

chia coli against travellers' diarrhoea: a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled field trial. *Lancet* 2008;371:2019-25.

7. Buettcher M, Baer G, Bonhoeffer J, Schaad UB, Heininger U. Three-year surveillance of intussusception in children in Switzerland. *Pediatrics* 2007;120:473-80.

8. Armon K, Riordan A, Playfor S, et al. Hyponatremia and hypokalemia during intravenous fluid administration. *Arch Dis Child* 2008;93:285-7.

9. Coulthard MG. Will changing maintenance intravenous fluid from 0.18% to 0.45% saline do more harm than good? *Arch Dis Child* 2008;93:335-40.

10. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007;335:1244-7.

11. Grodzinsky E, Fälth-Magnusson K, Högborg L,

Jansson G, Laurin P, Stenhammar L. IgA endomysium antibodies - an early predictor for celiac disease in children without villous atrophy. *Acta Paediatr* 2008;97:972-6.

12. Simeone D, Miele E, Boccia G, Marino A, Troncone R, Staiano A. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. *Arch Dis Child* 2008 Jun 18.

13. Sommerfield T, Chalmers J, Youngson G, Heeley C, Fleming M, Thomson G. The changing epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in Scotland. *Arch Dis Child* 2008;93:1007-11.

14. Akobeng AK. Crohn's disease: current treatment options. *Arch Dis Child* 2008;93:787-92.

15. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:299-307.

16. Wadhvani SI, Turmelle YP, Nagy R, Lowell J, Dillon P, Shepherd RW. Prolonged neonatal jaundi-

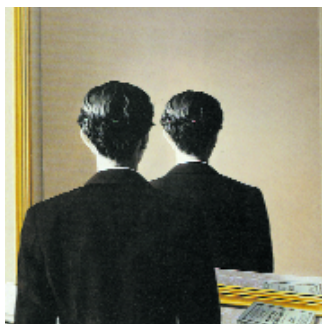
ce and the diagnosis of biliary atresia: a single-center analysis of trends in age at diagnosis and outcomes. *Pediatrics* 2008;121:e1438-40.

17. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008;47:1233-40.

18. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. Outcome for children with cyclical vomiting syndrome. *Arch Dis Child* 2007;92:1001-4.

19. McCullough S, Halton T, Mowbray D, McFarlane PI. Lingual sucrose reduces the pain response to nasogastric tube insertion: a randomised clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F100-3.

20. Underwood K, Rubin S, Deakers T, Newth C. Infant botulism: a 30-year experience spanning the introduction of botulinum immune globulin intravenous in the intensive care unit at Children's Hospital Los Angeles. *Pediatrics* 2007;120:e1380-5.



GENETICA

Capitolo difficile: difficile in particolare scegliere, fra i grandi progressi della materia, le novità "applicabili".

SULLA GENETICA DELLA FRAGILITÀ OSSEA

Non pare che, a differenza di quanto si era (forse) portati a presumere, l'osteoporosi senile sia legata a caratteristiche genetiche recettoriali per la vitamina D.

Uno studio *genome-wide* su una popolazione islandese di 5861 persone è alla ricerca di un'associazione tra 301.019 *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) e la densità dell'osso in corrispondenza dell'anca e della colonna lombare. Successivamente una ricerca, ristretta a 74 SNP e a 32 loci, è stata svolta su tre popolazioni, sempre di discendenza europea, ancora in Islanda, ma anche in Australia e in Danimarca¹. Varianti genetiche associate a modificazioni della densità ossea sono state trovate in tre regioni già considerate importanti a questo fine, per motivi fisiologici: una sita in 13q14 dove si trova il gene attivatore del recettore nucleare kappaB ligando (RANKL), due nel gene osteoprotegrin (OPG), sito in 8q24; e infine il recettore

1 per gli estrogeni (ESR1), sito in 6q25. Altre due regioni associate a osteoporosi e fratture per piccoli traumi sono in 1p36 e nella regione del complesso maggiore di istocompatibilità 6p21.

Un secondo studio *genome-wide* su 314.075 SNP svolto in UK ha dato risultati solo in parte simili: confermata l'associazione di osteoporosi e fragilità con la presenza di tre diversi SNP sul cromosoma 8, in vicinanza del gene OPG, e di un SNP sul cromosoma 11 in vicinanza del gene *Lipoprotein-Receptor Related Protein 5* (LRP5). Queste varianti si ritrovano in un quinto della popolazione generale e potrebbero essere oggetto di screening².

Ma, forse, per oggi o per domani, ci si potrebbe domandare: a che pro?

Tutto questo, comunque, potrebbe esortare a dimenticare le ipotesi di facilitazione dell'assorbimento del calcio in età infantile-giovanile sia mediante l'assunzione di vitamina D, sia mediante l'assunzione di latte, sia mediante l'attività fisica, per proteggere dalle fratture in età avanzata che sembrerebbero dipendere da altri meccanismi e da altri geni. O forse no. Comunque, un argomento in via di sviluppo.

SULLA GENETICA DEL NEUROBLASTOMA

Altra ricerca *genome-wide* su 1032 pazienti con neuroblastoma e 2043 controlli. Un'associazione tra la presenza di neuroblastoma e 3 *Single Nucleotide*

Polymorphism (SNP) e la banda del cromosoma 6p22 contenente i geni candidati FLJ22536 e FLJ44180. Una omozigosi per il più significativo dei tre SNPs, rs6939340, comporta un'associazione con OR 1,97. L'associazione con l'allele di maggior rischio in 6p22 comporta una maggiore aggressività e precocità di metastasi del neuroblastoma. Tutto, o quasi, come prevedibile, e specialmente l'oncologia finisce in genetica³.

SULLA GENETICA DELLA CARDIOMIOIPERTROFIA A ESORDIO PEDIATRICO

Otto geni (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNT3, TPM1, MYL3, MYL2, ACTC) sono associati a cardiomiopertrofia dell'adulto, in quanto codificano per sarco-proteine che, mutate, conducono alla patologia miocardica. Mutazioni di questi geni sono state trovate in 25 su 51 cardiomiopatie ipertrofiche apparentemente "sporadiche" a esordio pediatrico, e in 21 su 33 cardiopatie familiari. In sostanza, una ragionevole evidenza di una patologia genetica anche per le cardiopatie ipertrofiche a esordio precoce⁴.

SINDROME DI DOWN E PATOLOGIA EMATO-ONCOLOGICA

L'associazione della trisomia 21 con la leucemia mieloide (transitoria) a esordio neonatale è ben nota. Ma, oltre a questa, la patologia emato-oncologica di

questi bambini è particolarmente ricca: un rischio aumentato di circa 12 volte per la leucemia linfatica acuta tra i 5 e i 30 anni (e di 40 volte tra 0 e 5 anni); un rischio aumentato di 150 volte rispetto alla popolazione generale per la leucemia mieloide acuta⁵. Notevoli progressi sono stati tuttavia fatti per il trattamento di queste forme, progressi specifici per la popolazione dei bambini Down, ma non esenti da interesse per il trattamento della leucemia acuta in generale.

STORIA NATURALE DELLA SINDROME DI NOONAN

Sono seguiti per una dozzina di anni (età media 25 anni) 112 bambini con sindrome di Noonan, di cui il 35% con mutazione PTPN11 accertata: 3 morti per cardiomiopatia ipertrofica, 73 (65%) per stenosi polmonare (22 angioplastiche chirurgiche, 9 valvuloplastiche con palloncino); altezza finale media 167,4 cm per i maschi e 152,7 cm per le femmine; ritardo del linguaggio significativamente associato a disturbi di alimentazione nel primo anno di vita e necessità di scuola speciale per il 12% dei bambini che non avevano avuto disturbi alimentari contro il 58% di quelli che ne avevano avuti; necessità di scuole speciali per il 44% della popolazione dei Noonan, peraltro con un raggiungimento accademico medio non inferiore a quello della popolazione generale⁶.

STORIA NATURALE E POSSIBILE TERAPIA DELLA SCLEROSI TUBEROSA

La sclerosi tuberosa è una malattia relativamente comune; è caratterizzata da un difetto di correzione dei (micro)danni neuroanatomici e, clinicamente, dalla precoce presenza di macchie cutanee, acromiche nel primo caso, ipercromiche nel secondo. È dovuta a due geni distinti, che codificano per l'amartina e per la tuberina che coagiscono nella regolazione della P13-kinasi-AKT-mTOR-S6 per lo sviluppo e la crescita cellulare. Questo consente di considerare la possibilità di un intervento terapeutico che sostituisca il complesso bi-enzimatico amartina-tuberina in questa funzione: attualmente è in fase di iniziale valutazione un farmaco, la rapamicina. Non è previsto, e non sembra ragionevole, uno screening per questa malattia, al di là della diagnosi e del

monitoraggio clinico: principale raccomandazione, per ora, il controllo farmacologico degli eventuali episodi epilettici e il controllo clinico, oftalmologico, di neuroimmagine della pressione endocranica per il possibile sviluppo di astrocitomi a cellule giganti e di ematuria dovuta agli angiomiolipomi renali, con possibile compromissione funzionale⁷.

SINDROME DI MENKES: DIAGNOSI NEONATALE E TERAPIA

La sindrome di Menkes è una condizione molto rara, fatale, neurodegenerativa, associata a diverse mutazioni del gene per il trasporto del rame ATP7A. Sono stati studiati, tra il 1997 e il 2005, 81 bambini a rischio genetico, di cui 12 risultarono eleggibili per un tentativo terapeutico iniziato prima dei 22 giorni (somministrazione di rame). Un significativo effetto sulla sopravvivenza si è avuto nella quasi totalità dei casi (4,6 anni in media contro 1,8 anni della media "storica"). Solo due bambini hanno avuto uno sviluppo neurologico e della mielinizzazione normale, ma entrambi avevano un difetto genetico che comportava un parziale compenso del difetto di trasporto⁸.

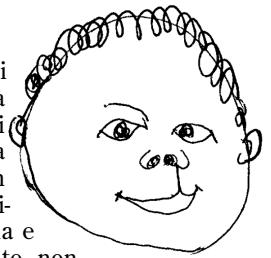
Ha un senso tutto questo? Certamente sì, in termini di conoscenza e di futuri possibili sviluppi, certamente no in termini di sofferenza, prolungato dolore, speranze deluse per la maggior parte dei genitori. Probabilmente no anche per i fini di questa rassegna annuale di "Novità pratiche". Eppure non abbiamo (quasi) mai rinunciato a fare intravedere ai nostri lettori, medici pratici, quello che si nasconde dietro l'angolo, quello che segna la pediatria del futuro, e in parte anche quella del presente, ormai sempre meno infettivologica e meno acuta, e sempre più di difficile lettura e cultura. Non crediamo (per ora) che questo snaturi veramente questa nostra rassegna.

SULLA GENETICA DELLA LABIO-PALATOSCHISI

Studio di coorte: 2,1 milioni di bambini sono stati trattati in Norvegia tra il 1967 e il 2001 per palatoschisi e/o labioschisi; di questi è stata indagata la genetica.

Tra i consanguinei di primo grado il

rischio relativo di ricorrenza è pari a 32 per ogni tipo di schisi e a 52 per la palatoschisi; non c'è differenza tra discendenza materna e paterna; egualmente, non c'è differenza per la concordanza genitori-figli e fratelli-fratelli. C'è comunque una franca evidenza sulla base genetica delle schisi orali, verosimilmente mediata da geni ad attività fetale, non condizionata dalla gravità del difetto e quindi, sempre verosimilmente, non multifattoriale⁹.



FIBROSI CISTICA: DIFETTOSO TRASPORTO DEL BICARBONATO E AGGREGAZIONE DEL MUCO

Per più di vent'anni si è continuato ad attribuire al difetto del canale del cloro (Cl⁻) regolatore della conduttanza transmembrana e alla conseguente povertà di acqua nei secreti mucosi. Poiché, tuttavia, si è potuto dimostrare che anche la secrezione del bicarbonato HCO₃⁻ è difettosa nella fibrosi cistica, e poiché il bicarbonato ha un ruolo cruciale per la normale espansione della mucina, con le cui molecole forma dei complessi solubili, sembra più ragionevole attribuire a quest'ultima disfunzione (o anche a quest'ultima) la causa della iper-aggregazione, scarsa solubilità e difficoltoso trasporto del muco in questa malattia¹⁰.

PTC124: UN TRATTAMENTO EFFICACE PER LA FIBROSI CISTICA DA MUTAZIONE NONSENSEN

Nel 10% circa dei soggetti con fibrosi cistica l'errore genetico è rappresentato da una mutazione nonsenso (stop prematuro dei codoni) nel mRNA per il regolatore della conduttanza transmembrana della FC (CFTR). Per questi pazienti viene proposta una terapia patogenetica, che consiste nell'assunzione per via orale di una piccola molecola, denominata PTC124, che induce i ribosomi a leggere selettivamente al di là dello stop dei codoni durante la traslazione del mRNA, in modo da produrre un CFTR funzionante. Una sperimentazione controllata, effettuata su 23 pazienti, in due cicli successivi di 14 giorni (separati da altri 14 giorni di intervallo), nel primo dei quali i pazienti ricevevano 16 mg/kg/die in tre dosi, e nel secondo 40 mg/kg/die, ha dato risultati parzialmente positivi: un aumento significativo del trasporto totale di Cl⁻ si è ottenuto in 16 su 23 pazienti nel primo ciclo e in 8 su 21 pazienti nel secondo, con una normalizzazione totale per 13 pazienti nel primo ciclo e per 9 nel secondo¹¹.

FIBROSI CISTICA E TRAPIANTO DI POLMONE: UN BUCO NELL'ACQUA?

Sono stati raccolti i dati della US *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* e della *Organ Procurement and Transplantation Network* per identificare i pazienti entrati in lista d'attesa e il loro destino. Destino abbastanza crudele. In totale 248 su 514 bambini in lista sono arrivati al trapianto. La metà circa. Quattro fattori di rischio sono stati identificati: l'infezione da *Burholderia cepacia* (diminuzione della sopravvivenza, prima o dopo trapianto); la diagnosi di diabete (diminuzione della sopravvivenza, prima ma non dopo trapianto); l'infezione da stafilococco (diminuzione della sopravvivenza prima ma non dopo trapianto); l'età (diminuzione della sopravvivenza dopo trapianto). Nell'insieme, solo 5 pazienti ebbero un beneficio significativo dal trapianto, 315 un significativo rischio di danno; 76 pazienti ebbero un beneficio poco significativo; e 118 un rischio di danno poco significativo. Nell'insieme, non si può dire che il trapianto di polmone abbia rappresentato davvero uno strumento di più lunga sopravvivenza per i soggetti con fibrosi cistica¹².

Non è, evidentemente, detta l'ultima

parola, e abbiamo visto in precedenti edizioni di queste Novità che progressi significativi alla sopravvivenza dopo trapianto sono stati registrati recentemente, soprattutto con l'uso della ciclosporina per aerosol. Certamente, le cifre riportate comportano una grande delusione, ma una parte di questa delusione è legata alla insufficiente assistenza che i bambini statunitensi con malattia cronica ricevono mediamente. Da noi, per ora, le cose vanno significativamente meglio.

OSTEOGENESI IMPERFETTA E PAMIDRONATO: UN PASSO AVANTI?

Sinora il trattamento classico dell'osteogenesi imperfetta con pamidronato comportava la somministrazione, per anno e per bambino, di una dose variabile tra 3 e 12 mg/kg, in funzione della gravità del difetto. Un tentativo di raddoppiare la dose più bassa (6 mg/kg anziché 3), definendo solo due possibili scelte (6 oppure 12 mg/kg) su 12 bambini seguiti per 4 anni e controllati radiologicamente e densitometricamente con DXA, ha dimostrato comunque un migliore effetto sulla riparazione delle fratture, sulla non comparsa di nuove fratture, sulla densità ossea, e specialmente sullo sviluppo vertebrale nei bambini che ricevevano 12 mg/kg rispetto a quelli che ne ricevevano 6, senza effetti negativi né sul modella-

mento dell'epifisi né sugli indici di ricambio minerale dell'osso¹³.

Bibliografia

1. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med* 2008;358:2355-65.
2. Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet* 2008;371:1505-12.
3. Maris JM, Mosse YP, Bradfield JP, et al. Chromosome 6p22 locus associated with clinically aggressive neuroblastoma. *N Engl J Med* 2008;358:2585-93.
4. Morita H, Rehm HL, Menesses A, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008;358:1899-908.
5. Webb D, Roberts I, Vyas P. Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F503-7.
6. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92:128-32.
7. Osborne JP, Merrifield J, O'Callaghan FJ. Tuberculous sclerosis: what's new? *Arch Dis Child* 2008;93:728-31.
8. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med* 2008;358:605-14.
9. Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjaerven R, et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ* 2008;336:432-4.
10. Quinton PM. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. *Lancet* 2008;372:415-7.
11. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis cause by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet* 2008;372:719-27.
12. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2007;357:2143-52.
13. Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2008;93:398-400.



I MMUNOLOGIA

Le novità principali riguardano una patologia comunque specialistica, l'artrite reumatoide giovanile, e il lupus.

UN AUTOANTIGENE PARATIROIDEO ALLA BASE DELLA POLIENDOCRINOPATIA AUTOIMMUNE DI TIPO 1

La poliendocrinopatia autoimmune di tipo 1 (APS-1) è una malattia genetica, legata a una mutazione di un gene AIRE regolatore dell'autoimmunità. Non era noto peraltro, sinora, quale fosse l'autoantigene scatenante, che è stato identificato con una ricerca certosina e molto estesa che ha coinvolto 87 pazienti con APS-1 e 293 controlli, sani o con altra patologia autoimmune. E che ha dimostrato la presenza di autoanticorpi contro una proteina (*Leucine-rich-repeat protein 5*), denominata NALP5. Autoanticorpi verso NALP5 sono stati individuati nel 49% dei soggetti con APS-1 e con ipoparatiroidismo, mentre erano assenti nei soggetti APS-1 non ipoparatiroidici, oltre che in tutti i controlli.

TERAPIA: "POLSI" DI CORTISONE NELLA SINDROME DI KAWASAKI "RESISTENTE"

In 63 casi (su 411 in totale) di malattia di Kawasaki resistente a una singola dose di immunoglobuline intravena (IVIg) è stata paragonata l'efficacia di una seconda dose di IVIg contro quella di un singolo bolo di metilprednisolone (IVMP). Successo nel 77% dei "resistenti" che hanno ricevuto IVMP e nel 63% dei soggetti che hanno ricevuto la seconda dose di IVIg.

Dei 17 pazienti che non hanno risposto all'una o all'altra terapia di soccorso, 12 sono andati incontro a coronaropatia. Dunque, entrambe le scelte di soccorso sono efficaci e, si dovrebbe aggiungere, necessarie: le forme resistenti sono ovviamente le più gravi e quelle in cui il rischio di danno coronarico è più alto.

TERAPIA: METHOTREXATE E ANTICORPI MONOCLONALI PER L'ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE

Vengono qui riferiti alcuni numeri, derivanti da larghe sperimentazioni con-

trollate sull'artrite reumatoide giovanile severa, tutte seguite da successo. Le sperimentazioni sono state effettuate:

- a) con methotrexate (28% di remissione clinica) e con methotrexate + etanercept (50% di remissione)³;
- b) con adalimumab (anticorpo anti-TNF) senza methotrexate (74% di remissione) o con methotrexate e adalimumab (37% di ricadute dopo 4 mesi) o con methotrexate da solo (65% di ricadute)⁴;
- c) infine con abatacept (un modulatore selettivo della co-stimolazione dei T-linfociti) in soggetti che non avevano risposto a terapie più convenzionali (70% di remissioni; 20% di ricadute in terapia contro 53% di ricadute in placebo)⁵.

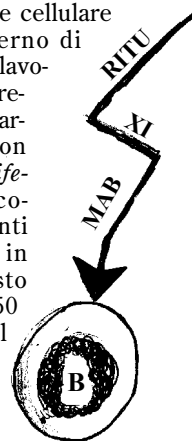
In sostanza, tutti e tre gli anticorpi monoclonali sperimentati, da soli o preferibilmente in associazione con la terapia "di fondo" a base di methotrexate, si sono dimostrati efficaci anche nelle forme severe e/o resistenti di artrite reumatoide giovanile: la lunga remissione clinica, la non progressione radiologica e la protezione nei riguardi delle ricadute sembrano essere oggi dei risultati ragionevolmente raggiungibili nella maggior parte dei casi.

TERAPIA: TOCILIZUMAB PER L'ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE SISTEMICA

Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale che si lega al recettore dell'interleuchina 6. Cinquantasei bambini e adolescenti (età 2-19 anni) resistenti al trattamento convenzionale sono stati trattati con 3 dosi di 8 mg di tocilizumab intervallate da 2 settimane, in aperto. I 51 pazienti che hanno risposto sufficientemente, e in cui la CRP è scesa sotto i 5 mg/l, sono stati trattati, random, con placebo o con tocilizumab per 12 settimane. Il 17% dei pazienti trattati con placebo e l'80% dei pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale sono rimasti in remissione. In una terza fase, in aperto, di trattamento col monoclonale, una remissione sufficiente è stata ottenuta e mantenuta nel 98% dei pazienti e una remissione ottimale nel 90%. Effetti avversi: bronchite, gastroenterite, enterorragie⁶.

TERAPIA: RITUXIMAB PER IL LUPUS A ESORDIO GIOVANILE

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è essenzialmente una malattia da iperdis-regolazione della popolazione linfocitaria B. Il rituximab è un anticorpo monoclonale che induce una deplezione cellulare specifica all'interno di questa classe. Il lavoro in questione è retrospettivo e riguarda 19 bambini con manifestazioni *life-threatening* o comunque resistenti di LES, trattati in aperto con questo monoclonale (750 mg/m² ev x 2 nel corso di 15 gg), in aggiunta ad altri trattamenti immunodepressivi; i pazienti sono stati seguiti per una mediana di 20 mesi. Un netto e rapido miglioramento fu osservato nel corso del primo mese: riduzione dell'indice BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) da 14 a 6 (p < 0,005); miglioramento significativo della funzione renale, della complementemia e dell'emocromo. Cinque casi di zoster⁷.



TERAPIA: ETANERCEPT PER LA PSORIASI A PLACCHE NELL'ADOLESCENTE

La terapia della psoriasi a placche con etanercept, recettore solubile del TNF, era già stata sperimentata nell'adulto. Una sperimentazione controllata su 211 bambini o adolescenti (età 4-17 anni) ne conferma l'efficacia anche in età pediatrica: dopo 12 settimane il 75% dei trattati e il 12% dei placebo hanno raggiunto un PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) di 50 e il 27%, contro il 7%, un PASI di 90⁸.

TRAPIANTO PARZIALE DI FACCIA, A 18 MESI DALL'INTERVENTO

Si è già parlato l'anno scorso di questo sconvolgente esperimento. Sensibilità termica e tattile fine recuperate entro 6 mesi. Funzioni motorie recuperate entro 10 mesi. Ac-

cettazione psicologica progressivamente in miglioramento. A 18 mesi, la paziente si considera soddisfatta del risultato estetico. Due episodi di rigetto, regrediti in terapia (non altri episodi dopo un intervento preventivo di foto-chemioterapia extracorporea)⁹.

Bibliografia

1. Almohammadi M, Bjorklund P, Hallgren A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and the NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med* 2008;358:1018-28.
2. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse

- therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008;93:142-6
3. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET); a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375-82.
 4. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
 5. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91.
 6. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised dou-

- ble-blind placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
7. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 2008;93:401-6.
 8. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
 9. Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, et al. Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2451-60.

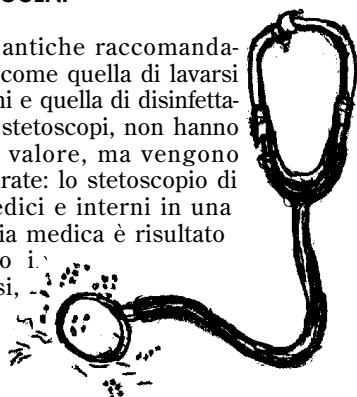


I N F E Z I O N E

Più che altro spigolature, paradossalmente (si tratta di infezioni!!) poco applicabili.

LO STETOSCOPIO COME VETTORE DI PATOGENI

Le antiche raccomandazioni, come quella di lavarsi le mani e quella di disinfettare gli stetoscopi, non hanno perso valore, ma vengono trascurate: lo stetoscopio di 43 medici e interni in una guardia medica è risultato infetto in 37 casi,



nel 47% da stafilococco aureo (in un caso meticillino-resistente) e nel 21% da patogeni Gram-negativi; la cosa ha evidentemente massima rilevanza nei reparti di terapia intensiva¹.

IL "GRUNTING" È UN SEGNO DI INFEZIONE BATTERICA SEVERA?

Sì, ma non nel piccolo lattante (< 3 mesi), nel quale l'associazione con un'infezione batterica non è chiara; piuttosto nei bambini di età superiore, sia sani ($p = 0,007$) che affetti da una malattia cronica ($p = 0,003$), nei quali la comparsa di rantolo si associa significativamente a una infezione o superinfezione batterica severa e va considerato un segno di allarme².

LA TERAPIA DELLA TB MULTIRESISTENTE INNESCA LA COMPARSA DI PNEUMOCOCCI RESISTENTI

I numeri sono piccoli, ma l'osservazione sembra interessante, anche se lontana dall'Europa: si tratta di

12 casi di polmonite di particolare gravità, resistente alla levofloxacina e alla rifampicina, di cui 5 letali, in bambini già trattati per Tb multiresistente³.

CORTISONE NELLA MENINGITE E NELLO SHOCK SETTICO

Si tratta di argomenti ormai vecchi e ripetitivi, che non dovrebbero forse più essere né scritti né letti, a meno che non portino autentiche novità.

Il trattamento della meningite con steroidi associati al ceftriaxone, che ha avuto un impatto certo sui protocolli terapeutici in Occidente, peraltro con modeste prove di efficacia sul campo, ha invece sempre, o quasi, dimostrato una non efficacia, quando non un fattore aggiuntivo di rischio, nelle popolazioni a basso standard sanitario. È il caso anche di queste due segnalazioni, su circa 500 casi in Africa (risultato nullo; mortalità 50%!!!) e su altrettanti bambini in Vietnam^{4,5}.

Più o meno la stessa cosa si deve dire a proposito dello shock settico, altra condizione in cui l'uso degli steroidi era

diventata così popolare da rendere quasi difficile il suo non uso. Nell'adulto, uno studio multicentrico contro placebo su circa 500 pazienti non ha dimostrato alcuna riduzione di mortalità, né nei soggetti con buona risposta cortisolemica né in quelli con cattiva risposta alla corticotropina (in realtà, la terapia steroidea mostra un misurabile effetto di sostegno della terapia antishock, ma una maggiore frequenza di complicanze infettive)⁶. Nel bambino (nel quale lo shock settico è limitato ormai alla sepsi meningococcica iperacuta) la situazione non è molto diversa. Peraltro, molti bambini con shock settico mostrano una insufficienza surrenalica grave, che non risponde alla corticotropina: in questi, in assenza di prove di efficacia, è comunque considerato ragionevole, e raccomandato, l'uso di 5 mg/kg/die di idrocortisone x 7 giorni (perché tanti?)⁷.

MENINGITE E NEURODANNO A DISTANZA

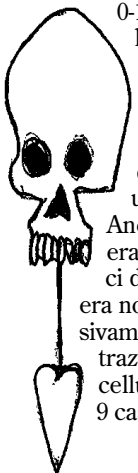
Molto si è detto, con scarsa o critica-bile documentazione (forse per favorire l'accettazione del vaccino anti-meningococcico) sugli esiti neurocomportamentali a distanza, nei sopravvissuti.

Orbene, lo studio su 182 bambini che hanno superato una meningite batterica non da emofilo, dell'età media di 10 anni, a distanza di 4-10 anni dall'episodio acuto, non ha dimostrato significative differenze per quanto riguarda le variabili della personalità e le competenze autopercepite. Un piccolo numero presenta alcuni problemi comportamentali⁸.

MIOCARDITE E MORTE IMPROVVISA

In 28 su 1516 autopsie in soggetti 0-18 anni, effettuate in un singolo centro pediatrico durante 10 anni, era presente una istologia di miocardite (età mediana 10 mesi; la metà dei casi riguarda bambini sotto l'anno di vita). Di questi, 16 avevano una storia di morte improvvisa.

Ancora, nella metà dei casi non erano presenti segni macroscopici di cardiopatia, il peso del cuore era normale, e la diagnosi era esclusivamente istologica (focolai di infiltrazione linfocitaria, necrosi miocellulare, edema interstiziale). In 9 casi è stato isolato un virus⁹.



TB (IN INGHILTERRA E GALLES)

Riportiamo tre contributi di carattere epidemiologico, raccolti in UK, ma verosimilmente non troppo distanti dalla nostra realtà. Tra il 1999 e il 2008 vi sono stati diagnosticati 3563 casi di età < 16 anni, con una incidenza annuale di 4,3/100.000, sostanzialmente stabile nel decennio, salvo per il fatto che la proporzione tra nati in Inghilterra (2,5/100.000, percentuale in calo progressivo) e nati fuori (37/100.000, percentuale in crescita), specialmente africani (88/100.000), si è progressivamente modificata.

Ancora una volta, dunque, va sottolineato che la Tb non aumenta, anzi cala continuamente nei Paesi ricchi, e che i numeri assoluti di incidenza e prevalenza riguardano solo gli immigrati.

Il tempo medio della diagnosi, dall'inizio dei sintomi, è stato di 37 giorni. Una piccola percentuale di pazienti (nell'insieme poco più del 10%) presentava resistenza alla INH, o alla rifampicina, o era multiresistente (NB: questo non dovrebbe sorprendere trattandosi per lo più, come si è visto, di bambini nati in Africa)¹⁰.

Nell'insieme i bambini con Tb sono pochi e sono visti, all'inizio, da molti pediatri e spesso anche da medici di medicina generale; ma poi la maggior parte di questi bambini vengono seguiti da un pediatra generalista; solo nella metà dei casi la terapia è stata controllata direttamente da personale specializzato in Tb (secondo le indicazioni DOTS, ovvero *Directly Observed Therapy System*)¹¹.

Per una valutazione della presenza o meno di infezione nei contatti, le linee guida NICE raccomandano il test basato sull'interferone-gamma (IFN-gamma), piuttosto che, o in associazione, con la Mantoux. La concordanza tra i due test è stata registrata nel 98% dei casi negativi, ma solo nell'11% dei casi positivi. Probabilmente l'uso del IFM-gamma ridurrà il numero dei soggetti (comunque pochissimi) trattati con INH per chemioprophylassi di presunta infezione Tb latente¹².

HIV (IN AFRICA): MANCATO EFFETTO DELLA SOPPRESSIONE DI HERPES SIMPLEX E MANCATO CONTROLLO DELL'ASTENSIONE DALL'ALIMENTAZIONE AL SENO

Il titolo dice tutto. Un totale di 821 donne

HVS-2-positive e HIV-negative sono state trattate con aciclovir o con placebo per un tempo abbastanza lungo, da 12 a 30 mesi. L'incidenza dell'infezione da HIV, in questo tempo, è stata eguale (4,27%) nei due gruppi: dunque la soppressione dell'infezione genitale erpetica non protegge dall'infezione¹³.

Quanto alla sospensione dell'alimentazione al seno dei lattanti di donna HIV positiva, questa risulta (in Botswana, Kenya, Malawi, Uganda) insufficientemente consigliata, insufficientemente discussa e approfondita, nei fatti pochissimo controllata e addirittura non conosciuta dagli stessi operatori sanitari che hanno la donna in cura¹⁴. In realtà, togliere il seno materno a un bambino africano senza un supporto economico-alimentare vuol dire condannarlo alla malnutrizione e quasi certamente alla morte, magari diversa da quella per HIV, che nei figli di donna HIV positiva è comunque la regola. Paradossalmente l'articolo lamenta che in alcuni casi si sia dato alla madre del latte in polvere gratuito, in contravvenzione all'*International Code of Breastmilk Substitutes*. Potenza dell'imbecillità umana.

VACCINAZIONI: DURATA DELL'EFFETTO PROTETTIVO

Si tratta qui di una ricerca importante, condotta per 26 anni su 45 soggetti, riguardanti il livello anticorpale e la memoria dei B-linfociti, sia ad agenti virali o di derivazione virale (vaiolo, morbillo, parotite, rosolia, varicella, EBV) sia ad agenti non replicanti (tossina tetanica e difterica). La risposta umorale all'infezione virale è risultata di lunghissima durata, con emivita valutata da 50 anni per VZV a 200 anni per parotite e morbillo, mentre l'emivita della protezione alle tossine difterica e tetanica ha una durata rispettivamente di 19 e di 11 anni.

I B-linfociti di memoria hanno lunga vita; ma non c'è una correlazione stretta tra il loro numero e il livello dei rispettivi anticorpi, come se le popolazioni delle plasmacellule e quella dei B-linfociti di memoria fossero controllate indipendentemente¹⁵.

VACCINAZIONI: EFFETTO PROTETTIVO DEL VACCINO VERSO LA BATTERIEMIA DA PNEUMOCOCCO

La (relativa) frequenza della batteriemia pneumococcica (evento nella maggior parte dei casi autolimitato) è stata (iper)valorizzata a suo tempo, come "malattia invasiva", per promuovere la vaccinazione universale contro lo pneumococco. In effetti, questo evento è stato quasi cancellato dalla vaccinazione, come previsto (anche se senza impatto sulla pubblica salute dei bambini); materia di questo lavoro è la *Fever Without*

Localizing Signs (FWLS), evento che suggerisce l'opportunità (da noi in genere trascurata) di effettuare una emocoltura. Questa è stata effettuata, in un dipartimento di emergenza, in 148 bambini di 3-36 mesi in epoca pre-PCV7 e in 275 in epoca post-PCV7: nel primo gruppo le emocolture positive sono state 17 (10 patogeni, 7 contaminanti); nel secondo 14, ma una soltanto positiva per patogeni. La caduta è del 94,6% per il totale delle batteriemie e del 100% per le batteriemie da pneumococco.

Effetto certo, ma, come si è già detto, poco rilevante sul piano clinico; rilevante solo ai fini delle raccomandazioni NI-CE che non considerano più tra le cause "vere" di FWL la batteriemia, ma primariamente la UTI (NB: la percentuale di UTI in questi bambini è invece restata invariata: 6,8%, vs 7,2%¹⁶).

È rilevante comunque, come si è detto su queste pagine l'anno scorso, la diminuzione dei ricoveri per broncopolmonite, in tutte le età, in USA.

VACCINAZIONI: IMPATTO DELLA VACCINAZIONE ANTIVARICELLA IN URUGUAY

Conformemente all'atteso (e poteva essere diversamente?) si sono molto ridotti il numero dei ricoveri per varicella (-80%) e il numero delle visite per varicella (-90%, con significative differenze per età)¹⁷.

VACCINAZIONI: EPIDEMIA DI PAROTITE IN ADOLESCENTI (PROBABILMENTE) VACCINATI CON DUE DOSI

Dopo la scelta di somministrare una seconda dose di vaccino a tutti gli scolari l'incidenza della parotite in USA aveva raggiunto i livelli storici più bassi, ed era stato programmato un "elimination goal" per il 2010. Quand'ecco, nel 2006, si è registrata in USA la più larga epidemia di parotite occorsa nel corso di 20 anni: 6584 casi, con la più alta incidenza tra i 18 e i 24 anni, età nella quale l'84% dei soggetti aveva ricevuto le due dosi del vaccino¹⁸. E allora? Occorrerà una terza dose? A dirlo si passa per disfattisti, ma è ovvio che diventiamo sempre più dipendenti.

VACCINAZIONI: EFFETTI SIEROLOGICI E PROGRESSI NELLA PREPARAZIONE DELLA VACCINAZIONE CONTRO IL MENINGOCOCCO C

Il livello di anticorpi battericidi 5 anni dopo il vaccino non è esaltante (84% dei sogget-

ti ha un titolo sufficiente, > 1:8); la vaccinazione effettuata in età prepubere è meno efficace di quella effettuata in età pubere, e questo potrebbe avere rilevanza per le politiche vaccinali future¹⁹.

Nel frattempo è arrivata in fase 3 la sperimentazione del vaccino coniugato Hib-MenC-TT, contro l'emofilo, il meningococco C (che potrebbe a sua volta promuovere una diversa strategia vaccinale) e il tossoide tetanico. Dopo il ciclo di immunizzazione primaria c'è una tendenza all'esaurimento della risposta, che però viene "raddrizzato da una dose booster" nel secondo anno di vita, dopo la quale il 95% dei 500 partecipanti allo studio supera il titolo di 1/128 per Hib e MenC²⁰.

VACCINAZIONI: FATTIBILITÀ E ACCETTABILITÀ DEL VACCINO ANTI-PAPILLOMAVIRUS

Intanto andiamo avanti con i vaccini di utilità ancora non dimostrata. Su una coorte di 2817 adolescenti di Manchester, il 70% circa ha accettato la prima e la seconda dose di vaccino: la mancata accettazione si rileva nelle immigrate e nelle più povere, ed è in genere dovuta a difetto di informazione (e di conoscenze) sull'assenza di effetti indesiderati e sull'efficacia reale²¹.

VACCINAZIONI: PASSI AVANTI DEL VACCINO ANTIMALARIA

214 bambini sono stati sottoposti, random, a vaccinazione col vaccino anti-epatite-B e col vaccino sperimentale RTS,S/AS02D. Il vaccino induce alti titoli di anticorpi anti-circum-sporozoite; il numero degli eventi avversi severi post-vaccinali è stato di 17 per ciascuno dei gruppi, e di un totale di 61, egualmente distribuiti nei due gruppi, nel follow-up lungo, con 4 morti (NB: è quasi certo che nessuno degli eventi in questione possa essere correlato direttamente al vaccino, ma piuttosto all'epidemiologia della morbidità/mortalità da infezione in Africa). Il vaccino sembra dunque immunogeno e ragionevolmente sicuro²². Qualche piccolo passo?

VACCINAZIONI: EN ATTENDANT GODOT (OVVERO PREPARIAMOCI ALL'AVIARIA)

Intanto, di sicuro, ci prepariamo a vaccinare per la prossima epidemia di aviaria. Il rischio di una futura pandemia è valutato pari al 100%, e il principale virus candidato (probabilità non calcolabile) è H5N1. Un vaccino da somministrare in due dosi contro questo

virus è stato sperimentato su 275 volontari ed è risultato sicuro e immunogeno^{23,24}.

NB. Questa notizia fa parte di una campagna di informazione e di allarme che risale ancora ai tempi della SARS (anche quello un allarme mondiale "sgonfiato"). Con questa parentesi, e con questo "sgonfiato", non vogliamo (non sappiamo) dire se nei riguardi di questa prossima pandemia sia corretto o "gonfiato". Non sappiamo e non possiamo sapere: sono i danni di un'informazione, in qualche modo, comunque "controllata". Sappiamo però tre cose.

La prima è che la grandissima, storica mortalità della prima aviaria nota, la spagnola, che ha fatto tanti morti quanto le granate e le mitragliatrici sul fronte, ha colpito una popolazione molto impoverita e materialmente affamata, mentre le successive aviarie, l'asiatica e la russa, hanno fatto molto, moltissimo meno morti senza alcuna impennata della mortalità generale; dunque la mortalità dipende molto di più dallo stato della popolazione che dalla cattiveria del ceppo influenzale.

La seconda è che il vaccino, comunque, difenderà solo la popolazione ricca, già difesa dal suo stato generale, non quella povera, i 2/3 del mondo.

La terza è che sono comunque in gioco molti soldi, e anche il potere dei Ministeri della Salute di molti Stati.

Bibliografia

1. Youngster I, Berkovitch M, Heyman E, Lazarovitch Z, Goldman M. The stethoscope as a vector of infectious diseases in the paediatric division. *Acta Paediatr* 2008;97:1253-5.
2. Bilavsky E, Shouval DS, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J. Are grunting respirations a sign of serious bacterial infection in children? *Acta Paediatr* 2008;97:1086-9.
3. von Gottberg A, Klugman KP, Cohen C, et al. Emergence of laevofloxacin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* and treatment for multidrug-resistant tuberculosis in children in South Africa: a cohort observational surveillance study. *Lancet* 2008;371:1108-13.
4. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007;357:2441-50.
5. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2007;357:2431-40.
6. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
7. Aneja R, Carcillo JA. Wath is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child* 2007;92:165-9.
8. Ritchi L, Jenekens-Schinkel A, van Schooneveld M, et al. Behaviour is not really at risk after surviving meningitis in childhood. *Arch Dis Child* 2007;92:165-9.
9. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, Malone M, Burch M, Sebire NJ. Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis, an autopsy series. *Arch Dis Child* 2008;93:594-8.



10. Abubakar I, Laundry M, Frenche CE, Shingadia D. Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999 to 2006. Arch Dis Child 2008;93:1017-21.
11. Adalat S, Paliwalla M, Novelli V, Riordan FA. A survey of tuberculosis services in the UK. Arch Dis Child 2008;93:575-7.
12. Taylor RE, Cant AJ, Clark JE. Potential effect of NICE tuberculosis guidelines on paediatric tuberculosis screening. Arch Dis Child 2008;93:200-3.
13. Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. N Engl J Med 2008;358:1560-71.
14. Chopra M, Rollins N. Infant feeding in the time of HIV: rapid assessment of infant feeding policy and programmes in four African countries scaling up prevention of mother to child transmission pro-

- grammes. Arch Dis Child 2008;93:288-91.
15. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. N Engl J Med 2007;357:1903-15.
16. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localizing signs post-pneumococcal conjugate vaccine. Arch Dis Child 2008 Jun 6.
17. Quian J, Ruettimann R, Romero C, et al. Impact of universal varicella vaccination of one-year-olds in Uruguay: 1997-2005. Arch Dis Child 2008;93:845-50.
18. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, et al. Recent resurgence of mumps in the United States. N Engl J Med 2008;358:1580-9.
19. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. BMJ 2008;336:1487-91.
20. Pace D, Snape MD, Westcar S, et al. A novel com-

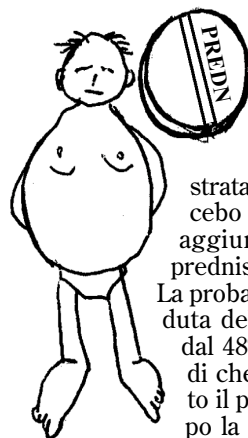
- bined Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine as a booster dose for toddlers: a phase 3 open randomised controlled trial. Arch Dis Child 2008;93:963-70.
21. Brabin L, Roberts SA, Stretch R, et al. Uptake of first two doses of the human papillomavirus vaccine by adolescent schoolgirls in Manchester. BMJ 2008;336:1056-8.
22. Aponte JJ, Aide P, Renom M, et al. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double-blind randomised control phase I/IIb trial. Lancet 2007;370:1543-51.
23. Ehrlich HJ, Mueller M, Oh HM, et al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. N Engl J Med 2008;358:2573-84.
24. Nicoll A. Children, avian influenza H5N1 and preparing for the next pandemic. Arch Dis Child 2008;93:433-8.



NEFRO-UROLOGIA

AUMENTARE LA DOSE DI STEROIDI NELLA NEFROSIS DURANTE GLI EPISODI INFETTIVI INTERCORRENTI

Sono stati seguiti nel tempo 40 bambini con sindrome nefrosica in remissione e terapia di mantenimento a basso dosaggio (0,6 mg/kg a giorni alterni).

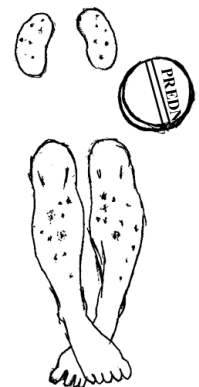


Alternativamente, durante gli episodi infettivi (virali) intercorrenti, è stata somministrata una dose di placebo ovvero una dose aggiuntiva di 5 mg di prednisolone x 7 giorni. La probabilità di una ricaduta della nefrosi passa dal 48% dopo gli episodi che avevano ricevuto il placebo al 18% dopo la terapia "rinforzata".

IL CORTISONE FA BENE, OLTRE CHE AL DOLORE, ANCHE ALLA NEFRITE DI SCHÖNLEIN-HENOCH (DARLO SUBITO A TUTTI?)

Dai 201 articoli raccolti dai database Medline e dal Cochrane Controlled Trial Register sono stati individuati 15

lavori eleggibili per una meta-analisi. I pazienti con porpora di Schönlein-Henoch trattati con corticosteroidi hanno ottenuto una risoluzione del sintomo entro le prime 24 ore alquanto più sovente che nei pazienti non trattati; il trattamento precoce con corticosteroidi inoltre riduce significativamente la probabilità di andare incontro a una nefropatia cronica³.



Bibliografia

1. de Kort EH, Bambang Oetomo S, Zegers SH. The long-term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 millimetres justifies a noninvasive follow-up. Acta Paediatr 2008; 97:708-13.
2. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 2008;93:226-8.
3. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. Pediatrics 2007;120:1079-87.

Solo tre voci, ma tutte importanti.

■ IDRONEFROSIS PRENATALE

Sono state studiate retrospettivamente l'evoluzione e la storia clinica di 125 casi di idronefrosi diagnosticata in epoca prenatale, divisi in due gruppi: i casi con modesto aumento dello spessore antero-posteriore delle pelvi (tra 1,5 a 14 mm, 106 casi) e quelli con uno spessore > 15 mm (19 casi). Nel primo gruppo si verificarono 4 sole infezioni urinarie, e un intervento chirurgico fu considerato opportuno in un solo caso; nel secondo gruppo si registrarono 5 infezioni urinarie e un intervento chirurgico fu richiesto in 7 casi. La conclusione è stata che nei soggetti con dilatazione pelvica < 15 mm è giustificato soltanto un controllo post-natale non invasivo, e che nemmeno la cistouretrografia è indicata¹.