametri vitali siano stabili da almeno 6-12 ore
- presenti una modesta ossigenodipendenza ( $FiO_2 < 0.4$ ), stabile o in miglioramento
- sia stato estubato da almeno 6-12 ore, senza distress respiratorio e con valori emogasanalitici equilibrati
- non abbia più necessità di farmaci inotropi, vasodilatatori o antiaritmici per via endovenosa
- sia neurologicamente stabile, con eventuali convulsioni controllate da almeno 12-24 ore
- eventuali accessi vascolari arteriosi siano stati rimossi
- non ci siano state complicanze di rilievo o eventi a rischio nel periodo post-operatorio
- sia affetto da insufficienza respiratoria cronica con necessità di ventilazione meccanica, ma abbia comunque superato l'episodio acuto che ha richiesto il ricovero in TSI/CAD

**Nota:** nel caso le condizioni cliniche deteriorino, o il grado di monitoraggio e di trattamento richiesto non sia disponibile in TSI/CAD, va considerato l'immediato trasferimento o la riammissione del paziente presso una TIP.

### Attività di TSI/CAD in Italia

Nel nostro Paese l'approccio e la gestione del bambino critico risultano ancora disomogenei, con differenze rilevanti nelle diverse zone geografiche, sia in termini di qualità di cure che di organizzazione dei servizi.

Tale fenomeno è ancor più evidente nei settori ad alta specializzazione, compreso quello della terapia semi-intensiva pediatrica. In effetti, l'attività di TSI/CAD è già da tempo disponibile in alcuni centri di terzo livello e negli ospedali pediatrici, con sezioni o posti letto dedicati, solitamente collocati all'interno delle terapie intensive pediatriche. Tuttavia, tale attività non è quasi mai riconosciuta ufficialmente, spesso è stata stabilita localmente in maniera autonoma, con modalità molto variabili da centro a centro, ed è infine scarsamente coordinata con gli altri ospedali di afferenza.

In una organizzazione sanitaria avanzata come quella italiana, per ottimizzare la gestione del bambino critico andrebbero perseguiti alcuni rilevanti obiettivi:

- a. stima del fabbisogno di posti letto di TIP e TSI/CAD nel territorio nazionale;
- b. implementazione e potenziamento di strutture in grado di fornire cure pediatriche intensive e TSI/CAD, distribuite nel territorio nazionale;
- c. costruzione di una rete dell'emergenza pediatrica, con un maggior coordinamento funzionale tra i centri di diverso livello, i servizi di emergenza territoriale ed i pediatri di famiglia;
- d. implementazione, in collaborazione con i sistemi di emergenza e le Centrali Operative

del 118, di un servizio di trasporto pediatrico interospedaliero;

- e. avvio di programmi di accreditamento specifici per le varie strutture ed organizzazioni coinvolte nell'assistenza di questi malati;
- f. sistemi di verifica e di controllo continuo della qualità delle cure;
- g. programmi di formazione specifica e continua per il personale addetto all'assistenza del paziente pediatrico criticamente malato;
- h. creazione di una banca dati con raccolta di informazioni essenziali sulla popolazione dei bambini trattati in TIP e TSI/CAD, dal momento della loro presa in carico fino all'esito del loro trattamento ospedaliero, possibilmente con programmi *ad hoc* di follow-up.

Peraltro, per poter calcolare un ipotetico fabbisogno di posti letto di TSI/CAD, dovrebbero essere dapprima disponibili alcuni importanti dati epidemiologici, riguardanti il numero, le caratteristiche e le modalità con cui i pazienti pediatrici critici sono stati assistiti, negli ultimi anni, nelle diverse aree sanitarie. Andrebbero inoltre preventivamente precisati e condivisi altri aspetti essenziali, tra i quali ad esempio la definizione di TSI/CAD, i criteri di ricovero e di trasferimento da tali strutture, le modalità di integrazione e di collaborazione con i sistemi di emergenza territoriale e con le terapie intensive e gli altri reparti specialistici, appartenenti sia allo stesso ospedale sia ai centri di riferimento.

Successivamente, il numero e la destinazione di tali posti letto dovrebbero essere stabiliti in modo

coordinato, a livello regionale o di area vasta, tenendo presenti le risorse ospedaliere già esistenti, il bacino d'utenza ed il relativo flusso ospedaliero dei pazienti pediatrici, coprendo eventuali aree non protette ma evitando inefficienti duplicazioni di risorse.

### Conclusioni

Le cure al bambino critico richiedono un approccio complesso e multidisciplinare. Ogni paziente affetto da patologia acuta dovrebbe poter usufruire delle migliori cure possibili, proporzionate però al livello di gravità del quadro clinico.

Esiste tuttavia una grossa fascia di pazienti, affetti da patologie acute di complessità "intermedia", che a volte viene gestita in modo inappropriato in reparti di terapia intensiva, con occupazione di posti letto TIP ed un incongruo impiego di risorse. In altre occasioni, al contrario, tali pazienti vengono accolti in reparti di pediatria generale, spesso insufficientemente equipaggiati e con personale medico ed infermieristico non sempre preparato sulla gestione del bambino critico o a rischio.

In entrambi i casi, per motivi opposti, la risposta assistenziale appare inadeguata e richiede una revisione dei modelli organizzativi esistenti, sia per migliorare la qualità delle cure per questi pazienti, sia per razionalizzare e calibrare meglio l'impegno di risorse necessarie.

Idealmente, l'assistenza al bambino con grave patologia acuta dovrebbe essere prestata in TIP o in TSI/CAD pediatriche, in reparti comunque attrezzati e dotati di competenze mediche ed infermieristiche specialistiche, con esperienza specifica nel settore pediatrico, in un ambiente a misura del bambino e della sua famiglia.

Ciò presuppone l'esistenza di una rete assistenziale di emergenza pediatrica, coordinata dai centri di riferimento di terzo livello in stretta collaborazione con le altre strutture ospedaliere afferenti, i servizi di emergenza territoriale ed i pediatri di libera scelta.

L'implementazione di reparti pediatrici di terapia semi-intensiva e di cure ad alta dipendenza, non solo nei centri di terzo livello, ma anche nei grossi ospedali per acuti, potrebbe facilitare gli operatori sanitari nella scelta del reparto più adatto per ciascun paziente.

Aumentando i livelli di cura disponibili, è possibile fornire una buona assistenza con rapporti di costo-efficacia più favorevoli, specie nei pazienti altri-

menti candidati ad una assistenza "impropria" in TIP, allo stesso tempo riducendo il rischio di gestioni cliniche improvvisate o di qualità non ottimale.

Negli ultimi anni, il modello assistenziale delle terapie semi-intensive ha creato un clima di forte aspettativa ed interesse da parte degli operatori sanitari, soprattutto dei pediatri ospedalieri. Tuttavia, la tentazione per alcuni potrebbe essere, in maniera fuorviante, quella di attivare reparti TSI/CAD senza aver ancora i necessari requisiti, culturali e strutturali, per poterli poi gestire in maniera adeguata. Occorre invece definire al più presto i riferimenti essenziali sui percorsi diagnostici e terapeutici di questi pazienti, sui criteri di ricovero e di trasferimento, sulle capacità professionali e formative del personale sanitario, sulle caratteristiche logistiche e di equipaggiamento dei reparti, sugli indicatori specifici di qualità dei vari processi assistenziali implicati, e così via.

Per raggiungere questo rilevante obiettivo è auspicabile che a livello centrale venga dato un forte impulso di politica sanitaria, che comprenda anche l'attivazione di un tavolo tecnico multidisciplinare, composto dalle principali figure coinvolte nei servizi di emergenza, pronto soccorso e terapia intensiva. Il tavolo tecnico dovrebbe avvalersi del contributo delle principali società scientifiche coinvolte in prima linea nella gestione del bambino critico.

Prestigiose società pediatriche come la SIMEUP (Società Italiana di Medicina d'Emergenza e Urgenza Pediatrica), la SIP (Società Italiana di Pediatria), la SARNePI (Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica) e la GSPO (Gruppo di Studio di Pediatria Ospedaliera), affiancate da altrettanto importanti società dell'adulto, come ad esempio IRC (Italian Resuscitation Council), SIMEU (Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza) e SIS118 (Società Italiana Sistema 118), collaborando in maniera paritetica, potrebbero così mettere a punto le tappe operative per realizzare questo importante ed innovativo progetto.

La disponibilità di reparti pediatrici di TSI/CAD dovrà essere garantita su tutto il territorio nazionale, con piani regionali o di area vasta che coinvolgano tutte le figure istituzionalmente preposte ai servizi di emergenza e di terapia intensiva.

La tipologia dei vari reparti di TSI/CAD andrà comunque predefinita dopo una attenta valutazione delle risorse umane e strutturali disponibili, tenendo conto delle caratteristiche logistiche e geografiche che caratterizzano le diverse realtà locali.

## Bibliografia essenziale

### Bibliografia essenziale

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Hospital Care and Pediatric Section of the Society of Critical Care Medicine. Guidelines and levels of care for pediatric intensive care units. *Pediatrics* 1993; 92: 166-75.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine. Guidelines for pediatric emergency care facilities. *Pediatrics* 1995; 96: 526-37.
3. American Academy of Pediatrics, Task Force on Interhospital Transport. *Guidelines for Air and Ground Transport of Neonatal and Pediatric Patients*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 1993.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Hospital Care and Section on Critical Care; and Society of Critical Care Medicine, Pediatric Section, Admission Criteria Task Force. Guidelines for developing admission and discharge policies for the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 1999; 103: 840-42.
5. Arul GS, Spicer RD. Where should paediatric surgery be performed? *Arch Dis Child* 1998; 79: 65-70.
6. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85: 386-90.
7. British Paediatric Association. *The care of critically ill children. Report of a multidisciplinary working party on intensive care*. London: BPA, 1993.
8. Britto J, Habibi P. Stabilisation and transport of critically ill children. In: *Recent advances in paediatrics*. London: Churchill Livingstone, 1998: 85-113.
9. Craft J. The special needs of the critically ill child. *Care of the Critically Ill* 1995; 11: 13-5.
10. Cray SH, Heard CM. Transport for paediatric intensive care. Measuring the performance of a specialist retrieval service. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 287-92.
11. Doman M, Prowse M, Webb Christine. Exploring nurses' experiences of providing high dependency care in children's wards. *J Child Health Care* 2004; 8: 180-97.
12. Edge WE, Kanter RK, Weigle CGM, et al. Reduction of morbidity in interhospital transport by specialised pediatric staff. *Crit Care Med* 1994; 22: 1186-91.
13. Fiser DH, Tilford JM, Roberson PK Relationship of illness severity and length of stay to functional outcomes in the PICU: a multi-institutional study. *Crit Care Med* 2000; 28: 1173-9.
14. Fleming PJ. Intensive care for children in the UK. Present problems and possible future developments. *British Journal of Intensive Care* 1994; 199-202.
15. Gemke RJB, Bonsel GJ, the Pediatric Intensive Care Assessment of Outcome Study Group Comparative assessment of pediatric intensive care: a national multicenter study. *Crit Care Med* 1995; 23: 238-45.
16. Gemke RJB, Bonsel GJ. Comparative assessment of pediatric intensive care: a national multicenter study. *Crit Care Med*. 1995; 23: 238-45.
17. Gemke RJB, van Vught AJ. Scoring systems in pediatric intensive care: PRISM III versus PIM. *Intensive Care Med* 2002; 28: 204-7.
18. Goh AY, Mok Q. Centralisation of paediatric intensive care: are critically ill children appropriately referred to a regional centre? *Intensive Care Med* 2001; 27: 730-5.
19. Hannan E The relation between volume and outcome in health care. *N Engl J Med* 1999; 340: 1677-9.
20. Hannan E, Racz M, Kavey R, Quaegebeur JM, Williams R Pediatric cardiac surgery: the effect of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality. *Pediatrics* 1998; 101: 963-9.
21. Kronick JB, Kissoon N, Frewen TC. Guidelines for stabilizing the condition of the critically ill child before transfer to a tertiary care facility. *Can Med Assoc J* 1998; 139: 213-20.
22. Kuhlthau K, Ferris TGG, Iezzoni LI. Risk adjustment for pediatric quality indicators. *Pediatrics* 2004; 113: 210-6.
23. Kumar R, West C, Quirke C. Do children with severe head injury benefit from intensive care? *Child Nerv Syst* 1991; 7: 299-304.
24. Jaimovich DG; American Academy of Pediatrics Committee on Hospital Care and Section on Critical Care Admission and discharge guidelines for the pediatric patient requiring intermediate care. *Pediatrics*. 2004; 113:1430-3.
25. Jaimovich DG, and the Committee on Hospital Care and Section on Critical Care. Admission and discharge guidelines for the pediatric patient requiring intermediate care. *Crit Care Med*. 2004;32:1215-8.
26. McGlynn E, Halfon N Overview of issues in improving quality of care for children. *Health Serv Res* 1998; 33: 977-1000.
27. Murphy-Filkins R, Teres D, Lemeshow S, Hosmer DW. Effect of changing patient mix on the performance of an intensive care unit severity-of-illness model: how to distinguish a general from a specialty intensive care unit. *Crit Care Med* 1996; 24: 1968-73.
28. Nipshagen MD, Polderman KH, DeVictor D, Gemke RJ. Pediatric intensive care: result of a European survey. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1797-803.
29. Pearson G, Barry P, Timmins C, et al. Changes in the profile of paediatric intensive care associated with centralisation. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1670-3.
30. Pearson G, Shann F, Barry P, et al. Should paediatric intensive care be centralised? Trent versus Victoria. *Lancet*. 1997; 349: 1213-7.
31. Pearson GA, Stickley J, Shann F. Calibration of the paediatric index of mortality in UK paediatric intensive care units. *Arch Dis Child* 2001; 84: 125-8.
32. Pollack MM, Getson PR, Ruttimann UE. Efficiency of intensive care: a comparative analysis of eight pediatric intensive care units. *JAMA* 1987; 258: 1481-6.
33. Pollack MM, Katz RW, Ruttiman UE, Getson PR Improving the outcome and efficiency of intensive care: the impact of an intensivist. *Crit Care Med* 1988; 16: 11-7.
34. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16: 1110-6.
35. Pollack MM, Alexander SR, Clarke N, et al. Improved outcomes from tertiary centre pediatric intensive care. A sta-

- tewide comparison of tertiary and nontertiary care facilities. *Crit Care Med* 1991; 19: 150-9.
36. Pollack MM, Cuerton TC, Getson PR Pediatric intensive care units: results of a national survey. *Crit Care Med* 1993; 21: 607-13.
37. Pollack MM, Cuerton TT, Patel KM, Ruttimann UE, Getson PR, Levetown M. Impact of quality of care factors on pediatric intensive care unit mortality. *JAMA* 1994; 272: 941-6.
38. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III. An updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24: 742-52.
39. Pollack MM, Patel KM, Ruttiman UE. Pediatric critical care training programs have a positive effect on pediatric intensive care mortality. *Crit Care Med* 1997; 25: 1637-42.
40. Popovich J Jr. Intermediate care units: graded care options. *Chest* 1991; 99: 4-5.
41. Raffles A. Intensive care provided by local hospitals should be improved. *BMJ* 1996; 312: 120.
42. Ramenofsky M, Luterman A, Quidlen E, Riddick L, Curreri PW. Maximum survival in pediatric trauma: the ideal system. *J Trauma* 1984; 24: 818-23.
43. Randolph AG Reorganizing the delivery of intensive care may improve patient outcomes. *JAMA* 1999; 281: 1330-1.
44. Randolph AG. Paediatric index of mortality (PIM): do we need another paediatric mortality prediction score? *Intensive Care Med* 1997; 23: 141-2.
45. Rashid A, Bhuta T, Berry A. A regionalised transport service, the way ahead? *Arch Dis Child* 1999; 80: 488-92.
46. Robb HM, Hallworth D, Skeoch CH, *et al.* An audit of a paediatric intensive care transfer unit. *British Journal of Intensive Care* 1992; 2: 371-9.
47. Ruttimann UE, Pollack MM Variability in duration of stay in pediatric intensive care units: a multi-institutional study. *J Pediatr* 1996; 128: 35-44.
48. Ruttimann UE, Pollack MM, Fiser DH. Prediction of three outcome states from pediatric intensive care. *Crit Care Med* 1996; 24: 78-85.
49. Seidel JS. Emergency medical services and the pediatric patient: are the needs being met? II. Training and equipping emergency medical services providers for pediatric emergencies. *Pediatrics* 1986; 78: 808-12.
50. Seidel JS, Hornbein M, Yoshiyama K, Kuznets D, Finklestein JZ, St Geme JW Jr. Emergency medical services and the pediatric patient: are the needs being met? *Pediatrics* 1984; 73: 769-72.
51. Shann F, Pearson G, Slater A, *et al.* Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med* 1997; 23: 201-7.
52. Slater A, Shann F, for the ANZICS Paediatric Study Group. The suitability of the Paediatric Index of Mortality (PIM), PIM2, the Paediatric Risk of Mortality (PRISM), and PRISM III for monitoring the quality of pediatric intensive care in Australia and New Zealand. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 447-54.
53. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003; 29: 278-85.
54. Society of Critical Care Medicine. Consensus report for regionalisation of services for critically ill or injured children. *Crit Care Med* 2000; 28: 236-9.
55. Tarnow-Mordi WO, Tucker J, Parry GJ. Should paediatric intensive care be centralised? *Lancet* 1997; 350: 66-7.
56. Teres D, Steingrub J. Can intermediate care substitute for intensive care? *Crit Care Med* 1987; 15: 280.
57. Warne S, Garland L, Bailey L, Edees S, Weir P and Henderson J. 'The Critically Ill Children Study: A Prospective Study of the Provision and Outcome of Paediatric Intensive Care in the South West', in E.A. Glasper and L. Ireland (eds) (2000) *Evidence-based Child Health Care: Challenges for Practice*, pp. 224-43. Basingstoke: Macmillan.
58. Zimmerman JE, Wagner DP, Knaus WA, Williams JF, Kolakowski D, Draper EA. The use of risk predictions to identify candidates for intermediate care units: implications for intensive care utilization and cost. *Chest* 1995; 108: 490-9.



# L'insufficienza epatica acuta in età evolutiva

**Mariangela D'Ambrosi - Francesco Cirillo - Raffaele Iorio**

*Dipartimento di Pediatria - Università degli Studi "Federico II" - Napoli*  
riorio@unina.it

L'insufficienza epatica acuta (IEA) è una condizione rara in età pediatrica che, senza un'appropriate gestione, ha una mortalità molto elevata (70%) (1). Nell'adulto, si definisce IEA lo sviluppo di encefalopatia entro 8 settimane dall'esordio dell'ittero in un paziente senza precedente storia di epatopatia (1).

Tale definizione è inappropriata in età pediatrica poiché gli stadi precoci di encefalopatia sono di difficile riconoscimento; inoltre nel bambino l'encefalopatia può non manifestarsi fino allo stadio terminale di insufficienza epatica (2).

Infine la durata della malattia può essere di difficile valutazione soprattutto nei neonati che manifestano IEA nelle prime settimane di vita, come conseguenza di malattie metaboliche quali disordini mitocondriali o difetti di ossidazione degli acidi grassi. Una definizione di IEA più appropriata per l'età pediatrica potrebbe essere quella di malattia multisistemica in un paziente con severa disfunzione epatica senza storia di malattia epatica pre-esistente (3).

Il Gruppo di Studio sull'Insufficienza Epatica Acuta in età Pediatrica (Pediatric Acute Liver Failure Study Group, PALFSG) definisce l'IEA in età pediatrica come:

- evidenza biochimica di danno epatico;
- assenza di pre-esistente malattia epatica cronica;
- coagulopatia refrattaria alla somministrazione di vitamina K;
- INR >1.5 nel paziente con encefalopatia o >2 nel paziente senza encefalopatia (1).

In Tabella 1 è riportata la scala elaborata dal PALFSG per la valutazione dell'encefalopatia nel bambino di età inferiore ai 4 anni: vomito e difficoltà nell'alimentazione rappresentano i segni precoci, mentre irritabilità e disturbi del sonno indicano un grado più avanzato di encefalopatia (1).

L'incidenza di IEA in età pediatrica non è nota. Negli USA, ogni anno, 675 bambini ricevono il trapianto epatico e di questi il 10-13% presenta IEA. A questi numeri si devono aggiungere quelli dei bambini ricoverati per IEA che non ricevono il trapianto (3).

## Tabella 1

Score dell'encefalopatia in bambini < 4 anni

Stadio	Segni clinici	Riflessi	Segni neurologici
Precoce (I e II)	Pianto inconsolabile, disturbi del sonno, disattenzione	Iperreflessia	Non evidenti
Medio (III)	Sonnolenza, stupore	Iperreflessia	Facilmente non evidenti
Tardivo (IV)	Stato comatoso, risposta agli stimoli dolorosi (IVa), mancata risposta agli stimoli dolorosi (IVb)	Assenti	Decerebrazione, decorticazione

## Eziologia

L'eziologia dell'IEA è varia e può includere infezioni, shock, disordini autoimmuni, farmaci e tossine, disordini metabolici e cause meno frequenti come l'emocromatosi neonatale. La prevalenza delle specifiche cause di IEA nel bambino varia in funzione dell'età (Tabella 2) (2, 3).

Nei neonati le cause più comuni di IEA sono le infezioni e le malattie metaboliche ereditarie. Le epatiti virali, i disordini autoimmuni e l'epatotossicità da farmaci hanno una prevalenza maggiore nelle età successive.

Le cause variano anche in base al paese o alla regione geografica. Infatti, in regioni dove l'epatite A o E sono endemiche, queste infezioni sono la principale causa di IEA. Il PALFGS riporta che le cause di IEA in età pediatrica differiscono da quelle dell'adulto (4). In età pediatrica ci sono più casi di IEA di eziologia indeterminata e meno casi di epatotossicità da paracetamolo o da epatiti virali. Infatti, l'analisi delle cause di IEA in 348 bambini evidenziava (4):

- epatotossicità da paracetamolo (14%);
- malattie metaboliche (10%);
- epatite autoimmune (6%);
- epatotossicità da farmaci diversi dal paracetamolo (5%);
- infezioni (6%);
- altre malattie (10%);
- cause indeterminate (49%).

## Patogenesi

Il meccanismo patogenetico dell'IEA è multifattoriale e non ancora completamente chiarito (1). I principali fattori che influenzano lo sviluppo e il decorso dell'IEA sono: l'età, la suscettibilità del paziente e la gravità del danno epatico. In caso di severo danno epatocellulare, le principali funzioni metaboliche risultano compromesse, con alterazione dell'omeostasi glicemica, aumento della produzione di acido lattico, ridotta sintesi dei fattori della coagulazione e ridotta capacità detossificante. Come risultato, il paziente sviluppa coagulopatia, ipoglicemia, acidosi, aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale, convulsioni, insufficienza cardiaca, insufficienza renale, stress respiratorio, coagulazione intravascolare disseminata (CID). Spesso infezioni batteriche e fungine complicano l'IEA. Un'insufficienza multiorgano frequentemente può svilupparsi in corso di IEA ed è attribuita, in parte, al danno microvascolare (1-3).

L'aumento della pressione intracranica è la causa maggiore di mortalità in pazienti con IEA. Sebbene la patogenesi dell'encefalopatia non è ben conosciuta, sembra che l'iperammoniemia, l'aumentato afflusso sanguigno cerebrale, e l'aumentata risposta infiammatoria giochino un ruolo centrale (1,3). Due teorie sono state proposte per spiegare lo sviluppo di edema cerebrale:

1. l'ipotesi del coinvolgimento della glutammina;
2. l'ipotesi della vasodilatazione cellulare.

## Tabella 2

Principali eziologie dell'insufficienza epatica acuta (2, 3)

### Neonati/Lattanti

- Infezioni: sepsi, epatite B, adenovirus, echo virus, coxsackie B
- M. metaboliche: tirosinemia tipo 1, disordini mitocondriali, difetti di ossidazione degli acidi grassi, difetti del ciclo dell'urea, galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio
- Emocromatosi neonatale
- Intossicazione: paracetamolo
- Linfocitopenia emofagocitica familiare
- Epatite gigantomacrogliare associata ad anemia emolitica Coombs positiva (range età: 6-24 mesi).

### Bambini > 1 anno

- Epatiti virali: HAV- HBV- HCV, Epstein-Barr virus, Parvovirus B19, CMV
- Epatite autoimmune tipo I o II
- Epatotossicità da farmaci: paracetamolo, acido valproico, carbamazepina, isoniazide, alitano
- M. metaboliche: m. di Wilson, m. di Alpers.

L'iperammoniemia a livello cerebrale è detossificata mediante la conversione di glutammato a glutammina. L'accumulo di glutammina negli astrociti determina rigonfiamento cellulare ed edema cerebrale.

L'aumento di flusso sanguigno cerebrale nei pazienti con IEA può contribuire allo sviluppo di edema cerebrale facilitando il passaggio di acqua attraverso gradienti osmotici alterati, generati dall'aumentata concentrazione di glutammina negli astrociti. Inoltre, markers dell'infiammazione, come il TNF- $\alpha$ , risultano aumentati nell'IEA come espressione di una risposta infiammatoria sistemica che finisce per peggiorare l'encefalopatia (1).

### Emocromatosi neonatale

L'emocromatosi neonatale è una sindrome caratterizzata da un accumulo severo di ferro a carico di fegato, cuore, pancreas e vari altri tessuti con un'espressione di malattia molto severa e quasi sempre mortale, a volte già nella vita intrauterina, più spesso entro poche settimane dalla nascita (5). Un'importante caratteristica dell'emocromatosi neonatale è l'elevata ricorrenza di malattia all'interno della stessa famiglia, con una probabilità pari all'80% di avere un secondo figlio affetto, dopo il primo. Il meccanismo che causa l'aumento di ferro è sconosciuto e potrebbe essere dovuto ad un'anomalia del trasferimento placentare del ferro. È stata recentemente ipotizzata come causa, un'alterata risposta immunitaria materna durante la gravidanza. Per un errore di riconoscimento, la madre produrrebbe anticorpi contro una particolare proteina fetale, che nel fegato è coinvolta nella regolazione del ferro. È stata quindi proposta una terapia specifica che prevede l'uso di immunoglobuline nella madre a rischio, a partire dalla 18<sup>a</sup> settimana di gestazione. I risultati preliminari mostrano una netta diminuzione del tasso di mortalità e una minore gravità di presentazione della sindrome (6).

L'emocromatosi neonatale deve essere sospettata in ogni neonato che presenti un quadro clinico di insufficienza epatica acuta ad esordio nei primi giorni di vita. Le complicanze legate all'insufficienza epatica sono:

- le emorragie da severa coagulopatia;
- l'edema;
- l'ascite;
- l'ipoglicemia;
- l'anemia;
- l'ittero;
- l'insufficienza renale;
- le aritmie cardiache;

- l'ipertensione portale;
- l'epatocarcinoma;
- il decesso, entro il primo mese di vita, per emorragia incontrollabile o per setticemia accompagnata da insufficienza d'organo multipla.

L'encefalopatia, sebbene presente, può non essere evidente. La diagnosi è suggerita da elevati valori di sideremia, ferritina (2000-3000  $\mu\text{g/l}$ ), percentuale di saturazione della transferrina superiore all'80% e presenza di emosiderosi extraepatica.

Le possibilità terapeutiche mediche sono scarse e consistono nel tentativo di correggere le gravi alterazioni correlate all'insufficienza epatica (trasfusione di fattori della coagulazione, piastrine, albumina, plasma fresco, sostegno farmacologico dell'apparato cardiovascolare). Viene inoltre somministrato un "cocktail" antiossidante e ferrochelante costituito dall'associazione di vitamina E (20-30 IU/kg/die), N-acetilcisteina (140 mg/kg; 70 mg/kg ogni 6 ore), selenio (2-3  $\mu\text{g/kg/die}$ ), prostaglandine E1 (0.4-0.6  $\mu\text{g/kg/ora}$ ), desferrioxamina (30 mg/kg/die), fino ad ottenere valori di ferritina inferiori a 500 mcg/L. La risposta alla terapia ferrochelante, che può determinare importanti effetti collaterali, si valuta misurando l'escrezione del ferro nelle urine (sideruria) e l'andamento del quadro clinico-laboratorio (5). Se non si ottiene una soddisfacente risposta entro le settantadue ore è d'obbligo proporre il trapianto di fegato, unica possibilità di sopravvivenza, gravata comunque da un alto tasso di mortalità intra e post-operatoria (2).

### Tirosinemia tipo 1

La tirosinemia di tipo 1 è una malattia autosomica recessiva dovuta al deficit di fumaril acetoacetato-idrolasi, nella via catabolica della tirosina, che causa un accumulo di fumaril acetoacetato, succinilacetato e succinilacetone, metaboliti tossici che causano danno a fegato, rene, cuore e cervello.

Nella forma infantile precoce, la malattia insorge acutamente tra i primi 15 giorni e i 3 mesi di vita, con una sindrome caratterizzata da necrosi epatocellulare, con vomito, diarrea, ittero, ipoglicemia, edema, ascite, sindrome emorragica ed encefalopatia. È frequente la complicanza setticemica. Si associa anche una tubulopatia con rachitismo ipofosfatemico. È frequente l'insorgenza di epatocarcinoma. La diagnosi viene confermata dalla presenza di aumentate concentrazioni sieriche di tirosina, metionina e fenilalanina, presenza di succinilacetone nelle urine e dal dosaggio enzimatico sui

fibroblasti. La terapia si basa su NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione), che inibisce la tirosina ossidasi e impedisce l'accumulo di succinilacetone tossico; prevede inoltre una dieta con ridotto apporto di proteine, per prevenire l'ipertirosinemia. Nonostante la terapia, in alcuni pazienti si sviluppa un epatocarcinoma caratterizzato dall'aumento di alfa-fetoproteina, in questo caso si propone il trapianto di fegato. La diagnosi prenatale si basa sul dosaggio dei metaboliti, sullo studio enzimatico o sull'analisi genetica quando è nota la mutazione (1,2).

### Disordini mitocondriali

Le malattie mitocondriali sono molto variabili sul piano clinico, sia per quanto riguarda l'età di esordio, sia per il tipo di evoluzione, sia per gli organi coinvolti.

L'IEA causata da disordini mitocondriali è caratterizzata da ittero, acidosi metabolica con aumento dell'acido lattico, coagulopatia, ipoglicemia chetotica, iperammoniemia, ipertransaminasemia, encefalopatia progressiva. L'IEA è tipicamente associata a insufficienza multiorgano che include alterazioni neuromuscolari, insufficienza renale, cardiomiopatia, alterazione della crescita staturale-ponderale. L'evidenza di un coinvolgimento multiorgano è confermato dalla biopsia muscolare che può mostrare alterazioni mitocondriali, mentre un aumento di lattato nel liquido cefalorachidiano o la presenza di atrofia cerebrale alla TAC o alla RMN, suggerisce un coinvolgimento neurologico. L'istologia epatica dimostra steatosi microvescicolare, degenerazione degli epatociti e cirrosi micronodulare. I disordini mitocondriali sono fatali e il trapianto epatico non è indicato a causa del coinvolgimento neurologico progressivo e dell'insufficienza multiorgano per cui l'epatotrapianto non è sufficiente a risolvere il problema (1, 2).

### Malattia di Wilson

Il m. di Wilson è una malattia ereditaria autosomica recessiva caratterizzata da una alterata escrezione biliare del rame, con una prevalenza di 1/30.000 nati vivi. Mutazioni della proteina ATP7b, determinano un accumulo di rame dapprima a carico del fegato e successivamente a carico di altri organi quali SNC, cornea, rene, scheletro. Il m. di Wilson presenta notevoli difficoltà diagnostiche perché ha un'espressività clinica e laboratoristica molto variabile. Clinicamente, può manifestarsi con epatopatia, disordine neurologico progressivo o con disturbi

psichiatrici. L'interessamento epatico è più comune nei bambini e varia da un aumento asintomatico delle transaminasi a quadri di epatopatia acuta con ittero, a quadri di epatite fulminante associata ad anemia emolitica Coombs negativa e insufficienza renale.

Tipicamente la diagnosi di m. di Wilson è basata sul riscontro di:

- bassi livelli sierici di ceruloplasmina (< 20 mg/dL) nel 95% dei pazienti;
- aumento del contenuto di rame epatico (> 250 µg/g tessuto secco);
- aumentata escrezione di rame nelle urine [ $> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  (=  $1.6 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ )] nel 65% dei pazienti;
- cupruria post-penicillamina (> 1598 µg/24 h) nel 90% dei pazienti.

Considerato che in età pediatrica l'anello di Kayser-Fleischer è spesso assente, che l'analisi molecolare è diagnostica quando vengono identificate mutazioni note, ma che non possiamo escludere la diagnosi di m. di Wilson in assenza di mutazioni note (vista l'ampia eterogeneità genetica), attualmente per la diagnosi è necessaria una valutazione combinata di caratteristiche cliniche e di test biochimici. L'analisi genetica può essere utile per lo screening familiare di parenti di primo grado di un paziente con m. di Wilson con identificazione della mutazione genetica.

In tabella 3 è riportato lo score di Ferenci per la diagnosi di m. di Wilson.

I pazienti con malattia cronica beneficiano di farmaci quali penicillamina, trientina, zinco solfato o acetato. La terapia deve essere proseguita per tutta la vita. Alla sospensione della terapia segue inevitabilmente la morte per insufficienza epatica acuta. Il trapianto, nei casi di malattia cronica, è necessario solo per i pazienti con cirrosi scompensata non responsiva alla terapia farmacologica.

Il m. di Wilson è una causa non comune di epatite fulminante (2-3% dei casi) (7). Una precoce identificazione è essenziale poiché l'epatite fulminante da m. di Wilson è fatale in assenza di epatotrapianto.

L'epatite fulminante da m. di Wilson, in genere, si presenta con:

- anemia emolitica Coombs negativa con emolisi intravascolare acuta;
- coagulopatia non responsiva alla somministrazione di vitamina K;
- rapida progressione dell'insufficienza renale;
- modesto aumento delle transaminasi (< 2000 UI/L);

- normale o bassa fosfatasi alcalina (< 40 UI/L);
- bilirubina totale >20 mg/dl;
- rapporto F/M di 2:1.

È essenziale per la diagnosi un alto livello di sospetto. I parametri di laboratorio, infatti non permettono la distinzione di pazienti con epatite fulminante wilsoniana da quelli con insufficienza epatica acuta dovuta a infezioni virali o a tossicità da farmaci. In caso di epatite fulminante wilsoniana, i livelli di transaminasi, di solito inferiori a 10 volte i valori normali e inferiori ai livelli riscontrabili nell'insufficienza epatica acuta di altra eziologia, spesso portano a sottostimare la severità del quadro clinico. I livelli sierici di ceruloplasmina sono solitamente bassi (normali nel 15% dei casi) con elevata cupruria delle 24 ore. L'anello di Kayser-Fleischer è presente nel 50% dei pazienti con IEA da m. di Wilson. In molti casi però tali risultati non sono disponibili in

tempo e la diagnosi si basa solo sulle caratteristiche cliniche. Sebbene siano necessari ulteriori studi per la conferma, la presenza di bassi livelli di fosfatasi alcalina e un rapporto bilirubina/ALP > 2, possono essere marcatori indiretti di epatite fulminante da m. di Wilson. La funzionalità renale è spesso compromessa e l'elevata escrezione urinaria di rame può causare danno tubulare. La terapia di supporto dell'IEA da m. di Wilson consiste in infusioni di albumina, emofiltrazione, plasmaferesi. La terapia medica (penicillamina o zinco) non ha nessun ruolo nell'IEA wilsoniana e il trapianto epatico rappresenta l'unica opzione salva-vita.

#### *Linfoistiocitosi emofagocitica familiare*

La linfoistiocitosi emofagocitica familiare (FHL) è una malattia autosomica recessiva che colpisce circa 1/50.000 nati. È caratterizzata da una sin-

### Tabella 3

#### Score diagnostico di Ferenci

<b>Anello di Kayser-Fleischer</b> • presente /assente	2/0
<b>Sintomi neuropsichiatrici suggestivi di MW</b> • presenti / assenti	2/0
<b>Anemia emolitica Coombs negativa (con ipercupremia)</b> • Presente / assente	1/0
<b>Rame urinario (in assenza di epatite acuta)</b> • Normale • < 2 x N • > 2 x N/ Normale ma > 5 x N dopo carico con D-penicillamina	0 1 2
<b>Rame epatico</b> • Normale • 1- 5 x N • > 5 x N	-1 1 2
<b>Rodanino-positività degli epatociti</b> • Assente / presente	0/1
<b>Ceruloplasmina ( normale &gt; 20 mg/dl)</b> • Normale • 10-20 mg/dl • < 10	0 1 2
<b>Analisi delle mutazioni</b> • Mutazioni compatibili presenti in entrambi i cromosomi • Mutazioni compatibili presenti in un solo cromosoma • Nessuna mutazione	4 1 0
Score totale > 4: malattia di Wilson altamente probabile Score totale > 2 < 4: malattia di Wilson probabile Score totale 0-1: malattia di Wilson improbabile	

drome da attivazione macrofagica (definita anche linfoistiocitosi), scatenata di solito da un'infezione virale. Nella maggior parte dei casi, i primi segni comprendono febbre elevata senza causa apparente, irritabilità, malessere generale, edema e epatosplenomegalia. Possono, inoltre, comparire pancitopenia associata a citolisi epatica, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia, emodiluizione, alterazioni neurologiche, mentre gli organi viscerali e linfatici sono infiltrati da linfociti e macrofagi attivati, che fagocitano globuli rossi. I macrofagi attivati secernono grandi quantità di IL-1 e TNF alfa, che sembra responsabile della maggior parte dei segni clinici e biologici. La diagnosi è confermata dalla dimostrazione di eritrofagocitosi nel midollo, nel fegato e occasionalmente nel liquido cerebrospinale. Il trapianto epatico non è indicato. L'unica cura per la malattia è il trapianto di midollo osseo, preceduto da un trattamento di induzione che associa etoposide (VP-16), terapia steroidea e immunoglobuline antitimocitiche (ATG), per controllare l'attivazione macrofagica. L'aggiunta di una terapia intratecale con methotrexate è indicata per quei pazienti con progressivo deterioramento neurologico dopo almeno 2 settimane di terapia sistemica (8).

### Infezioni virali

Nei paesi occidentali le infezioni virali rappresentano una causa non frequente di IEA, a differenza delle aree endemiche dove i virus epatotropi rappresentano una comune causa di IEA. In pediatria la più frequente causa virale di IEA è rappresentata dall'infezione fulminante da HAV che ha anche la migliore prognosi. I virus B, C e D raramente causano insufficienza epatica fulminante nell'infanzia, mentre l'HEV può essere causa di epatite fulminante nei bambini del subcontinente indiano o di ritorno da tali aree. Le epatiti secondarie ad altri virus come EBV e Parvovirus B19 solo occasionalmente sono correlati a insufficienza epatica ed in questo caso è opportuno escludere la presenza di un deficit immunitario. Circa il 50% delle insufficienze epatiche acute di origine virale viene classificato come epatite fulminante non-A non-E.

La prognosi di questo sottogruppo è meno favorevole e solo in pochi casi non si rende necessario l'epatotrapianto. In questi casi la presentazione clinica può comprendere sintomi prodromici quali anoressia, vomito, letargia, insorgenza graduale di ittero fino alla coagulopatia ed alla encefalopatia. La diagnosi viene posta attraverso la sierologia virale e escludendo altre cause di epatite fulminante. Un discorso a parte merita l'infezione da HBV tra-

smessa per via verticale. Mentre l'infezione da madre HBsAg+/HBeAg+ esita di solito in uno stato di infezione cronica, l'infezione trasmessa da donne HBsAg+/HBeAg- ha una maggiore probabilità di scatenare un'epatite fulminante nel figlio entro le prime 12 settimane di vita a causa del passaggio, dalla madre al figlio, di virus con mutazione della regione pre-core.

### Epatite autoimmune

Le epatiti autoimmuni (tipo I e tipo II) occasionalmente possono presentarsi con insufficienza epatica acuta; l'epatite fulminante è più comune nel tipo II. La presentazione clinica è simile a quella delle epatiti virali, ma c'è spesso una storia di ittero ricorrente con letargia, astenia e perdita di peso. La diagnosi è confermata dal riscontro di valori elevati di immunoglobuline in particolare di IgG, ridotti valori del complemento (C3, C4) e dalla presenza di autoanticorpi non organo-specifici (ANA e ASMA nel tipo I, anti-LKM nel tipo II).

Nella presentazione acuta, gli autoanticorpi possono essere assenti, ma l'istologia epatica mostra necrosi epatica severa accompagnata da epatite all'interfaccia e infiltrato plasmacellulare. Alcune evidenze suggeriscono che in questi pazienti l'IEA riflette una risposta immunitaria sproporzionata a uno stimolo comune, caratterizzata da disregolazione dell'immunità umorale e cellulo-mediata. Oltre alla terapia di supporto è indicata la terapia immunosoppressiva con prednisolone (2 mg/Kg).

I corticosteroidi devono essere usati al dosaggio massimo di 60 mg poiché a dosaggio più alto possono peggiorare l'encefalopatia. La ciclosporina, usata in alternativa all'associazione prednisolone-azatioprina, è risultata efficace nell'indurre completa e persistente remissione del processo infiammatorio epatico (9).

L'epatotrapianto è indicato per i pazienti non responsivi alla terapia immunosoppressiva. In tabella 4 è riportato lo score diagnostico dell'epatite autoimmune (10). In età pediatrica è diagnostico di epatite autoimmune un titolo di ANA, SMA e LKM-1 > 1:20.

### L'epatite gigantocellulare associata ad anemia emolitica Coombs positiva

L'epatite gigantocellulare associata ad anemia emolitica Coombs positiva (Giant Cell Hepatitis- Autoimmune Hemolytic Anemia, GCH-AHA) è un'entità rara con un decorso aggressivo che usualmente porta ad IEA e morte. GCH-AHA va distinta da altre forme

**Tabella 4**

Score diagnostico dell'epatite autoimmune (10)

PARAMETRI		SCORE
Sesso	Femminile	+2
Rapporto ALP/AST o ALT	> 3 < 1.5	- 2 +2
IgG	1.5-2 volte i valori normali 1-1.5 volte i valori normali < 1	+2 +1 0
ANA, SMA, o anti- LKM1 (titolo)	> 1:80 (>1:20 in età pediatrica) 1:80 1:40 < 1:40	+3 +2 +1 0
AMA	Positivi	- 4
Markers di infezione virale	Positivi Negativi	- 3 +3
Farmaci epatotossici	Si No	- 4 +1
Alcool	< 25 gr/die > 60 gr/die	+2 - 2
Malattie autoimmuni concomitanti	Extraepatiche	+2
Altri autoanticorpi	Anti SLA/LP, actina, LC1, pANCA	+2
Istologia	Epatite all'interfaccia Plasmacellule Rosette Nessuna delle precedenti Alterazioni biliari Alterazioni atipiche	+3 +1 +1 - 5 - 3 - 3
HLA	DR3 o DR4	+1
Risposta al trattamento	Remissione Remissione poi ripresa	+2 +3

Score prima del trattamento: diagnosi definita con score > 15; diagnosi probabile con score 10-15  
Score post-trattamento: diagnosi definita con score > 17; diagnosi probabile con score 12-17.

di epatite gigantocellulare ad esordio tipicamente neonatale, ad impronta colestatica, che si associano ad infezioni e disordini metabolici. L'eziologia della GCH-AHA è sconosciuta (11,12). Nonostante l'associazione con anemia emolitica Coombs positiva e la parziale risposta a trattamenti immunosoppressivi, non sono ancora disponibili chiare evidenze sulla patogenesi autoimmunitaria della malattia. Gli autoanticorpi sono usualmente negativi e non sono presenti le caratteristiche istologiche dell'epatite autoimmune. È stato ipotizzato che la malattia sia dovuta a una disfunzione immunitaria e al rilascio incontrollato di citokine da linfociti T stimolati e cellule di Kupffer (11). Il decorso clinico è aggressivo e la prognosi usualmente infausta. I convenzionali trattamenti immunosoppressivi (steroidi, aza-

tioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, micofenolato) sono associati ad elevata tossicità e spesso determinano solo una risposta parziale o di breve durata. Il trapianto di fegato non è di solito risolutivo per la tendenza della malattia a recidivare (11,12). I risultati del trapianto di midollo osseo, praticato in alcuni casi, non sono disponibili in letteratura (12). Recentemente è stata tentata la terapia con anticorpi monoclonali.

**Epatotossicità**

Molteplici farmaci e tossine sono in grado di determinare danno epatico. L'epatotossicità da farmaci è la causa di circa il 25% dei casi di insufficienza epatica in età pediatrica. Diversi studi riportano che

la combinazione di ipertransaminasemia (ALT  $\geq$  3 volte i valori normali) e ittero (bilirubina  $\geq$  2 volte i valori normali), definita come "Hy's rule", è associata ad una mortalità del 10-50% (13).

I meccanismi dell'epatotossicità di molti farmaci restano non definiti. Il danno epatico è spesso mediato dalla formazione di metaboliti reattivi in grado di esplicare l'effetto tossico. Il tasso di produzione di tali metaboliti è influenzato da fattori genetici (attività degli enzimi implicati nella metabolizzazione dei farmaci).

Si distinguono fondamentalmente i seguenti tipi di epatotossicità:

- Epatotossicità diretta, che deriva dalla somministrazione di farmaci intrinsecamente epatotossici (es. paracetamolo, ciclofosfamide, vitamina A, ferro, rame), con reazione dose dipendente;
- Epatotossicità da reazione avversa a farmaci somministrati a dosaggio terapeutico, che può essere ascritta a fenomeni di tipo idiosincrasico; in questo caso l'epatotossicità è imprevedibile e non è correlata alla dose. Il danno di tipo idiosincrasico può essere sostenuto da difetti metabolici ereditari (idiosincrasia metabolica) o da iperreattività di tipo immunoallergico.

L'epatotossicità da farmaci può manifestarsi con quadri clinici estremamente variabili: da alterazioni laboratoristiche isolate a quadri di epatite fulminante con necessità di epatotraspianto. In pratica, gli effetti tossici dei farmaci sul fegato possono riprodurre l'intero spettro delle malattie epatiche. I quadri clinici di più comune osservazione sono l'epatite acuta, la colestasi pura o l'epatite con colestasi (Tabella 5).

In molti casi il danno epatico è asintomatico ed è rivelato solo da un incremento delle transaminasi o da sintomi non specifici quali astenia ed anoressia. Il quadro istologico, che raramente viene valutato, è caratterizzato da necrosi degli epatociti con cospicuo infiltrato infiammatorio; sono suggestivi di epatotossicità da farmaci la presenza di eosinofili nell'infiltrato infiammatorio e la prevalenza di necrosi centrolobulare.

Il decorso dell'epatite acuta da farmaci è caratterizzato da un rapido miglioramento dei sintomi e una completa guarigione entro 1-3 mesi dalla sospensione del farmaco. Qualche volta, il decorso può essere più severo con insorgenza di epatite fulminante (mortalità ~90%) che richiede epatotraspianto.

Il sospetto e la conferma diagnostica di un'epatopatia da farmaci devono basarsi innanzitutto su un'accurata anamnesi e sull'esclusione delle altre principali cause di epatopatia che possono determinare quadri clinici simili e per cui sono disponibili specifici test diagnostici. In tabella 6 è riportato uno score clinico per la diagnosi di epatotossicità da farmaci (14). Sulla base dello score, un nesso di causalità è accettato se il punteggio è  $> 17$ , probabile se il punteggio è tra 14 e 17, possibile con un punteggio 10-13, improbabile con un punteggio 6-9, escluso con un punteggio  $< 6$ .

L'epatotossicità da paracetamolo è suggerita da una storia di eccessiva ingestione a scopo intenzionale o non di dosi superiori a 150 mg/kg ( $> 200$  mg/kg in bambini  $< 6$  anni) (15). In Inghilterra l'overdose intenzionale di paracetamolo è la più comune causa di epatotossicità. La terapia con N-acetilcisteina per via endovenosa può prevenire il danno epatico (necrosi massiva). L'epatotossicità da paracetamolo è di tipo diretto, dose dipendente.

## Tabella 5

Farmaci potenzialmente epatotossici e tipo di danno prodotto

TIPO DI DANNO	FARMACI EPATOTOSSICI
<b>Epatocellulare</b>	Acarbose, Acido valproico, Allopurinolo, Amiodarone, Antiretrovirali, Baclofen, Bupropione, Erbe medicinali (es. camedrio, kava kava), FANS, Fluoxetina, Isoniazide, Ketoconazolo, Lisinopril, Losartan, Metotrexate, Omeprazolo, Paracetamolo, Paroxetina, Pirazinamide, Rifampicina, Risperidone, Sertralina, Statine, Tetracicline, Trazodone
<b>Colestatico</b>	Amoxicillina + Acido clavulanico, Antidepressivi triciclici, Clopidogrel, Clorpromazina, Contraccettivi orali, Eritromicina, Estrogeni, Fenotiazine, Irbesartan, Mirtazapina, Steroidi anabolizzanti, Terbinafina
<b>Misto</b>	Amitriptilina, Azatioprina, Captopril, Carbamazepina, Cipropeptadina, Clindamicina, Enalapril, Fenitoina, Fenobarbital, Flutamide, Nitrofurantoina, Sulfonamidi, Trazodone, Trimetoprim + Sulfametossazolo, Verapamil

Il paracetamolo è metabolizzato soprattutto attraverso glucuronidazione e solfatazione e circa il 55% viene escreto con le urine come coniugato all'acido glucuronico ed il 30% come solfo-coniugato.

Una piccola frazione è metabolizzata a reattivi intermedi, attraverso il sistema di ossidazione microsomiale del citocromo P450, con formazione di un metabolita tossico (N-acetil-p-benzochinone, NAPQI), responsabile dell'epatotossicità.

A dosi normali si formano solo piccole quantità NAPQI, che vengono inattivate dal glutathione. Dopo dosi elevate di paracetamolo si formano grandi quantità di NAPQI che non possono essere inattivate dal glutathione disponibile a livello epatico. Sono stati proposti altri fattori di rischio per la tossicità da paracetamolo quali: alcolismo, digiuno o scarso stato nutritivo.

### Gestione del bambino con insufficienza epatica acuta

#### Riconoscimento del paziente con IEA

Tutti i pazienti con anamnesi negativa per malattia epatica cronica, con ipertransaminasemia, iperbilirubinemia coniugata, coagulopatia (INR > 2) non responsiva alla somministrazione parenterale di vitamina K, devono essere inviati il più presto possibile presso un centro specializzato di epatologia collegato ad un centro trapianti o con possibilità di praticare l'epatotrapianto (1).

#### Identificazione delle cause di IEA

L'identificazione della causa di IEA è essenziale per iniziare una terapia specifica quando disponi-

## Tabella 6

Score clinico per la diagnosi di epatotossicità da farmaci (14)

	SCORE
<p><b>Relazione temporale tra farmaco e reazione tossica</b></p> <p><b>Latenza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>da 4 giorni a 8 settimane (o meno di 4 giorni in caso di riesposizione)</li> <li>meno di 4 giorni o più di 8 settimane</li> </ul> <p><b>Intervallo tra sospensione e inizio delle manifestazioni:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0-7 giorni</li> <li>8-15 giorni</li> <li>&gt;15 giorni (eccetto nei casi di lunga emivita, es. amiodarone)</li> </ul> <p><b>Intervallo tra sospensione e normalizzazione dei parametri di laboratorio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;6 mesi (danno colestatico o misto) o &lt;2 mesi (danno epatocellulare)</li> <li>&gt;6 mesi (danno colestatico o misto) o più di 2 mesi (danno epatocellulare)</li> </ul>	<p>3</p> <p>1</p> <p>3</p> <p>0</p> <p>-3</p> <p>3</p> <p>0</p>
<p><b>Esclusione di altre cause (epatite virale, epatopatia alcolica, ostruzione biliare, danno epatico pre-esistente, epatopatia ischemica)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>esclusione completa</li> <li>parziale</li> <li>identificazione di cause alternative possibili o probabili</li> </ul>	<p>3</p> <p>0</p> <p>-1</p>
<p><b>Manifestazioni extra-epatiche (rash, febbre, artralgia, eosinofilia, citopenia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4 o più</li> <li>2 o 3</li> <li>1</li> <li>nessuna</li> </ul>	<p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>
<p><b>Intenzionale o accidentale ri-esposizione al farmaco</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>positivo re-challenge test</li> <li>negativo o assente re-challenge test</li> </ul>	<p>3</p> <p>0</p>
<p><b>Precedenti casi riportati in letteratura di epatotossicità associati al farmaco</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si</li> <li>No (farmaci in commercio da 1 a 5 anni)</li> <li>No (farmaci in commercio da più di 5 anni)</li> </ul>	<p>2</p> <p>0</p> <p>-3</p>
<p>Il nesso di causalità è accettato se il punteggio è &gt;17, probabile se il punteggio è tra 14 e 17, possibile con un punteggio 10-13, improbabile con un punteggio 6-9, escluso con un punteggio &lt;6.</p>	

bile, e per valutare l'eventuale necessità di epatotrapianto (1).

Un'accurata anamnesi deve includere: il tipo di esordio, familiarità per malattie epatiche, consanguineità, esposizione a farmaci, droghe o sostanze tossiche. L'esame obiettivo deve essere mirato alla ricerca di segni o sintomi di infezione, di malattie croniche, di epatopatia. All'ingresso, e ad intervalli regolari durante il ricovero, è necessario un accurato esame neurologico per valutare la presenza e il grado di encefalopatia ed eventuali modifiche dello stato neurologico che possono riflettere un peggioramento dell'edema cerebrale, un'emorragia cerebrale, una sepsi o disordini metabolici. Gli esami di laboratorio devono comprendere emocromo, elettroliti sierici, urea e creatinina, calcio fosforo e magnesio, glicemia, EAB, screening per sostanze tossiche e livelli sierici di paracetamolo, screening per infezioni virali (HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, Parvovirus B19), immunoglobuline sieriche, autoanticorpi, screening per malattie metaboliche (cupremia, ac. lattico, piruvato, acidi organici urinari, succinilacetone urinario). Indagini strumentali devono essere mirate ad escludere una cardiopatia, alterazioni anatomiche del fegato, alterata perfusione epatica, emorragia o edema cerebrale. Se la causa rimane sconosciuta, è possibile effettuare una biopsia epatica, previa correzione della coagulopatia, per valutare l'indicazione di una specifica strategia terapeutica.

#### *Approccio clinico del bambino con insufficienza epatica acuta*

Il trapianto epatico ha indubbiamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti con IEA, ma spesso un monitoraggio intensivo, un precoce e migliore trattamento delle complicanze, può evitare il trapianto (16,17). Tutti i bambini con IEA devono ricevere pochi stimoli e procedure dolorose per ridurre il rischio di un aumento acuto della pressione intracranica. I bambini con encefalopatia o INR > 4 (senza encefalopatia) devono essere ricoverati in un reparto di terapia intensiva con monitoraggio continuo. La sedazione è controindicata, a meno che il paziente non sia intubato, poiché può aggravare l'encefalopatia e provocare una depressione respiratoria. Indicazioni alla ventilazione meccanica sono rappresentate da presenza di iperossia ed encefalopatia di grado 3 o 4. Nelle unità di terapia intensiva devono essere monitorati: saturazione di ossigeno, diuresi, pressione arteriosa, glicemia, segni neurologici. Giornalmente devono essere praticati: emocromo, elettroliti, indici di coagulazione. I pazienti in ventilazione meccanica devono avere

un accesso venoso per il monitoraggio della pressione arteriosa e per infusioni e prelievi.

Somministrazioni endovenose di soluzione glucosata (infusione di glucosio a 6-8 mg/kg/min) sono raccomandate per il trattamento dell'ipoglicemia. La quantità di liquidi introdotti deve essere ridotta al 75% dei liquidi di mantenimento, se non vi sono segni di disidratazione, per evitare lo sviluppo di edema cerebrale (3,16).

Il 60% circa delle morti di pazienti con IEA è attribuito alle sepsi. Terapie profilattiche con antibiotici ad ampio spettro riducono significativamente il rischio di episodi infettivi batterici (dal 61 al 32%). Le infezioni più comunemente colpiscono le vie respiratorie (47%) e le vie urinarie (23%). I batteri Gram positivi sono i germi più comunemente isolati (70%) (17). In associazione con la terapia antibiotica parenterale, deve essere praticata una profilassi topica con antimicotici. L'efficacia di una profilassi sistemica con antimicotici non è stata studiata sistematicamente. Le infezioni micotiche sistemiche sono molto difficili da diagnosticare, ma la presenza di insufficienza renale, colestasi severa, concomitante terapia immunosoppressiva o peggioramento degli indici di coagulazione, sono importanti fattori di rischio per una micosi sistemica. L'antibiotico più usato è il cefuroxime da solo o associato all'anfotericina B. Nei bambini con IEA, dopo l'emocoltura si dovrebbe considerare l'inizio del cefuroxime endovena come terapia profilattica (3,17).

Gli indici di coagulazione possono essere significativamente alterati nei pazienti con IEA. La correzione della coagulopatia da sempre si è avvalsa di infusione di plasma fresco congelato, piastrine, crioprecipitati ed emazie concentrate. Purtroppo l'uso di questi prodotti spesso non corregge la coagulopatia. Le somministrazioni di vitamina K non migliorano la coagulazione nell'IEA. Il plasma fresco congelato dovrebbe essere evitato nell'IEA, tranne nei casi di emorragia in atto o se il paziente è emodinamicamente instabile. Problemi associati con l'uso di plasma fresco congelato sono il sovraccarico di volume, rischio di infezioni e breve durata d'azione. Il fattore VII è il promotore iniziale dell'emostasi ed è il primo fattore a ridursi nell'IEA. Il fattore VII ricombinante (rFVIIa) alla dose di 80 µg/kg può normalizzare il tempo di protrombina in 12 ore circa e ha il vantaggio di piccoli volumi, durata dose-dipendente e nessun rischio di trasmettere infezioni. L'uso del rFVIIa deve essere considerato nei bambini con IEA con shock emorragico o prima di procedure invasive come la biopsia (3). Un allungamento del tempo di protrombina associato a trombocitopenia è un importante fattore di rischio per emorragia. Il

tratto gastrointestinale è il principale sito a rischio di sanguinamento. Terapie profilattiche con ranitidina o inibitori di pompa protonica si sono dimostrate efficaci nel ridurre l'incidenza di sanguinamento gastrointestinale. Il sucralfato ha mostrato un potenziale vantaggio nel ridurre la colonizzazione gastrica e le infezioni respiratorie, ma la sua efficacia non è stata valutata nell'IEA.

L'insufficienza renale con oliguria e anuria deve essere trattata con mantenimento del volume circolante mediante somministrazione di colloidi o plasma fresco congelato. Possono essere prese in considerazione somministrazioni di furosemide per via endovenosa; talvolta è necessaria la dialisi per controllare l'edema cerebrale.

Il trattamento dell'edema cerebrale è impegnativo. La restrizione di liquidi e la somministrazione endovenosa di mannitolo (0.5 g/kg ogni 4-6 ore) è utile, ma in caso di coma epatico di grado III o IV è richiesta la ventilazione assistita (16, 17).

Se è individuata la causa specifica dell'IEA, devono essere praticate terapie mirate, poiché aumentano le possibilità di sopravvivenza e riducono le richieste di epatotraspianto. L'uso della N-acetilcisteina (NAC) nel trattamento dell'epatotossicità acuta da paracetamolo è ben documentata. La somministrazione, entro 8 ore dall'ingestione acuta di paracetamolo, è efficace nella prevenzione del danno epatico (3). Il meccanismo d'azione si basa sul ripristino di adeguate riserve di glutazione. È importante un'iniziale valutazione clinica del bambino che ha ingerito una dose acuta di paracetamolo > 200 mg/kg. L'inizio della terapia con NAC deve basarsi sui livelli ematici di paracetamolo determinati entro le 4-24 ore dall'ingestione, valutati sul nomogramma di Rumack-Matthews. La durata (20-72 ore), la dose e la via di somministrazione (orale o intravenosa) del NAC dipendono dal rischio di epatotossicità. La dose orale di NAC è di 140 mg/kg (attacco) e 70 mg/kg ogni 4 ore per 17 somministrazioni. La dose endovena è di 150 mg/kg in 200 ml di soluzione glucosata al 5% per 15 min, 50 mg/kg in 500 ml di soluzione glucosata al 5% per 4 ore e poi 100 mg/kg in 1000 ml di soluzione glucosata al 5% per 15 ore. La somministrazione endovenosa di NAC è approvata per bambini di peso > 20 kg. Per bambini di peso inferiore a 20 kg è consigliabile una soluzione con una maggiore concentrazione di NAC per prevenire l'iponatriemia da eccessiva somministrazione di liquidi (3). Recenti evidenze hanno mostrato che la terapia con NAC è efficace anche se iniziata dopo 24 ore dall'ingestione di paracetamolo. La NAC si è dimostrata efficace anche in casi di IEA non indotta dal paracetamolo. In questi casi la NAC migliora l'os-

siginazione epatica, migliora gli indici di coagulazione e riduce la progressione dell'encefalopatia (3). In Tabella 7 sono riportati i punti principali nella gestione di un paziente con IEA.

#### Indicazioni al trapianto

L'IEA nei bambini può rapidamente peggiorare. La progressione dal grado 0 di encefalopatia al grado 3 o 4 può essere molto rapida (3 giorni). È raccomandato un immediato riferimento presso un centro trapianti poiché circa la metà dei pazienti con encefalopatia di grado 3 o 4 muore prima che si renda possibile l'epatotraspianto (16, 17).

Il trapianto epatico ha migliorato in modo drammatico la sopravvivenza dei pazienti con IEA con una sopravvivenza ad un anno stimata del 70-80% (2). Indicatori prognostici per la sopravvivenza dei pazienti con IEA non sono ben definiti in età pediatrica (2). La decisione di candidare il paziente al trapianto epatico deve essere presa quando la possibilità di risoluzione spontanea della malattia è bassa e il paziente non presenta insufficienza respiratoria o danno neurologico irreversibile. La necessità dell'epatotraspianto deve essere rivalutata frequentemente sulla base delle condizioni cliniche del paziente. La prognosi dipende dall'eziologia della malattia, dall'età del paziente, dalle caratteristiche cliniche, dai parametri biochimici, dal grado di encefalopatia. I bambini con IEA indeterminata, IEA da reazioni idiosincrasiche a farmaci, o IEA da m. di Wilson hanno poche possibilità di sopravvivere senza trapianto. Pazienti con epatite autoimmune fulminante, coagulopatia o IEA da paracetamolo senza acidosi e bambini con malattie metaboliche acute o IEA da shock hanno maggiori possibilità di sopravvivere senza trapianto. I pazienti con disordini mitocondriali hanno una prognosi sfavorevole nonostante il trapianto. Anche i pazienti con encefalopatia di grado II o III, tempo di protrombina > 50 secondi, IEA da paracetamolo con iperlattacidemia o pH < 7.3 hanno poche possibilità di sopravvivere senza trapianto (1, 17).

Un immediato riferimento al centro trapianti è indicato in presenza di (2):

- Tempo di protrombina > 60 sec
- Riduzione dei livelli di transaminasi
- Bilirubina > 17.5 mg/dl (300 mmol/l)
- Riduzione delle dimensioni del fegato
- Ph < 7.3
- Ipoglicemia < 70 mg/dl (4 mmol/l)
- Coma epatico di grado II o III
- Intervallo tra comparsa di ittero e encefalopatia > 7 giorni.

**Tabella 7**

Gestione del paziente con IEA (3)

ALTERAZIONI	TRATTAMENTO	COMMENTI
Stato ipermetabolico	Glucosio e.v. Alimentazione ipercalorica	Monitoraggio glicemia Dieta ipoproteica
Alterazioni della coagulazione	Plasma fresco congelato Trasfusione di piastrine rFVIIa Plasmaferesi o crioprecipitati	Emorragia in atto con shock Emorragia in atto con PLT < 20.000 mm <sup>3</sup> Procedure invasive Elevato rischio di sanguinamento in base ai valori di PT e INR
Rischio di sepsi	Cefuroxime e considerare anfotericina B	Terapia profilattica
Encefalopatia (iperammoniemia)	Decontaminazione intestinale (lattulosio e neomicina) Antagonisti delle benzodiazepine (flumazenil)	
Edema cerebrale	Monitoraggio pressione intraventricolare	Mantenere pressione di perfusione intracranica > 40 mmHg
Insufficienza epatica	<b>Terapia medica</b> Plasmaferesi NAC Prostaglandine <b>Terapia chirurgica</b> Trapianto Assistenza epatica extracorporea	Coagulopatia/encefalopatia IEA da paracetamolo e non Coagulopatia/encefalopatia

Controindicazioni assolute e relative al trapianto includono sepsi e infezioni non controllate, tumori recenti o in atto, ipertensione endocranica o emorragie intracraniche, malattie sistemiche o epatiche progressive o allo stadio terminale non curabili con il trapianto. L'importanza della conoscenza di fattori predittivi di scarsa prognosi pre-trapianto è stata per prima riconosciuta da Malatack nel 1987, il quale identificava 4 fattori di rischio in base ai quali calcolare il rischio di morte entro 6 mesi in assenza di trapianto (tabella 8): storia di ascite, bilirubina indiretta > 6 mg/dl, colesterolo < 100 mg/dl, e tempo di trombo-plastina parziale prolungato (> 20 sec.). Un limite dello score di Malatack è il piccolo campione di pazienti su cui è stato validato. Nel 2002 è stato sviluppato e validato uno score di severità di malattia su un ampio campione multicentrico di bambini con insufficienza epatica in attesa di trapianto (Pediatric End-Stage Liver Disease, PELD) (18). Lo score è basato sull'analisi di cinque parametri obiettivi e riproducibili.

Per ogni paziente, attraverso lo score PELD, viene valutato il rischio di morte entro tre mesi in assenza di trapianto.

Lo score è calcolato attraverso una formula che usa i seguenti parametri:

- INR
- Bilirubina
- Albumina
- Età < 1 anno
- Scarsa crescita (peso e altezza < 2 DS).

Lo score varia da valori negativi a valori positivi. Più alto è il valore dello score, maggiore è il rischio di morte pre-trapianto.

Il PELD score è calcolato usando la seguente formula:

$$\text{PELD Score} = 0.480 \times \text{Log e (bilirubina mg/dL)} + 1.857 \times \text{Log e (INR)} - 0.687 \times \text{Log e (albumina g/dL)} + 0.436 \text{ se il paziente ha meno di 1 anno e } + 0.667 \text{ se il paziente presenta scarsa crescita (} < -2 \text{ deviazioni standard). Lo score è poi moltiplicato per 10 e arrotondato al numero intero (18).}$$

Lo **Stato 1** identifica una categoria di pazienti con IEA a esordio improvviso o severo e aspettativa di vita di pochi giorni o poche ore, che hanno eccezionalmente la precedenza, nella lista d'attesa, rispetto allo score PELD.

**Tabella 8**

## Punteggio di Malatack

PARAMETRI	PUNTEGGIO
Colesterolo < 100	15
Ascite presente	15
Bilirubina indiretta > 6 mg/dl	13
Bilirubina indiretta > 3 e > 6 mg/dl	11
PTT > 20 sec rispetto al normale	10

Punteggio 0-28: rischio basso - Punteggio 29-39: rischio moderato - Punteggio > 39: rischio elevato

**Conclusioni**

L'IEA è una condizione rara, ma spesso fatale in età pediatrica. L'eziologia include: infezioni, farmaci o tossici, malattie metaboliche, tumori, epatopatie autoimmuni, ischemia, danno da irradiazione, ma la maggior parte dei casi è di origine sconosciuta. I bambini con IEA devono essere riferiti e gestiti presso centri specializzati con possibilità di praticare epatotraspianto. Il trapianto epatico deve essere praticato solo se la sottostante patologia è curabile con l'epatotraspianto e se la prognosi post-trapianto è migliore di quella della patologia sottostante. In molti casi di IEA, infatti, c'è la possibilità di risolu-

zione spontanea con terapie mediche di supporto. Il trapianto epatico, negli ultimi anni, ha migliorato drammaticamente la prognosi dei pazienti con IEA. Attualmente la sopravvivenza ad 1 anno dal trapianto è di circa il 90%. Comunque, nonostante le migliori conoscenze delle cause di IEA, la disponibilità di terapie intensive e la possibilità di epatotraspianto, l'IEA è fatale per un'alta percentuale di pazienti. Sforzi futuri dovranno essere mirati a sviluppare migliori tecniche di supporto (fegato artificiale, trapianto di epatociti), terapie specifiche per malattie metaboliche (terapia genica) e per le malattie autoimmuni o infiltrative, e nuove terapie mediche per le cause emergenti di IEA indeterminata.

## Bibliografia essenziale

## Bibliografia essenziale

- Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 149-68.
- Kelly DA. Managing liver failure. *Postgrad Med J* 2002; 78: 660-7.
- Cochran JB, Losek JD. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23: 129-135.
- Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006; 148: 652-8.
- Whittington PF, Kelly S, Ekong UD. Neonatal hemochromatosis: fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transplant*. 2005; 9: 640-5.
- Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal hemochromatosis. *Lancet* 2004; 364: 1690-98.
- Roberts EA, Schilsky ML. AASLD Practice guidelines: A practice guideline on Wilson Disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475-92.
- Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elander G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367-2373.
- Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 635-39.
- Czaja AJ, Freese DK. AASLD Practice guidelines: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-97.
- Gorelik M, Debski R, Frangoul H. Autoimmune hemolytic anemia with giant cell hepatitis: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 837-9.
- Sykes M, Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature* 2005; 435: 620-7.
- Bjornsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 521-28.
- Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000; 33: 949-52.
- Burillo-Putze G, Mintegui S, Munne P. Change in pediatric toxic dose of acetaminophen. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 88-89.
- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197.
- Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr traspl* 2004; 8: 584-588.
- McDiarmin SV, Anand R, Lindblad AS et al. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 173-81.



# Genitori informati, bambini più sicuri.



## Continua la campagna "Bimbi Sicuri 24 ore su 24".

Troppo spesso le mamme e i papà non sono a conoscenza di alcune regole elementari per prevenire gli incidenti ai loro bambini, in casa e fuori. Nasce così, per contribuire alla sensibilizzazione e allo sviluppo di comportamenti idonei a tutelare la sicurezza dei bambini, la campagna "Bimbi Sicuri 24 ore su 24", promossa dalla Società Italiana di Pediatria, dalla Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza Pediatrica, dalla Società Italiana di Neonatologia, dalla Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, dalla Federazione Italiana Medici Pediatri, dalla Federazione Italiana Collegio Ostetriche e da Chicco. Per la riuscita dell'operazione il vostro appoggio è prezioso e richiede uno sforzo minimo: è sufficiente esporre nel vostro studio la locandina e distribuire ai genitori la Guida alla Sicurezza ricca di consigli pratici, soluzioni, suggerimenti. Da parte di tanti bambini, un grandissimo "grazie" di cuore.

La guida è consultabile e scaricabile anche dai siti <http://sicurezza.chicco.com>, [www.bimbisicuri.org](http://www.bimbisicuri.org) e dai siti delle società scientifiche e delle federazioni che promuovono l'iniziativa: [www.sip.it](http://www.sip.it), [www.simeup.com](http://www.simeup.com), [www.neonatalogia.it](http://www.neonatalogia.it), [www.sipps.it](http://www.sipps.it), [www.fimp.org](http://www.fimp.org), [www.fnco.it](http://www.fnco.it)



Società Italiana di Neonatologia



Campagna a favore della sicurezza dell'infanzia premiata dalla Commissione Europea per la sicurezza stradale.

