

BOLLETTINO



SIGENP

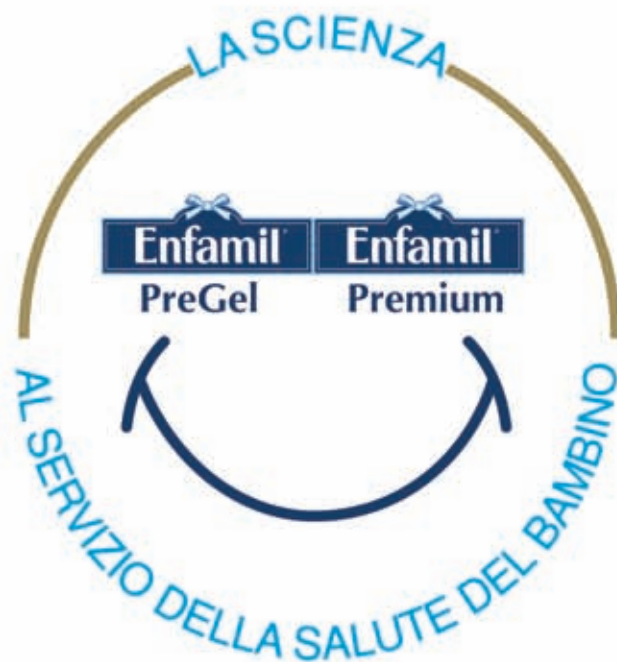
**Società Italiana di Gastroenterologia
Epatologia e Nutrizione Pediatrica**

Rivista quadrimestrale - spedizione in abbonamento postale art. 2, comma 20/c legge 662/96 NAPOLI



Volume XIV- n. 3 Dicembre 2006
<http://www.sigenp.org>





Enfamil *PreGel Lipil* 1 & 2

Nel RGE e nel rigurgito
abituale del lattante



Enfamil *Premium* 2

Latte di proseguimento

*i latti Enfamil con Lipil**



Lipil* DHA e ARA in quantità e proporzioni simili a quelle
del latte materno, per lo sviluppo del sistema visivo e del cervello

Il latte materno è l'alimento ideale per il lattante

SOMMARIO

Il punto su...

L'ipercolesterolemia in età pediatrica:
diagnosi e terapia

Rossi S.

Impedenziometria intraluminale multicanale

*Magistà A.M., Bucci N., Intini D., Nicastro F.,
Brunetti L., Rizzi D., Mappa L., Cavallo L.,
Francavilla R.*

2

Approfondimenti dall'Italia e dall'Estero

a cura di Antonietta Giannattasio

La calprotectina è un marker di infiammazione
o rappresenta un fattore regolatore
nella difesa dell'ospite?

*Baldassarre M.E., Laforgia N.,
Fanell M., Altomare M.A., La Neve A.M.,
Russo F., Mautone A.*

10

Zoom-Endoscopy

a cura di Claudio Romano

La tecnica della mucosectomia

Repici A., Preatoni P., Calogero G.

13

Segnaliamo...

a cura di Antonietta Giannattasio

News dalla letteratura

Date da ricordare

18

Flow-chart

a cura di Francesco Cirillo

Valutazione diagnostica del bambino
con malassorbimento

*Marinari A., Marseglia A., D'Altilia M.,
Campanozzi A.*

21

Socio sostenitore

Mead Johnson Nutritional

L'IPERCOLESTEROLEMIA IN ETÀ PEDIATRICA: DIAGNOSI E TERAPIA

Samantha Rossi

Clinica Pediatrica Ospedale San Paolo, Milano
rsamantha@libero.it

È ormai ampiamente dimostrato che il processo aterosclerotico inizia in età pediatrica ed è correlato ai valori di colesterolemia, che valori elevati di colesterolo in età pediatrica sono predittivi di valori elevati in età adulta, ed infine che i valori di colesterolemia sono influenzati sia da fattori genetici sia da fattori ambientali; fra questi particolare rilievo ha l'intake lipidico, specie di grassi saturi e colesterolo.

Studi autoptici sui soldati americani deceduti nelle guerre di Corea e Vietnam hanno evidenziato la presenza di lesioni aterosclerotiche in età giovanile, molto prima della comparsa di cardiovasculopatia; nel primo decennio di vita, inoltre, si può già riscontrare la comparsa di "strie lipidiche", infarimenti lipidici di grosse e medie arterie da parte di macrofagi schiumosi.

È del Muscatine Study la prima dimostrazione dell'esistenza di una relazione tra l'ipercolesterolemia in età pediatrica e in età adulta. In questo studio è stata determinata la colesterolemia in 2367 bambini, rivalutati poi a 20-30 anni di distanza. Tra i soggetti che da bambini presentavano valori di colesterolo superiori al 75° percentile, la rivalutazione in età adulta evidenziava che il 75% delle donne e il 56% degli uomini non presentavano valori di colesterolemia superiori al 75° percentile, e perciò non necessitavano di intervento; tra quelli invece che mostravano in età pediatrica valori di colesterolo superiori al 90° percentile, in età adulta solo il 57% delle donne e il 30% degli uomini non necessitavano di intervento.

La correlazione tra i livelli di colesterolemia, il tipo di alimentazione e l'aterosclerosi viene evidenziata in modo inequivocabile da rilievi epidemio-

logici effettuati in diversi paesi. Nei paesi in cui si registra un elevato tasso di Coronary Artery Disease (CAD) come Olanda, Finlandia ed USA, l'intake di grassi saturi varia dal 13.5 al 17% delle calorie giornaliere, ed i valori di colesterolo sierico sono generalmente superiori a 160 mg/dl. Nei paesi non industrializzati, dove l'intake lipidico è scarso e generalmente associato a malnutrizione, i valori di colesterolemia sono ovviamente ridotti.

L'ipercolesterolemia è il fenotipo biochimico di più frequente riscontro tra le dislipidemie già a partire dall'età pediatrica; le altre forme genetiche associate ad ipertrigliceridemia o a riduzione della frazione HDL si rendono solitamente manifeste dopo lo sviluppo puberale.

È possibile affermare che in presenza di 20 bambini con ipercolesterolemia primitiva vi siano:

- 1 soggetto affetto da Ipercolesterolemia Familiare (FH),
- 3 soggetti affetti da Iperlipidemia Familiare Combinata (FCHL),
- 16 soggetti affetti da Ipercolesterolemia Poligenica (POLI).

L'**ipercolesterolemia familiare** è un'anomalia del metabolismo lipoproteico dovuta ad un'alterazione del gene che codifica per il recettore delle LDL, deputato alla rimozione dal circolo di tali lipoproteine. Il difetto è trasmesso come carattere autosomico dominante: la sua incidenza nella popolazione generale è di 1:500 nella forma eterozigote e di 1:1000000 nella forma omozigote. Nella forma eterozigote si assiste ad una riduzione variabile dell'attività recettoriale e al conseguente accumulo di LDL in diversi tessuti; il soggetto presenta valori di colesterolo totale com-

presi tra 300 e 600 mg/dl in età adulta e 250-350 mg/dl da bambino, derivanti da un aumento della sola frazione lipoproteica a bassa densità (colesterolo LDL). I soggetti possono presentare nella seconda decade di vita: depositi lipidici a livello oculare (arco corneale), cutaneo (xantomi cutanei e xantelasmi) e tendineo (principalmente a carico del tendine d'Achille); nei soggetti non trattati la cardiovasculopatia ischemica si manifesta clinicamente intorno ai 40 anni nell'uomo e intorno ai 50 anni nella donna.

Nel soggetto omozigote l'attività recettoriale è pressoché nulla, i livelli di colesterolo totale sono superiori a 600 mg/dl e i sintomi clinici si presentano già intorno alla fine della prima decade di vita.

La diagnosi di ipercolesterolemia familiare può essere posta già in età pediatrica sulla base di criteri clinici ed anamnestici ben precisi:

- colesterolo totale nel bambino > 250 mg/dl,
- colesterolo totale in almeno un genitore > 300 mg/dl,
- colesterolo totale in parenti di I e II grado > 300 mg/dl, associato a CAD precoce.

Attualmente è possibile eseguire anche una diagnosi genetica attraverso la ricerca della mutazione del gene che codifica per il recettore delle LDL, che mappa sul cromosoma 19, dopo amplificazione mediante PCR (Polymerase Chain Reaction).

L'**iperlipidemia familiare combinata** detta anche "iperlipidemia a fenotipi multipli" è un'alterazione autosomica dominante piuttosto comune, caratterizzata dalla contemporanea presenza di espressioni fenotipiche diverse nei

diversi membri della famiglia: 1/3 dei soggetti avrà ipercolesterolemia, 1/3 ipertrigliceridemia e 1/3 entrambe le condizioni. Inoltre lo stesso individuo può passare da un fenotipo ad un altro nelle diverse epoche della vita.

Il difetto metabolico alla base di questa forma di dislipidemia sembra essere un'aumentata sintesi epatica di VLDL, da cui derivano LDL più piccole, dense e numerose, e quindi più aterogene.

Nei soggetti affetti il colesterolo totale raggiunge valori tra 200 e 300 mg/dl, mentre l'innalzamento dei trigliceridi è tra 200 e 400 mg/dl.

L'ipercolesterolemia poligenica è determinata dall'aggregazione di molteplici geni che segregano indipendentemente, con effetto lieve ma additivo, su cui si inseriscono fattori ambientali che portano al fenotipo comune di ipercolesterolemia. È responsabile di aumenti moderati dei livelli di colesterolo nel sangue.

Se dunque l'aterosclerosi comincia in età pediatrica e l'ipercolesterolemia ne è la principale causa sono fondamentali le strategie di prevenzione.

Dalla collaborazione tra diversi Centri per le Dislipidemie Pediatriche, coordinati dall'equipe della Clinica Pediatrica dell'Ospedale San Paolo di Milano, diretta dal Prof. Marcello Giovannini, è nata la stesura delle "Raccomandazioni per la prevenzione in età pediatrica dell'aterosclerosi", una traccia di linee guida per l'approccio preventivo, già a partire dall'età pediatrica, allo sviluppo di aterosclerosi.

La strategia preventiva comprende 2 approcci tra loro complementari: un approccio di popolazione ed uno individualizzato.

La prevenzione dell'aterosclerosi deve coinvolgere tutta la popolazione e far parte dei programmi educazionali più generali che tendono a migliorare lo stato di salute globale del bambino.

In particolare è auspicabile che in tutti i soggetti in età pediatrica siano favoriti:

- una corretta alimentazione;
- un'adeguata attività fisica;
- il mantenimento del peso ideale;
- il controllo dei valori di pressione arteriosa;
- la riduzione dell'abitudine al fumo;
- l'approfondimento del rischio familiare per aterosclerosi, programmando le indagini e gli interventi necessari secondo l'iter indicato nell'approccio individualizzato.

Il primo cardine quindi dell'approccio di popolazione è costituito dalle raccomandazioni dietetiche.

Nel primo anno di vita le indicazioni che attualmente si possono fornire sono le seguenti:

- favorire l'allattamento al seno;
- proporre ed incoraggiare un divorzamento equilibrato, evitando l'eccesso calorico, proteico, di zuccheri semplici, rispettando i fabbisogni specifici del bambino.

Dopo l'anno di vita a tutti i bambini deve essere proposta un'alimentazione varia ed equilibrata che comprenda tutti i principali gruppi di alimenti e che rispetti le indicazioni dei Livelli di Assunzione Raccomandati di Nutrienti per la popolazione italiana (LARN); bisogna tuttavia sottolineare che sotto i 2 anni di vita la crescita è ancora molto rapida e richiede un apporto calorico per unità di peso corporeo maggiore rispetto alle età successive, con un apporto lipidico che si riduce gradualmente dal 50% delle calorie totali proprio del primo semestre di vita fino al 30%, quota sotto cui è raccomandabile non scendere prima dei 2 anni; dopo i 2 anni di vita le richieste energetiche totali peso-specifiche si riducono: i fabbisogni necessari a crescita e metabolismo basale diminuiscono, mentre l'energia necessaria per l'attività fisica aumenta. Non esistono ancora studi sufficientemente completi per definire il fabbisogno lipidico ottimale del bambino per le diverse fasce di crescita, ma si può affermare che, dopo i 2 anni di vita, un intake intorno al 30% delle calorie totali giornaliere sia al riparo da rischi di eccessi calorici e carenze nutrizionali.

Secondo punto fondamentale di questo tipo di approccio è l'attività fisica. Questa deve essere intesa come educazione alla non sedentarietà e non solamente come iscrizione ad uno sport, agonistico o non agonistico. L'attività motoria del bambino è un fatto naturale e spontaneo, ed è pertanto da recuperare o risvegliare in giochi all'aria aperta ed interessi verso la natura.

L'approccio individualizzato ha lo scopo di identificare e trattare bambini ed adolescenti a rischio di ipercolesterolemia e di CAD precoce in età adulta.

Lo screening "universale", ovvero la determinazione routinaria dei valori di colesterolemia in tutti i soggetti in età pediatrica, oltre a risultare costoso, non è consigliabile. Potremmo infatti identificare tutti i soggetti affetti da dislipide-

mia grave su base genetica, ma in tal modo verrebbe selezionato e di conseguenza trattato inutilmente, con pericolose conseguenze psicologiche e con il rischio di carenze nutrizionali, un numero non trascurabile di soggetti con valori borderline e rischio cardiovascolare ridotto.

Oltre a ciò, con uno screening universale molti soggetti considerati "negativi", perché con valori di colesterolemia totale nella norma, potrebbero venire erroneamente rassicurati anche in presenza di un rischio cardiovascolare aumentato correlato a familiarità, obesità o ad altre forme di dislipidemia non identificabili con la sola determinazione della colesterolemia.

È bene ricordare che la determinazione del quadro lipidico prima dei 2 anni di età non è indicativa, poiché i valori possiedono ancora una rilevante variabilità intra- ed inter- individuale e non riflettono, ad eccezione dei casi di ipercolesterolemia familiare etero od omozigote, i valori reali del soggetto che si stabilizzano solo nelle età successive. Ciò è una conseguenza del fatto che fino all'anno di vita l'alimentazione è prevalentemente lattea, che in molti casi è difficile effettuare il prelievo dopo le necessarie 12 ore di digiuno (iperlipidemia da chilomicroni) e che le vie metaboliche, deputate alla sintesi e al catabolismo delle lipoproteine plasmatiche, possiedono ancora un ridotto grado di maturazione funzionale.

La determinazione del quadro lipidico deve essere sempre effettuata in condizioni di benessere: infatti, alcune lipoproteine plasmatiche si comportano come indici di fase acuta, cui segue un aumento dei valori di VLDL, ipertrigliceridemia e ipo-HDLemia.

Lo sviluppo puberale, attraverso l'attivazione degli ormoni sessuali, esercita un effetto differente sull'assetto lipidico di maschi e femmine: pertanto, i valori di colesterolemia totale e LDL si possono considerare stabili tra 2 e 11 anni nei maschi, e tra 2 e 9 anni nelle femmine.

Dunque la determinazione dell'assetto lipidico dovrebbe essere effettuata tra i 2 e i 9-11 anni di età, dopo un periodo di digiuno della durata di 12 ore ed in condizioni di buona salute. L'approfondimento diagnostico è giustificato dopo il riscontro di ipercolesterolemia in almeno 2 successive determinazioni.

I bambini vengono considerati a rischio, ed è quindi consigliabile la de-



terminazione del quadro lipidico, quando appartengono a una di queste categorie:

- Bambini ed adolescenti appartenenti a famiglie con almeno 1 parente di I o II grado (genitore o nonno) con evidenze di CAD precoce, cioè prima dei 55 anni di vita.
- Bambini ed adolescenti con almeno 1 genitore con valori di colesterolo totale superiore a 240 mg/dl o ipertrigliceridemia grave (> 300 mg/dl) o valori ridotti di HDL (< 35 mg/dl).
- Bambini ed adolescenti con anamnesi familiare dubbia, scarsa od incompleta per fattori di rischio aggiuntivi, come obesità, ipertensione, fumo di sigaretta, sedentarietà, abitudini alimentari particolarmente scorrette.

Lo screening dei soggetti a rischio si basa quindi principalmente sull'anamnesi familiare: è dunque fondamentale che l'anamnesi familiare sia ben condotta con particolare attenzione all'età dei genitori e dei nonni, talvolta troppo giovani per aver manifestato una CAD, al quadro lipidico dei genitori, spesso non conosciuto, e alla storia familiare.

Nel test di screening iniziale è consigliabile determinare:

- colesterolemia totale,
- colesterolemia HDL,
- trigliceridi.

I valori di colesterolo LDL (mg/dl) possono essere derivati mediante la formula di Friedewald:

$$\text{Colesterolo LDL} = \text{colesterolo totale} - (\text{colesterolo HDL} - \text{trigliceridi}/5)$$

Questa formula non è accurata se il bambino presenta valori di trigliceridi superiori a 400 mg/dl.

In base all'assetto lipidico ottenuto si definisce quindi la categoria di rischio di appartenenza:

1. VALORI ACCETTABILI: colesterolemia totale < 180 mg/dl, LDL < 110 mg/dl.

Questi bambini dovranno essere rivalutati dopo 5 anni, al fine di evitare l'instaurarsi di un'eccessiva preoccupazione della famiglia nei confronti dello stato di salute del bambino.

Dovranno essere fornite alla famiglia tutte le indicazioni per una alimentazione corretta ed equilibrata e per la prevenzione dei fattori di rischio secondari.

2. VALORI BORDERLINE: colesterolemia LDL tra 110 e 130 mg/dl.

Vanno fornite le medesime indicazioni dietetiche, sottolineando l'importanza del potenziamento dell'attività fisica e del mantenimento del peso ideale.

La rivalutazione del quadro lipidico è consigliabile dopo un anno; se dopo un anno i valori del quadro lipidico risulteranno ancora alterati e se c'è familiarità per CAD precoce, sarà necessario inviare il bambino presso un Centro di riferimento per le Dislipidemie Pediatriche.

3. VALORI DI COLESTEROLO A RISCHIO INTERMEDIO O ELEVATO: colesterolo totale superiore a 200 mg/dl e frazione LDL superiore a 130 mg/dl.

È comunque sempre indispensabile effettuare un approfondimento volto ad escludere la presenza di una forma secondaria di dislipidemia.

Una volta escluse le forme secondarie di dislipidemia ed accertato che si tratti di una dislipidemia primitiva, il soggetto a rischio intermedio o elevato e con familiarità per CAD precoce, così come il soggetto con rischio elevato e familiarità positiva per ipercolesterolemia, dovrà essere indirizzato ad un Centro di riferimento.

Se la familiarità è positiva per ipercolesterolemia ma non per cardiopatia precoce ed il quadro lipidico del soggetto è nella categoria a rischio intermedio, si potrà effettuare un intervento dietetico ed educazionale e rivalutare il quadro lipidico dopo 6 - 12 mesi.

Se i valori dell'assetto lipidico del bambino appartengono alla categoria a rischio elevato, il soggetto deve essere inviato al Centro di riferimento fin dalla prima diagnosi.

Nella **Figura 1** è riportato l'algoritmo per l'identificazione ed il trattamento dei soggetti a rischio.

L'intervento nutrizionale è il cardine della terapia dell'ipercolesterolemia in età pediatrica. Le diete ipolipidiche in questa fascia di età restano ancora oggi un argomento ampiamente dibattuto, non solo per l'impatto sulla crescita, ma anche per la discussa efficacia sul miglioramento del quadro lipidico.

I possibili rischi e gli svantaggi legati ad una eccessiva restrizione della quota lipidica sono molti:

- riduzione dell'intake calorico totale, per effetto della ridotta assunzione di lipidi che vengono sostituiti da nutrienti con minore densità ca-

lorica, influenzando negativamente la crescita e la spesa energetica;

- ridotto intake di micronutrienti, specialmente di vitamine liposolubili, normalmente veicolate dai lipidi, e di calcio (contenuto in latte e derivati);
- deficit di acidi grassi essenziali che può influenzare negativamente lo sviluppo del sistema nervoso centrale e della funzione visiva, ma anche il metabolismo glucidico, il processo dell'infiammazione e la regolazione delle difese immunitarie (riduzione dell'attività T-helper ed aumento dell'attività T-suppressore);
- aumento dell'assunzione di zuccheri semplici, che peggiorano sia il metabolismo glucidico che il quadro lipidico (aumentando la trigliceridemia e riducendo i livelli di HDL).

Nel bambino, inoltre, la riduzione della colesterolemia totale e LDL comporta frequentemente anche una riduzione della frazione HDL, con effetto quasi nullo sul rapporto LDL/HDL.

L'intervento dietetico ideale prevede l'assunzione dei nutrienti che dovrebbe rispettare una adeguata distribuzione rispetto alle calorie totali giornaliere, in particolare:

- **Proteine:** 12-14% delle calorie totali, con un rapporto di 1:1 tra proteine di origine animale e vegetale.
- **Carboidrati:** 60-65% delle calorie totali, principalmente di tipo complesso (rapporto tra complessi e semplici 3:1).
- **Lipidi:** nessuna restrizione fino ai 2 anni di età, poi NON superiori al 30% e NON inferiori al 25% delle calorie totali; si dovrebbe mantenere un apporto di acidi grassi saturi minore del 10%, un apporto di acidi grassi monoinsaturi compreso tra 10 e 15% e un apporto di acidi grassi polinsaturi tra 5 e 10%. In generale possiamo dire che il rapporto tra acidi grassi polinsaturi e saturi deve essere pari a 1.

L'assunzione di colesterolo deve essere inferiore a 100 mg /1000 cal e non superiore a 300 mg /die.

Anche l'assunzione di fibre deve essere regolare: il rapporto tra fibre solubili ed insolubili è 1:1.

In pratica lo schema dietetico proposto si basa su 4 pasti giornalieri più uno spuntino con la seguente ripartizione calorica:

- **Colazione e Spuntino:** 20% delle

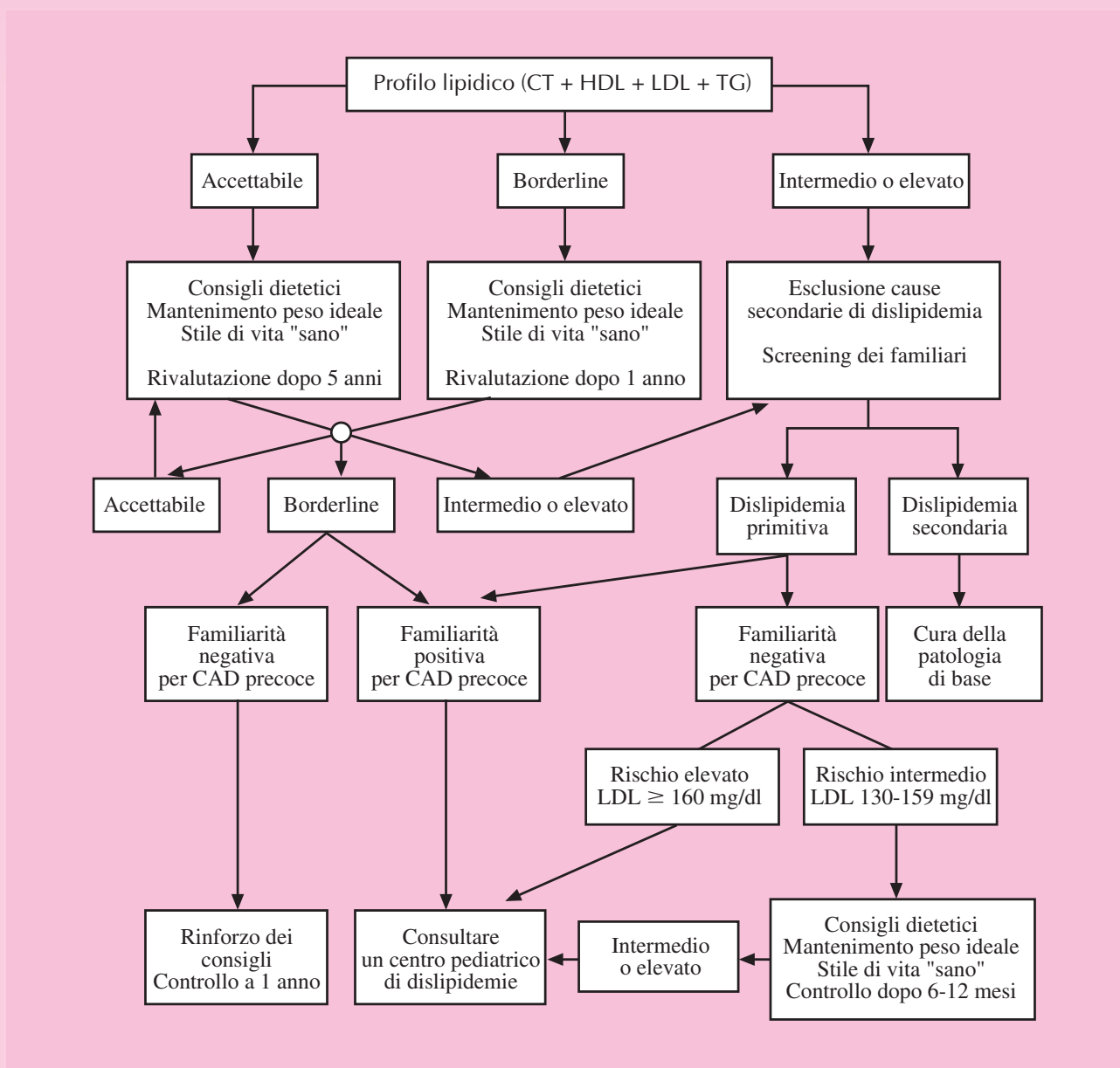


Figura 1 Algoritmo diagnostico.

calorie totali giornaliere.

- *Pranzo*: 40% delle calorie totali giornaliere.
- *Merenda*: 10% delle calorie totali giornaliere.
- *Cena*: 30% delle calorie totali giornaliere.

È importante promuovere e valorizzare la prima colazione, che frequentemente viene trascurata o consumata affrettatamente; il bambino deve essere educato all'assunzione di alimenti quali: latte (parzialmente scremato, 1 bicchiere al giorno), yogurt, cereali (pane, cereali pronti integrali, fette biscottate), frutta e marmellata.

Spuntini e merenda possono essere fatti con: frutta, yogurt, pane (meglio se

integrale), focaccia.

A pranzo e a cena il bambino deve assumere un pasto completo che comprenda cioè primo piatto, secondo piatto, verdura e frutta: solo in questo modo verrà assicurato un corretto apporto di tutti i nutrienti.

Le indicazioni quantitative per la formulazione dei pasti principali della settimana sono le seguenti:

- 2 volte al giorno Pasta o Riso
- 2 volte al giorno Verdura e Frutta di stagione (preferibilmente a pezzi, non frullate o passate)
- 4 volte alla settimana Carne (manzo, vitello, pollo...)
- 4 volte alla settimana Pesce
- 4 volte alla settimana Legumi

- 1-2 volte alla settimana Formaggio
- 1 volta alla settimana Uovo.

Pranzo e cena possono essere strutturati secondo due possibili schemi:

- primo piatto (pasta o riso) + secondo piatto + verdura + frutta
- piatto unico + verdura + frutta, dove per piatto unico si intende ad esempio: pasta con legumi, riso e piselli, insalata di riso, pizza, sformati, etc.

Ci sono poi una serie di consigli qualitativi su alcuni alimenti:

 - *Latte*: preferire quello parzialmente scremato
 - *Yogurt*: quello naturale o alla frutta, meglio se magro
 - *Pane*: preferire il pane integrale



- **Pasta e Riso:** preferire pasta o riso integrali, meglio se cotti al dente
 - **Carne:** assumere sia carni bianche che rosse, preferendo carni magre; tra gli insaccati preferire il prosciutto crudo senza grasso e la bresaola (non più di 2 volte alla settimana)
 - **Pesce:** preferire il pesce azzurro, evitare l'assunzione di crostacei o molluschi
 - **Formaggio:** preferire quello a basso contenuto lipidico (come ricotta, mozzarella, caprino); è possibile utilizzare il parmigiano per condire il primo piatto anche tutti i giorni
 - **Frutta:** di stagione, preferibilmente non frullata o passata, almeno 2 volte al giorno
 - **Verdura:** fresca o surgelata, preferibilmente non frullata o passata, 2 volte al giorno.
- Per quanto riguarda i metodi di cottura, sono da preferire la cottura in umido, al vapore e al forno.
- Tra i condimenti è consigliabile l'utilizzo di olio extravergine d'oliva.
- Ci sono poi una serie di alimenti che non rientrano in una corretta alimentazione, la cui assunzione va quindi limitata; questi sono ad esempio:
- salumi
 - carne e pesce in scatola
 - cioccolata
 - bibite gassate, zuccherate e sciroppi (anche i succhi di frutta preconfezionati)
 - patatine, salatini
 - brioches, dolci o dolciumi confezionati
 - gelati confezionati (specialmente quelli alle creme)
 - caramelle e simili.

In base alla nostra esperienza presso il Centro Dislipidemie della Clinica Pediatrica dell'Ospedale San Paolo di Milano (Università degli Studi di Milano) si può concludere che questo intervento dietetico risulta:

- facilmente attuabile: non si tratta di una dieta pesata, ma di una serie di consigli qualitativi allo scopo di migliorare la qualità dell'alimentazione del bambino;
- sicuro: permette la riduzione selettiva di colesterolo totale e LDL, mantenendo stabili i livelli di colesterolo HDL e trigliceridi;
- perseguibile a lungo termine: è un'alimentazione sana, equilibrata, valido mezzo di prevenzione delle malattie croniche;
- "dieta della famiglia": l'intervento dietetico proposto non è rivolto solo al bambino, ma può essere seguito da tutti i componenti: essendo dislipidemie su base genetica, genitori e fratelli sono spesso anch'essi dislipidemici e seguendo questi ac-

corgimenti, possono controllare meglio il loro quadro lipidico.

Nei casi di ipercolesterolemia medio-grave, come riportato dalle principali linee guida, l'intervento nutrizionale deve essere integrato dalla terapia farmacologica con resine a scambio ionico e, solo a sviluppo puberale completo, con statine.

BIBLIOGRAFIA

1. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216:1185-1187.
2. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerosis lesion in coronary artery of children and young adults. *Atherosclerosis Suppl* 1:1989;9:19-32.
3. Lauer RM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. *JAMA* 1990;264:3034-3058.
4. Knuiman JT, West CE, Katan MB et al. The cholesterol and high density lipoprotein cholesterol levels in population differing in fat and carbohydrate intake. *Atherosclerosis* 1987;7:612-619.
5. Decarlis S, Giovannini M et al. Raccomandazioni per la prevenzione in età pediatrica dell'aterosclerosi. *Riv Ital Pediatr (IJP)* 2000;26:13-28.
6. Hardy SC, Kleinman RE. Fat and cholesterol in the diet of infants and young children: implications for growth, development, and long-term health. *J Pediatr* 1994;125:S69-77

IMPEDENZIOMETRIA INTRALUMINALE MULTICANALE

Anna Maria Magistà, Nunzia Bucci, Daniela Intini, Francesco Nicastro, Luigia Brunetti, Domenica Rizzi, Luigi Mappa, Luciano Cavallo, Ruggiero Francavilla

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva
Centro Interdipartimentale Gastroenterologia ed Epatologia dell'età evolutiva
Clinica Pediatrica "B. Trambusti" – Policlinico Bari – Italy
annamariamagista@yahoo.it - rfrancavilla@libero.it

Storicamente la malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) è descritta come una condizione secondaria ad una aumentata esposizione e/o sensibilità della mucosa esofagea al contenuto gastrico acido. La scarsa correlazione tra l'esposizione all'acido dell'esofago e la sintomatologia lamentata da alcuni pazienti, l'alta prevalenza di MRGE non erosiva e di dispepsia funzionale e la

persistenza di sintomi in corso di trattamento con antisecretori in una porzione non trascurabile di soggetti hanno, più di recente, portato ad ipotizzare che il refluire in esofago di materiale a scarso o nullo contenuto acido o di gas possa svolgere un ruolo aggiuntivo nella genesi della malattia. La pHmetria esofagea delle 24 ore, mediante la registrazione continua della concentrazione

di idrogenione endoluminale, consente di rilevare la presenza di reflussi acidi nella porzione distale dell'organo e di quantificare l'entità dell'esposizione all'acido della mucosa. Pur se a lungo considerata indagine "gold standard" nella diagnosi della MRGE, questa metodica presenta i seguenti limiti: (a) non consente di rilevare la risalita di materiale a scarso o nullo conte-

nuto acido o di gas; (b) non permette di definire l'estensione prossimale del RGE (fattore importante secondo l'ipotesi patogenetica del danno mediato dall'aspirazione); (c) non permette di differenziare tra rigurgiti e deglutizioni acide. Per ovviare a tale limitazione in passato alcuni autori hanno proposto l'uso di cateteri bicanali posizionati a diverse altezze in esofago con risultati tuttavia contrastanti. Considerando tali limitazioni, l'impedenziometria intraluminali multicanale (IIM), introdotta agli inizi degli anni '90, si sta imponendo come indagine altamente sensibile nella rilevazione e caratterizzazione del RGE.

PRINCIPI METODOLOGICI

L'IIM consente di rilevare il passaggio di un bolo in un organo cavo sfruttando il concetto di impedenza elettrica, ossia di resistenza che si oppone al flusso di una corrente alternata tra due elettrodi adiacenti quando del materiale è presente tra questi. La misurazione nel lume esofageo viene effettuata mediante un catetere in polivinile sottile e flessibile, introdotto per via trans-nasale, lungo il cui decorso sono posizionati 7 elettrodi metallici cilindrici che delimitano 6 segmenti di misurazione (canali di impedenza) (Figura 1). La resistenza al flusso di corrente dipende dalla diversa conducibilità elettrica dell'ambiente circostante (contenuto endoluminale, mucosa, spessore della parete), oltre che dalla sezione dell'area interessata. Quando tra i due elettrodi, separati dal mezzo isolante (catetere), viene applicata una corrente alternata, il circuito che si crea tra questi è chiuso dal numero limitato di ioni presenti nella mucosa esofagea e nella porzione di lume circostante, e la resistenza al passaggio della corrente si mantiene relativamente alta e stabile (fase 1, Figura 2). L'ingresso di un bolo nel segmento di misurazione comporta un incremento del contenuto di ioni endoluminale e, quindi, della conducibilità elettrica, cui si associa una brusca caduta dell'impedenza (fase 3, Figura 2), che persiste bassa per tutto il tempo di permanenza del bolo (fase 4, Figura 2), per poi risalire in concomitanza con la fuoriuscita del materiale e la simultanea contrazione muscolare (fase 5, Figura 2). Successivamente, la parete si rilascia e l'impedenza ritorna al valore iniziale (fase 6, Figura 2). L'ingresso del bolo nei canali impedenziometrici è preceduto dal

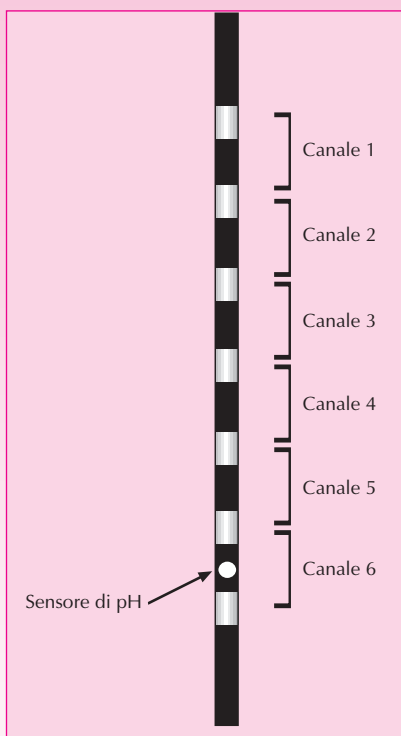


Figura 1 Schema di un catetere impedenziometrico caratterizzato da sette contatti metallici di impedenza che delimitano sei canali di impedenza.

passaggio di una piccola quantità di aria che determina un picco di impedenza (fase 2, Figura 2).

Il *pattern* di conducibilità elettrica dei diversi mezzi consente di identificare la composizione fisica del bolo (liquido, gassoso o misto), mentre l'utilizzo di più canali impedenziometrici collocati sequenzialmente sul singolo catetere consentirà sia di distinguere tra movimenti anterogradi (deglutizioni) e retrogradi (reflussi), che di definire l'altezza raggiunta dal materiale refluito. Poiché la metodica non fornisce infor-

mazioni sulla concentrazione idrogenionica del reflusso, i cateteri d'impedenza sono provvisti di uno o più elettrodi in antimonio per la rilevazione del pH; nei cateteri pediatrici comunemente in uso un singolo sensore è posizionato al centro del canale impedenziometrico distale. Sulla base delle informazioni combinate pH-IIM, un reflusso potrà pertanto definirsi acido (nadir $\text{pH} < 4$), debolmente acido (nadir pH compreso tra 4 e 7) e debolmente alcalino (nadir $\text{pH} > 7$) (2). Per quanto i dati rilevati nel corso della registrazione vengano analizzati da un *software*, è comunque opportuno completare l'elaborazione con una analisi manuale.

IL REFLUSSO DEBOLMENTE ACIDO: LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

La prevalenza dei reflussi non acidi in soggetti sani ed in pazienti affetti da MRGE è tuttora in fase di valutazione (3). È intuibile come questi prevalgano in fase post-prandiale, dato l'effetto tampone degli alimenti sull'acidità gastrica, ed in corso di trattamento con farmaci antisecretori. I dati di normalità, oltre che nell'adulto (4), sono stati recentemente resi disponibili in un gruppo di 21 neonati pretermine sani (5); i risultati mostrano come i reflussi debolmente acidi giustificino il 73% degli episodi totali (quasi del tutto assenti i reflussi debolmente alcalini) e sino al 94% dei reflussi rilevati durante il pasto latte. È verosimile che tali dati sovrastimino la reale dimensione nel problema nella popolazione pediatrica complessiva, dati il tipo e la modalità di alimentazione dei soggetti in epoca neonatale rispetto alle età successive. Pur riconoscendo i limiti del confronto, la nostra esperienza, condotta sulla più

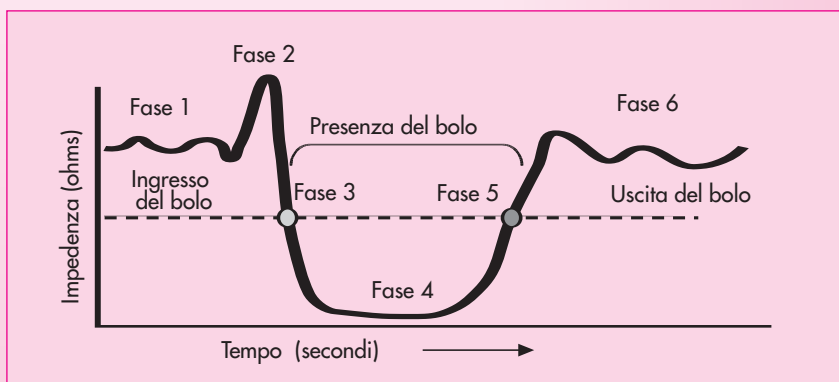


Figura 2 Comportamento dell'onda d'impedenza al passaggio di un bolo in un canale d'impedenza.



vasta popolazione di soggetti pediatrici [105 pazienti; mediana di età 1,5 anni (range 0,2 mesi-15,9 anni)] riferiti per una sospetta MRGE, mostra una incidenza complessiva di reflussi debolmente acidi del 45% con una superiorità statisticamente significativa in soggetti di età inferiore a 12 mesi (57%) rispetto alle epoche successive (38%); sovrapponibile è, invece, nei due gruppi la prevalenza dei reflussi debolmente alcalini (1%). Dal confronto con i dati relativi ai soggetti adulti sani (4), in cui la prevalenza dei reflussi non acidi è stimata intorno al 34% degli episodi totali, emerge il ruolo preminente dell'indagine impedenziometrica nello studio del RGE in età pediatrica ed in particolare nelle prime epoche di vita.

In merito alla composizione fisica dei reflussi, nel neonato sembrerebbero prevalere i liquidi (90% circa), mentre l'altezza del materiale refluito sembrerebbe più frequentemente riguardare i canali prossimali (5). Quest'ultimo dato sembra, inoltre, essere influenzato dallo stato di distensione dello stomaco, come dimostrato da una maggiore estensione prossimale dei reflussi in fase post-prandiale (6).

APPLICAZIONI CLINICHE IN ETÀ PEDIATRICA: DALLA LETTERATURA ALL'ESPERIENZA DEL NOSTRO GRUPPO

È ipotizzabile che il refluire in esofago di materiale con pH compreso tra 4 e 7 non possa intervenire nella genesi di un danno mucosale di tipo erosivo, data la mancata attivazione enzimatica della pepsina; il dato sembrerebbe confermato dal riscontro di valori normali di reflussi debolmente acidi in un gruppo di soggetti adulti con esofagite di grado moderato-severo (7). È, tuttavia, plausibile che questo tipo di reflussi, insieme ai gassosi, possano intervenire nella genesi di sintomi, come si evince dalla percentuale non trascurabile di soggetti in trattamento con antisecretori con persistenza di sintomi in assenza di danno mucosale. Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio multicentrico su 168 soggetti adulti con MRGE con sintomatologia persistente in trattamento con inibitori di pompa protonica (8). Nella popolazione studiata la quota prevalente di reflussi (80%) era non acida. Rispetto al totale dei pazienti con un'associazione sintomatologica positiva [Sintom Index

(SI) >50%], nel 78% questa riguardava reflussi non acidi e non sarebbe, pertanto, stata rilevata dalla pHmetria tradizionale; l'associazione era più frequente per i sintomi tipici (pirosi, rigurgito, dolore toracico). Uno studio condotto su di una popolazione di 28 soggetti pediatrici con sintomi atipici non responsivi a terapia con antisecretori ha mostrato, in corso di trattamento, un incremento statisticamente significativo del numero di pazienti con un SI >50% alla pH-IIM rispetto alla sola pHmetria; responsabili principali del guadagno del SI sono stati i reflussi non acidi (9). Per quanto in corso di terapia con antisecretori potrebbe esservi una "selezione" a favore dei reflussi non acidi, il loro ruolo nella genesi dei sintomi in soggetti "off-therapy" è riportato tanto nell'adulto (10, 11) quanto nel bambino. In un gruppo di 34 lattanti, Condino documenta un guadagno significativo offerto dall'indagine combinata rispetto alla pHmetria tradizionale in merito al SI, per quanto questo sia notevolmente variabile in relazione ai sintomi studiati (dal 96% delle eruttazioni al 33% della tosse) (12). Lo stesso autore, in un lavoro successivo condotto su 24 soggetti pediatrici con asma intrattabile, ugualmente documenta una bassa correlazione sintomatologica tra gli episodi di reflusso e la tosse (associati nel 17% dei casi); nessuno dei fattori impedenziometrici descrittivi del reflusso (composizione chimica o fisica, altezza raggiunta dal materiale refluito) è, inoltre, risultato predittivo dell'associazione (13). Un limite di entrambi gli studi è comunque rappresentato dal fatto che i soggetti, per quanto "off-therapy", erano stati riferiti al Centro dopo aver comunque intrapreso una terapia con antisecretori ed erano rimasti sintomatici e questo, inevitabilmente, potrebbe comportare una selezione di soggetti in cui i sintomi non sono ascrivibili al reflusso. La nostra esperienza, condotta su di una popolazione di soggetti naive a terapia acido-soppressiva, mostra un guadagno rilevante offerto dalla pH-IIM rispetto alla sola pHmetria in merito ad una correlazione sintomatologica positiva (mediana del SI e numero di soggetti con SI positivo) che risulta essere prevalente nello studio dei sintomi atipici (tosse), ma significativo anche per i tipici (rigurgito, pirosi e vomito).

Tra i sintomi atipici, l'avvento della pH-IIM ha offerto un contributo nello studio della controversa associazione tra RGE ed apnee in età pediatrica.

Wenzl ha per primo studiato tale associazione ricorrendo ad una valutazione combinata polisinnografica e pH-impedenziometrica in una popolazione di 22 lattanti; una correlazione temporale sarebbe stata documentata nel 30% circa degli eventi sintomatologici e, degli episodi di reflusso associati, l'80% circa risultava non acido (14). Rispetto alla durata complessiva dell'esame, la frequenza delle apnee rilevata durante i reflussi era significativamente superiore rispetto a quella documentata nel periodo "reflux-free", concludendo per una associazione tra le due condizioni. Utilizzando un criterio di associazione che escluda una relazione puramente casuale e tenga conto della variabilità inter-individuale, Mousa avrebbe invece documentato una relazione temporale scarsamente significativa (15%) tra apnee ed episodi di reflusso, peraltro ugualmente rappresentati (acidi nel 46% dei casi e non acidi nel restante 54%) (15). Nella nostra esperienza, condotta in un gruppo di 11 lattanti con ALTEs ("Apparent life-threatening events"), non abbiamo ugualmente riportato alcuna correlazione tra episodi di reflusso (totali, acidi e non acidi) ed eventi cardiorespiratori rilevati alla polisinnografia (16). In merito alla dibattuta associazione tra RGE e apnee del pretermine (AOP), il lavoro di Peter su 19 neonati esclude un'associazione tra gli eventi ed il totale dei boli retrogradi rilevati alla IIM, indipendentemente dalla loro composizione chimica (17). Considerando questo dato aggiuntivo nella nostra esperienza, condotta in un gruppo di 6 neonati pretermine omogeneo quanto a possibili fattori confondenti nella genesi delle AOP, abbiamo, invece, riportato un'associazione tra reflussi non acidi ed episodi di apnee (18). L'estensione prossimale in faringe del materiale refluito non è risultata essere un fattore predittivo dell'associazione, facendo ipotizzare meccanismi patogenetici diversi dalla microaspirazione.

Il vantaggio diagnostico dell'indagine pH-IIM non interessa, peraltro, i soli reflussi non acidi ma si estende alla capacità di rilevare reflussi acidi di breve durata (<5 sec) o con una latenza tra gli episodi inferiore ai 10 sec, non rilevati dalla pHmetria tradizionale e che, nella nostra esperienza, giustificano il 15% circa degli episodi acidi totali. Resta invece da definire il significato degli episodi rilevati dalla sola pHmetria (*pH-only*), la cui prevalenza è variamente

stimata; dai valori praticamente nulli riscontrati nella popolazione adulta sana (4) si passa a valori più significativi nella popolazione pediatrica quali l'11% di Condino (13), il 23% della nostra esperienza, il 26% di Rosen (19) ed il 72% di Woodley (20). Per quanto alcuni tra questi siano interpretabili come deglutizioni acide e pertanto come falsi positivi, è verosimile che per altri possa trattarsi di reflussi a segmento corto e che, pertanto, non soddisfano i criteri IIM di reflusso, ossia di una caduta di impedenza che interessi almeno due canali successivi. Ne deriva che, tuttora, non si dispone di un'indagine *gold standard* nella diagnosi di RGE e, considerando pertanto le informazioni combinate pH-IIM (reflussi acidi e non acidi impedenziometrici + pH-only), nella nostra casistica la sensibilità della pH-metria tradizionale e della pH-IIM nella rilevazione dei reflussi acidi sono sostanzialmente sovrapponibili; significativamente differenti, a favore della pH-IIM, risultano invece nello studio complessivo dei reflussi (acidi e non acidi) ed in particolare, nei pazienti *on-the-rapy* (19).

CONCLUSIONI

L'avvento dell'indagine combinata pH-IIM ha offerto un contributo significativo nella rilevazione e caratterizzazione del RGE, prevalentemente nelle prime epoche di vita in cui l'acidità gastrica è tamponata per un periodo di tempo significativo durante il quale la pH-metria tradizionale è cieca. Non disponendo di valori normali in età pediatrica, l'informazione che la nuova metodica offre in merito ai reflussi non acidi è prevalentemente legata allo studio della correlazione sintomatologica. I dati in merito sono contrastanti, soprattutto in funzione della popolazione studiata (*on- o off-therapy*) e dei sintomi indagati, ma sono comunque con-

cordi nel documentare la superiorità dell'indagine. Il ruolo svolto dai reflussi non acidi nella genesi dei sintomi dà un nuovo impulso alla ricerca di presidi terapeutici alternativi agli antisecretori nella gestione del paziente pediatrico con MRGE.

REFERENZE

1. Tutuian R, Castell DO. Review article: complete gastro-oesophageal reflux monitoring - combined pH and impedance. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 Suppl 2:27-37.
2. Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definition of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-31.
3. Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastroesophageal reflux: differences, prevalence and clinical relevance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:823-30.
4. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037-43.
5. Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, et al. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2006;118:e299-308.
6. Cresi F, de Sanctis L, Savino F, et al. Relationship between gastro-oesophageal reflux and gastric activity in newborns assessed by combined intraluminal impedance, pHmetry and epigastric impedance. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:361-68.
7. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Acid, non acid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recording. *Gastroenterology* 2001;120:1588-98.
8. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55:1398-402.
9. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2452-58.
10. Sifrim D, Tack J, Holloway R, et al. Heartburn during ambulatory 24-hs pH-impedance recordings in patients with reflux disease "off" medication. *Gastroenterology* 2002;122:G432.
11. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acid reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449-54.
12. Condino AA, Sohndheimer J, Pan Z, et al. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:16-21.
13. Condino AAA, Sondheimer J, Pan Z, et al. Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring. *J Pediatr* 2006;149:216-19.
14. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, et al. Association of apnea and non acid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique. *Ped Pulmonol* 2001;31:144-49.
15. Mousa H, Woodley FW, Metheney M, et al. Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:169-77.
16. Francavilla R, Magistà AM, Rizzi D, et al. Temporal association between apparent life-threatening events and gastroesophageal reflux detected by multichannel intraluminal impedance. *Dis Liv Dis* 2006;38:A11.
17. Peter CS, Sprodowski N, Bohnorst B, Silny JS, Poets C. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics* 2002;109:8-11.
18. Magistà AM, Indrio F, Baldassarre M, et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnea of prematurity. *Dig Liv Disease* 2006;38:A19.
19. Rosen R, Lord C, Nurko S. The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the ph probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:167-72.
20. Woodley FW, Mousa H. Acid gastroesophageal reflux reports in infants: a comparison of esophageal pH monitoring and multichannel intraluminal impedance measurements. *Dig Dis Sci* 2006;51:1910-16.



dall'Italia e dall'Estero

LA CALPROTECTINA È UN MARKER DI INFIAMMAZIONE O RAPPRESENTA UN FATTORE REGOLATORE NELLA DIFESA DELL'OSPITE?

M.E. Baldassarre¹, N. Laforgia¹, M. Fanelli², M.A. Altomare³, A.M. La Neve¹, F. Russo¹, A. Mautone¹

¹U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale e ³Sezione di Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva,

²Sezione di Radiodiagnostica-Statistica Medica, Dipartimento di Medicina ed Igiene Pubblica, Università di Bari

PAROLE CHIAVE:
calprotectina, infezioni,
malattia infiammatoria
intestinale, neonati

Introduzione

La calprotectina (MRP8/14, S100A8/S100A9, antigene 27E10) è un complesso proteico legante il calcio e lo zinco composto da subunità di 8 e 14 kD [1] che appartengono alla famiglia delle proteine S100, capaci di legare il calcio, codificate da un gruppo di geni situato sul cromosoma umano 1q21. La calprotectina è presente nel citoplasma dei neutrofili e sulla membrana dei monociti e dei macrofagi immaturi. In seguito all'attivazione dei neutrofili o alla adesione dei monociti all'endotelio, la calprotectina viene rilasciata e può essere riscontrata nel siero, nei fluidi biologici e nelle feci. Un elevato livello di calprotectina è stato riscontrato nei fluidi extracellulari nel corso di diversi stati infiammatori come l'artrite reumatoide [2], la fibrosi cistica [3,4] e la sclerosi multipla attiva [5].

La presenza di cellule infiltranti calprotectina-positiva riflette l'afflusso dei fagociti mononucleati nel sito dell'infiammazione. La distribuzione intracellulare della calprotectina, d'altro canto, varia con lo stato di attivazione dei macrofagi. I macrofagi normali contengono il complesso proteico nella frazione citosolica, ma, una volta stimolati, tale complesso trasloca

sulla membrana cellulare, localizzandosi su proteine del citoscheletro [5]. Questo implica che la calprotectina possa essere coinvolta nel movimento cellulare, nella fagocitosi o nella traduzione del segnale. La forma solubile della calprotectina ha effetti sia batteriostatici sia citochino-simili sull'ambiente circostante [6]. Quando il metabolismo della calprotectina è compromesso a livello sistemico, le proprietà zinco-leganti della proteina possono determinare una grave disregolazione dell'omeostasi dello zinco con comparsa di importanti sintomi clinici.

Anche se la calprotectina è stata utilizzata come marker specifico per i neutrofili e per i macrofagi, è stata riscontrata anche in altri tipi cellulari, quali i cheratinociti nelle dermatosi infiammatorie [7] e nel carcinoma a cellule squamose. La subunità 14 kD della calprotectina, inoltre, è espressa su un subset della microglia nel tessuto cerebrale di soggetti con malattia di Alzheimer [8].

L'espressione ed il rilascio della calprotectina sembrano essere di particolare importanza nelle reazioni immuni ed immunopatologiche. Il suo preciso ruolo è ancora in corso di studio.

Yui et al. [9] hanno di recente osservato che la calprotectina provoca apoptosi in diversi tipi cellulari, incluse alcune cellule tumorali e fibroblasti normali, attraverso un doppio meccanismo: esclusione dello zinco dalle cellule bersaglio e legame della cal-

protectina alla superficie delle cellule bersaglio, probabilmente con meccanismo ligando-recettore. La calprotectina potrebbe, pertanto, svolgere una attività regolatrice nei processi infiammatori mediante il suo effetto sulla sopravvivenza o lo stato di crescita delle cellule che partecipano alla reazione infiammatoria. Inoltre, a concentrazioni più elevate, può avere un effetto deleterio sui fibroblasti, influenzando anche la guarigione del tessuto infiammatorio.

La calprotectina fecale e le malattie gastrointestinali

Quando la calprotectina è legata al calcio, è notevolmente stabile. È, ad esempio, stabile nelle feci conservate per sette giorni a temperatura ambiente [10]. Un kit ELISA per il dosaggio della calprotectina fecale è disponibile in Italia ed in Europa dal 1994 [11].

Clinicamente, una malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD) è caratterizzata da periodi di benessere alternati a fasi di riattivazione della malattia. La diagnosi differenziale tra IBD e disturbi meno gravi, come la sindrome da colon irritabile (IBS), richiede procedure diagnostiche invasive e costose. La diagnosi differenziale tra malattia attiva e malattia inattiva, tra sintomi dovuti alla stenosi residua del lume fibrotico e sintomi funzionali è un problema ben noto. A tal proposito, non vi sono ancora parametri di laboratorio con sufficiente discri-

minazione in termini di sensibilità e specificità. La colonscopia e l'esame istopatologico rimangono il gold standard diagnostico, come pure di grande utilità sono alcune tecniche scintigrafiche, tuttavia complesse e costose.

Il dosaggio della calprotectina fecale può essere utilizzato come test di screening – la “VES” dell'intestino – per selezionare pazienti da sottoporre ad ulteriori esami [12]. Il test può essere eseguito su un piccolo quantitativo (0.5 g) di feci raccolte “random” che possono essere inviate al laboratorio anche nei giorni successivi alla raccolta del campione fecale, considerata la stabilità della proteina nelle feci. Un singolo assay per calprotectina sulle feci genera gli stessi dati quantitativi sull'infiammazione intestinale della escrezione di 4 giorni di globuli bianchi marcati con indio-111, suggerendo che la calprotectina fecale possa riflettere la migrazione dei granulociti attraverso la parete intestinale [13]. La calprotectina fecale è aumentata in oltre il 95% dei pazienti con IBD e correla con l'attività clinica della malattia [14,15]. La sua determinazione permette di differenziare con affidabilità tra pazienti con IBD e pazienti con IBS. Inoltre, il dosaggio della calprotectina fecale in pazienti con IBD quiescente, ad una data concentrazione di calprotectina, ha una specificità ed una sensibilità dell'85% nel predire la riattivazione clinica della malattia [16,17]. Questo suggerisce che la riattivazione della IBD è strettamente correlata al grado di infiammazione intestinale [18,19] e che può essere indicato un trattamento mirato in uno stadio asintomatico della malattia.

Elevati livelli di calprotectina fecale sono stati riscontrati anche in pazienti con enteropatia indotta da antinfiammatori non steroidei [20] e con cancro del colon-retto [21,22].

La calprotectina fecale in età pediatrica e neonatale

Uno studio recente condotto in età pediatrica ha riportato che la calprotectina fecale è un marker di malattia intestinale sensibile, anche se non specifico, utile per individuare

condizioni infiammatorie in tutto il tratto gastrointestinale [23]. Un aumento dei valori di calprotectina fecale era riscontrabile in molte malattie gastroenterologiche caratterizzate da infiammazione mucosale, mentre i bambini affetti da disordini funzionali o da malattie non infiammatorie avevano valori normali di calprotectina. Occorre, tuttavia, ricordare che in bambini sani dai 2 ai 18 anni i valori di riferimento della calprotectina sono più alti rispetto agli adulti [23,24].

La calprotectina fecale potrebbe rappresentare un interessante marker per valutare lo stato intestinale nei neonati, in particolare in quelli a rischio di enterocolite necrotizzante, come i pretermine ed i neonati con ritardo di crescita intrauterino o asfissia perinatale. Correl et al. [25] hanno riportato che i neonati pretermine con enterocolite necrotizzante presentavano livelli fecali di calprotectina al momento della diagnosi significativamente più elevati rispetto ai controlli [288.4 mg/L (SD 49.1) e 98.0 mg/L (SD 60.6), rispettivamente; $p = 0.0006$]. La calprotectina è già presente nel primo meconio eliminato [26], con livelli più alti nei pretermine e nei neonati con basso peso alla nascita, così come in neonati con asfissia perinatale, come indicato dalla presenza di una correlazione negativa tra i livelli di calprotectina ed un punteggio di Apgar di 5 al primo minuto. Questi risultati sono probabilmente da correlare con l'imaturità della mucosa intestinale o con il suo danno ipossico-ischemico.

Due studi recenti [27,28] hanno riportato concentrazioni di calprotectina fecale più elevate nei primissimi giorni di vita, con un incremento costante per tutto il primo mese [28], senza influenza da parte della modalità di allattamento. Altri autori avevano in precedenza dimostrato che, quando le feci sono prelevate da un pannolino di carta, l'assorbimento di acqua da parte del pannolino stesso può aumentare la concentrazione di calprotectina del 30% [29]. Questo riscontro, ad ogni modo, non può giustificare i livelli più elevati di calprotectina riscontrati nei neonati. Nello stesso lavoro [29], sono riportati bas-

sissimi livelli di calprotectina nel latte materno.

A partire dalla nascita, il tratto gastrointestinale dell'uomo e di altri mammiferi viene colonizzato da diverse specie di batteri. I microbi sono in continuo stretto contatto con i tessuti che li ospitano. L'epitelio intestinale, oltre a costituire una barriera fisica alla penetrazione dei microbi, gioca un ruolo protettivo producendo e secernendo grandi quantità di peptidi antimicrobici. Questo impedisce ai batteri commensali di penetrare nei tessuti dell'ospite e di causare seri problemi come infiammazione e sepsi [30]. Le cellule intestinali di Paneth costituiscono degli effettori chiave per questo tipo di difesa innata dell'organismo ospite [31,32]. Durante le prime settimane di vita, agenti chemiotattici prodotti dalla flora intestinale, come la formil-metionil-leucil-fenilalanina (FLMP), potrebbero stimolare la migrazione transepiteliale di granulociti [33], generando una più elevata concentrazione intraluminale di calprotectina, come meccanismo di difesa contro agenti patogeni. La calprotectina, infatti, sopprime la crescita di lieviti e funghi [34,35]. A tal proposito è descritto che la calprotectina agisce di concerto con i neutrofili e/o un loro prodotto, la lattoferrina, per inibire la crescita di *Candida albicans*. La calprotectina, quindi, assieme ad altri fattori, contribuirebbe alla difesa dell'organismo ospite contro le infezioni fungine.

Pertanto, la calprotectina fecale, oltre ad avere un importante ruolo come marcatore di flogosi a livello del tratto gastrointestinale, potrebbe avere un effetto positivo nella difesa dell'ospite in condizioni fisiologiche, come nei neonati a termine.

REFERENZE

1. Yui S, Nakatani Y and Mikami M. (2003) *Biol Pharm Bull.* 26:753-60.
2. Berntzen HB, Olmest U, Fagerhol MK and Munthe E. (1991) *Scand J Rheumatol.* 20:74-82.
3. Hayward C, Glass S, van Hayningen V and Brock DJ. (1987) *Clin Chim Acta.* 170:45-55.
4. Golden BE, Clohessy PA, Russel G and Fagerhol MK. (1996) *Arch. Dis. Child.* 74:136-139.
5. Bogumil T, Rieckmann P, Kubuschok B,



Felgenhauer K and Briick W. (1998) *Neurosci. Lett.* 247:195-197.

6. Striz I and Trebichavsky I I. (2004) *Physiol. Res.* 53:245-253.
7. Roth J, Burwinkel F, van den Bos C, Goebeler M, Vollmer E and Sorg C. (1993) *Blood.* 82:1875-1883.
8. Hogg N, Allen C and Edgeworth J. (1989) *Eur. J. Immunol.* 19:1053-1061.
9. Yui S, Mikami M and Yamazaki M. (1995) *J. Leuk. Biol.* 58:307-16.
10. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E and Schjonsby H. (1992) *Scand. J. Gastroenterol.* 27:793-8.
11. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Bradtaezg P, Naess-Andersen CF and Dale I. (1997) *Mol. Pathol.* 50:113-23.
12. Aadland E and Fagerhol MK. (2002) *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 14:823-25.
13. Roseth AG, Schmidt PN and Fagerhol MK. (1999) *Scand. J. Gastroenterol.* 34:50-54.
14. Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ and Zinsmeister AR. (2000) *Am. J. Gastroenterol.* 95:2831-7.
15. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M and Bjarnason I. (2000) *Gut.* 47:506-13.
16. Amati L, Passeri ME, Selicato F, Mastronardi ML, Penna A, Jirillo E and Covelli V. (2006) (in press).
17. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, Ricchiuti A, Marchi S and Bottai M. (2003) *Gut.* 35:642-7.
18. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK and Bjarnason I. (2000) *Gastroenterology.* 119:15-22.
19. Amati L, Caradonna L, Jirillo E and Caccavo D. (1999) *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 31:313-25.
20. Tibble J. A., Sigthorsson G., Foster R, Scott D, Fagerhol M. K., Roseth AG and Bjarnason I. (1999) *Gut.* 45:362-66.
21. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Sherwood R, Fagerhol MK, Bjarnason I. (2001) *Gut.* 49:402-408.
22. Kristinsson J, Roseth A, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H, Bormer OP and Nygaard K. (1998) *Dis. Colon Rectum.* 41:316-321.
23. Berni-Canani R, Rapacciuolo L and Romano MT. (2004) *Dig. Liv. Dis.* 36:467-470.
24. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, Sterpi C, Marchi S and Maltinti G. (2003) *Dig. Liver Dis.* 35:642-7.
25. Carroll D, Corfield A, Spicer R, Cairns P. (2003) *Lancet.* 25:361-363.
26. Laforgia N, Baldassarre ME, Pontrelli G, Indrio F, Altomare MA, Di Bitonto G and Mautone A. (2003) *Acta Paediatr.* 92:463-6.
27. Campeotto F, Butel MJ, Kalach N, et al. (2004) *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.* 89:353-55
28. Baldassarre M, Altomare MA, Fanelli M, Carbone D, Di Bitonto G, Mautone A and La Forgia N. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets.*
29. Olafsdottir E, Aksnes L and Fluge G, et al. (2002) *Acta Paediatr.* 91:45-50.
30. Cash HL and Hooper LV. (2005) *ASM News.* 2:77-83.
31. Sahl HG, Pag U and Bonness S. (2005) *J. Leuk. Biol.* 77:166-173.
32. WehKamp J, Schmid M, Fellermann K, et al. (2005) *J. Leuk. Biol.* 77:160-165.
33. Nash S, Stafford J and Madara JL. (1987) *J. Clin. Invest.* 80:1104-13.
34. Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P and Fagerhol MK. (1990) *Lancet.* 336:763-765.
35. Sohnle PG, Collins-Lech C and Wiessner JH. (1991) *J. Infect. Dis.* 163:187-192.



John W. Kirklin, famoso chirurgo americano, sosteneva che la chirurgia è sempre la *"migliore seconda scelta"*, e *"se riesci a fare qualcosa prima, è sempre meglio"*. L'applicabilità dell'endoscopia chirurgica o terapeutica ha presentato un reale sviluppo ed incremento nel corso degli ultimi 20 anni. Dalle tecniche di polipectomia, alla dilatazione o applicazione degli stents nel trattamento delle stenosi esofagee e/o coliche benigne o maligne, dal trattamento delle urgenze emorragiche attraverso le tecniche di sclerosi e/o legatura, all'applicazione dei profili per la gastrostomia sino a giungere alle tecniche per l'ablazione di alcuni tumori del tratto gastrointestinale (GI). I programmi di sorveglianza sui tumori GI suggeriscono che circa il 15% di tutti i tumori esofagei, gastrici e colon-rettali sono *"early"*, cioè a localizza-

zione mucosale e sottomucosale e quindi aggredibili attraverso tecniche di ablazione endoscopica. Vi può essere qualche limite correlato alle dimensioni della lesione (< o > a 20 mm). La tecnica della EMR (*"mucosal endoscopic resection"*) sin dal 1980 è stata utilizzata con questo tipo di indicazioni e successivamente associata ad un'altra tecnica denominata ESD (*"endoscopic submucosa dissection"*) che invece considera la possibilità di un dissezione mucosa guidata attraverso la creazione di un piano di dissezione e la creazione di margini esatti della lesione.

In questo numero ospitiamo il contributo del dott. Alessandro Repici, Responsabile dell'Unità di Endoscopia Digestiva dell'Istituto Humanitas di Milano, sulla tecnica della mucosectomia.

Sembra evidente che lo sviluppo di tale metodica appare limitato alle esperienze condotte sulle patologie dell'età adulta, ma la conoscenza della tecnica e dei mezzi utilizzati per la marcatura della lesione è da considerarsi un aspetto importante per qualunque endoscopista. Molto interessante appare la parte riguardante la descrizione delle tecniche di infiltrazione della sottomucosa: le indicazioni infatti all'infiltrazione della sottomucosa in alcune situazioni specifiche dovrebbero essere conosciute meglio anche dall'endoscopista pediatra e forse maggiormente utilizzate. Per esempio nell'esecuzione di una polipectomia, una corretta infiltrazione sottomucosa consente talvolta una migliore definizione della lesione ed una più adeguata e sicura rimozione.

LA TECNICA DELLA MUCOSECTOMIA

Alessandro Repici, Paoletta Preatoni, Giovanni Calogero*

Servizio di Endoscopia Digestiva, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Milano

*Servizio di Endoscopia Digestiva, Clinica Chirurgica dell'A.O. Vittorio Emanuele, Catania

Introduzione

Introdotta a metà circa degli anni '90 in Giappone, la mucosectomia endoscopica nasce come una metodica dedicata alla asportazione di neoplasie del tubo digerente localizzate negli strati superficiali della parete gastrointestinale.

Proprio agli inizi degli anni '90 il crescente uso dell'endoscopia per lo screening di massa del cancro gastrico ha portato in Giappone alla diagnosi di un numero enorme di tumori gastrici in fase precoce (i cosiddetti *"early gastric cancer"*), a bassissimo rischio di diffusione linfonodale, per i quali l'intervento chirurgico poteva rappresentare un overtreatment mentre poteva essere indicata una asportazione endoscopica

che consentisse la rimozione en-bloc o in pochi frammenti di tutta la lesione identificata.

In questo contesto clinico nascono le differenti idee tecniche, i primi accessori e la prima definizione di EMR (*"Endoscopic Mucosal Resection"*). La differenza sostanziale tra l'EMR e la polipectomia classica consiste nel fatto che mentre la polipectomia mira a rimuovere formazioni polipoidi, rilevate rispetto al piano mucoso e quindi facilmente incarcerabili con un'ansa da polipectomia, l'EMR viene applicata a lesioni cosiddette piatte e/o comunque scarsamente rilevate sul piano mucoso e quindi non facilmente aggredibili con la semplice ansa diatermica. Inoltre nel caso dell'EMR il concetto di rimozione mucosa si estende anche allo strato

superficiale della sottomucosa al fine di poter ottenere un frammento di tessuto sul quale possa essere possibile esprimere una adeguata stadiazione locale di tipo oncologico.

Infatti, in questo contesto, la stratificazione della parete gastrointestinale è l'elemento chiave per l'applicazione di questa tecnica alle patologie neoplastiche superficiali.

La parete del tratto gastrointestinale è caratterizzata sostanzialmente da due componenti principali: la mucosa, che origina dall'endoderma, e la muscolaris propria, che invece origina dal mesoderma. Questi due strati sono uniti tra di loro da uno strato di connettivo lasso definito sottomucosa che può essere facilmente utilizzato quale spazio dentro il quale iniettare vari tipi di



sostanze per separare la mucosa dalla muscolare e creare una zona di resezione utilizzata dall'endoscopista quale limite profondo dell'asportazione mucosa.

Negli ultimi anni, i patologi esperti di neoplasie gastrointestinali precoci e EMR, hanno ridefinito l'anatomia microscopica della sottomucosa al fine di ottenere una migliore stadiazione dei tumori precoci e soprattutto di fornire criteri oggettivi e riproducibili di stadiazione.

Lo strato sottomucoso è stato pertanto suddiviso in tre strati di uguale spessore denominati a partire dalla mucosa in direzione della muscolare sm1, sm2, sm3 (Figura 1).

La maggior parte delle neoplasie precoci, che arrivano allo strato sm1 (con l'eccezione dei tumori esofagei squamosi e dei tumori scarsamente differenziati di tutto il tubo digerente) sono considerate curabili con l'asportazione endoscopica in relazione alla bassissima o quasi nulla probabilità di diffusione metastatica per via linfatica e/o linfonodale.

Da queste considerazioni e dal miglioramento delle capacità diagnostiche consentite dall'ecoendoscopia, l'endoscopia terapeutica ha compiuto un ulteriore salto in avanti con l'avvento della cosiddetta resezione sottomucosa o ESD ("Endoscopic Submucosal Dissection") vale a dire l'evoluzione della EMR che, attraverso modificazioni tecniche e procedurali, mira alla resezione di buona parte dello strato sottomucoso ampliando così lo spettro delle indicazioni anche a lesioni sino a pochi anni fa considerate non asportabili con l'endoscopia.

I dati della letteratura, l'esperienza crescente e le numerose migliorie tecnologiche hanno portato anche ad un'altra modificazione di uno dei principi iniziali della asportazione endoscopica: quello delle dimensioni della lesione da asportare. Infatti fino a pochi anni fa solo le lesioni sino a 2 o 3 cm di diametro al massimo venivano prese in considerazione per l'EMR, mentre le linee guida attuali non pongono sostanziali limiti di diametro a patto che la neoformazione non infiltri profondamente la sottomucosa e che non si tratti di un carcinoma scarsamente differenziato.

La marcatura della lesione

È il primo step della procedura e deve precedere anche l'infiltrazione sottomucosa. Serve a delimitare con

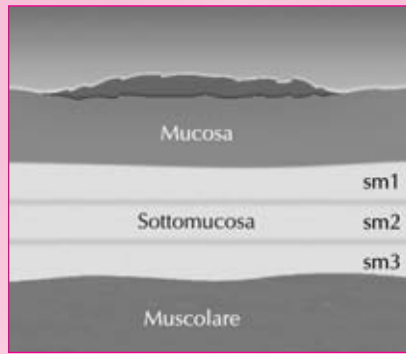


Figura 1 Suddivisione dei vari strati della parete gastrointestinale.

precisione l'area da resecare e deve rappresentare la guida dell'endoscopista per l'intera durata dell'intervento endoscopico. La tecnica di marcatura è sostanzialmente identica in tutti i tratti dell'apparato digerente e qualsiasi siano la morfologia e le dimensioni della lesione da asportare.

Per la marcatura della lesione si può utilizzare la punta dell'ansa diatermica o la sonda APC per produrre dei piccoli spot biancastri di coagulazione a circa 5 mm dal margine della lesione per tutta la sua circonferenza: questo consente di delimitare una area di resezione leggermente più grande della reale dimensione della lesione mucosa al fine di garantirne la completa resezione.

La scelta tra l'ansa e il probe dell'APC per la marcatura dipende dalle preferenze dell'operatore e non preclude le successive tappe della mucosectomia.

Un altro modo, peraltro utilizzato in pochissimi centri giapponesi, per marcare la lesione è quello di posizionare intorno a questa delle clip metalliche con la testa di colori diversi che dovrebbero funzionare come delle bandierine segnamargini in corso di mucosectomia (Figura 2).

Ad opinione di molti autori esperti di EMR la presenza di queste clip può

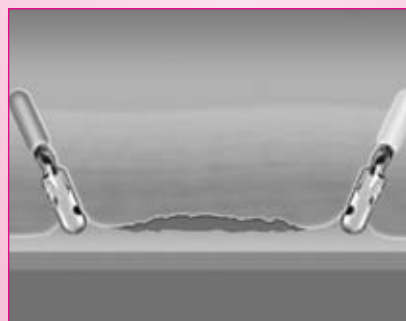


Figura 2 Clip colorate utilizzabili per marcare i margini della lesione.

rendere la procedura più complessa, può interferire pesantemente specie in caso di utilizzo del cappuccio da mucosectomia. Inoltre dopo la fase dell'iniezione sottomucosa le clip possono dislocarsi o possono essere rimosse dall'uso dei vari accessori necessari in corso di EMR. Per tutte queste ragioni l'utilizzo di queste clip metalliche colorate è da considerarsi di seconda scelta rispetto all'uso della coagulazione monopolare con ansa o con APC.

L'infiltrazione sottomucosa

È uno dei momenti tecnici che precedono la vera e propria resezione mucosa. Bisogna dire che l'infiltrazione della sottomucosa in alcune situazioni specifiche non è considerata indispensabile. In particolare la scuola tedesca di Soehendra [1] ritiene che per eseguire la mucosectomia su aree di esofago di Barrett la infiltrazione sottomucosa non è necessaria sia che venga utilizzata la tecnica con ansa a mano libera, sia che venga utilizzata la tecnica con il dispositivo Duette che verrà esaminato più in dettaglio nel paragrafo delle tecniche. Sostanzialmente però, al di fuori di questa situazione, l'iniezione è fortemente consigliata e rappresenta il momento tecnico attraverso il quale si crea nell'ambito della sottomucosa uno spazio o cuscino, più o meno liquido, a seconda della sostanza utilizzata, che deve separare nettamente la mucosa dalla muscolare.

A proposito della iniezione i concetti più importanti da sottolineare sono: 1) dove iniettare, 2) quanto iniettare, 3) cosa iniettare. Per il primo punto deve essere subito chiaro che la iniezione sottomucosa deve cominciare sempre dal punto più distale della lesione e non dal punto più vicino all'endoscopia (Figura 3).

Infatti in quest'ultimo caso l'iniezione determina un ribaltamento della lesione in una posizione che diventa più difficile da visualizzare frontalmente con l'endoscopia, difficile da iniettare ulteriormente sul versante più lontano e difficile da aggredire con l'ansa o con gli altri accessori che si rendessero necessari per la resezione endoscopica. Una volta iniziata l'iniezione dal punto più distale, se il sollevamento avviene correttamente ed è visibile ad occhio nudo il progressivo scollamento della mucosa rispetto ai piani sottostanti, si potrà procedere in direzione prossimale anche iniettando la zona centrale della lesione e quindi l'area più vicina all'endoscopia.

Infiggere con l'ago l'area centrale della lesione ed infiltrare la sottomucosa sottostante non rappresenta un problema e non determina il rischio di iniezione di cellule neoplastiche nella sottomucosa. Qualora l'iniezione della sottomucosa non determini il corretto scollamento della mucosa, bisogna prendere in considerazione due possibilità. La prima è che l'ago sia stato posizionato troppo profondamente con eventuale iniezione dello strato muscolare o addirittura fuori dalla parete nel peritoneo. In questi casi il paziente riferisce tipicamente dolore da irritazione peritoneale e basterà reentrare l'ago lentamente e di pochi mm per valutare se in realtà questo era stato infisso troppo profondamente. Di per sé il fatto di aver iniettato troppo profondamente, anche in peritoneo, non rappresenta un problema e non deve far temere alcuna complicanza, per cui la procedura può continuare in assoluta sicurezza. Si raccomanda pertanto di far penetrare di 1-2 mm l'ago, con un angolo di circa 45-50° rispetto alla mucosa, in modo da raggiungere la sottomucosa senza andare troppo oltre. L'altra eventualità è che non si osservi lo scollamento perché la lesione infiltra profondamente la sottomucosa ed è quindi in uno stadio non più aggredibile per via endoscopica. Questo è quello che Kato ha definito qualche anno fa come il "non lifting sign" [2,3], la cui sensibilità e specificità si sono dimostrate alte nell'indicare una infiltrazione neoplastica profonda (**Tabella 1**) e quindi una impossibilità a procedere con l'asportazione endoscopica.

Quanto iniettare è uno dei quesiti spesso posti da chi si avvicina per la prima volta a questa metodica. Teoricamente non esiste un limite all'infiltrazione, specie se si usa soluzione salina. Anche 70 o 80 ml o ancora di più di soluzione salina non rappresentano di per sé un problema, ma alcune considerazioni vanno fatte. La prima è relativa alla diluizione con adrenalina. Non esistono lavori di confronto che dicano qual è la diluizione ottimale di adrenalina in fisiologica o che dicano se la diluizione 1:10000 previene più efficacemente il sanguinamento rispetto ad 1:40000. In genere ciascun endoscopista usa una diluizione differente senza un vero razionale scientifico ma in base ad abitudini consolidate o a convinzioni personali. Quello che risulta importante, specie in soggetti anziani e cardiopatici, è la quantità globale di adrenalina iniettata nella sottomucosa che comunque non dovrebbe superare una fiala (1 ml) nei

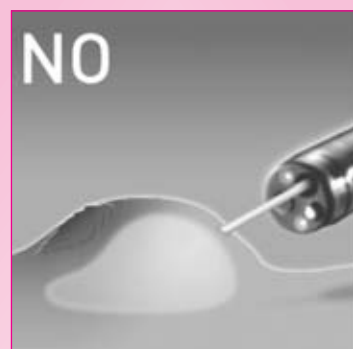


Figura 3a Errore da evitare nella fase dell'iniezione sottomucosa.



Figura 3b Corretta iniezione sottomucosa che evidenzia bene la lesione da asportare.



Tabella 1
Lifting sign in EMR
e reseccabilità

Segno del lifting in 94 pz.	m	sm1	sm2	sm3	Totale
Completamente elevabile, di consistenza soffice	42	2	0	0	44
Completamente elevabile ma con rigidità focale	30	2	5	0	37
Non completamente dissociabile	0	3	6	3	15
Non elevabile	0	0	0	8	8*

* p<0.001

Sensibilità	100%
Specificità	99%
PPV per cancro invasivo	83%

pazienti anziani o cardiopatici e le due fiale (2 ml) in tutti gli altri pazienti. Anche se molto raramente, sono stati descritti infatti dei casi di aritmia anche fatali in seguito all'iniezione di adrenalina [4].

L'altro aspetto importante di cui tenere conto quando si discute della quantità di sostanza da iniettare è quello della sede in cui si sta lavorando. Infatti in alcune sedi, come l'esofago o il sigma dove il lume è ridotto rispetto ad altre sedi tipo lo stomaco o il retto, l'eccessiva iniezione con conseguente sollevamento della mucosa può notevolmente ridurre lo spazio di azione e di movimento dell'endoscopio e degli accessori, rendendo molto difficoltoso l'orientamento complessivo della manovra. Infine l'ultimo aspetto da considerare è cosa iniettare nella sottomucosa. Questo argomento è stato oggetto di numerosi studi negli ultimi anni che hanno preso in considerazione differenti tipi di liquidi iniettabili endoscopicamente. La sostanza ideale da iniettare dovrebbe essere trasparen-

permanere a lungo nella sottomucosa, non essere istolesiva, avere proprietà emostatiche ed essere anche economica. La soluzione salina, che storicamente è stata utilizzata nella maggior parte degli studi, ha tutte queste caratteristiche con l'eccezione che si dissolve in pochi minuti venendo assorbita dal torrente ematico e non ha nessuna capacità emostatica. Tra le varie sostanze prese in considerazione vi sono il destrosio, la glucosata ipertonica al 33%, l'hemagel, l'acido ialuroni-



Tabella 2
Sostanze che possono essere iniettate

- Soluzione salina*
- Soluzione salina + epinefrina*
- D50**
- Glucosata ipertonica**
- Acido ialuronico***
- Idrossipropilmetilcellulosa***

*2 min **4 min ***30 min



co, l'idrossipropilmetilcellulosa ed altre ancora (Tabella 2).

Tra le sostanze che permangono più a lungo nella sottomucosa vi sono: l'acido ialuronico (utilizzato prevalentemente da ortopedici e chirurghi plastici), che però ha un costo elevato, e l'idrossipropilmetilcellulosa (utilizzata prevalentemente dagli oculisti), che ha invece un basso costo ma è poco conosciuta ed utilizzata in Europa. L'acido ialuronico esiste in forma iniettabile per via endoscopica (Sigmavisc) in fiale da 4 ml ed è commercializzato in Italia dalla MG Lorenzatto. Bisogna segnalare che su Gastrointestinal Endoscopy del 2004 è stato pubblicato un unico lavoro sperimentale su 40 topi ove si sostiene che l'iniezione di acido ialuronico determina una proliferazione delle cellule neoplastiche nella sede della iniezione e quindi dovrebbe potenzialmente essere sconsigliato per sollevare lesioni neoplastiche [5].

Le sostanze che permangono più a lungo nella sottomucosa hanno una viscosità aumentata rispetto alla soluzione salina e quindi possono essere iniettate con una certa difficoltà se si usano aghi a canale piccolo da 23 G. Per tale motivo è suggeribile l'utilizzo di un ago da 20 o 19 G quando si vuole iniettare l'acido ialuronico o la idrossipropilmetilcellulosa.

Recentemente è stata segnalata la possibilità di iniettare nella sottomucosa la colla di fibrina che presenta molte delle caratteristiche ideali richieste per l'iniezione sottomucosa [6].

Si tratta infatti di una sostanza biologica, non tossica, né in grado di determinare danno tissutale, che ha grandi proprietà emostatiche e che stimola la corretta rigenerazione tissutale nella sede della resezione mucosa. Al momento esiste una sola esperienza pubblicata a proposito, ma il nostro gruppo insieme con quello di Costamagna e De Pretis sta conducendo una serie di tests sperimentali per validare l'utilizzo di questa sostanza nella sottomucosa prima della mucosectomia [7]. Dai risultati preliminari di questi tests si evince: 1) che il reticolo tridimensionale di fibrina si forma correttamente nella sottomucosa sia che venga iniettato con un ago da sclerosi standard piuttosto che con un ago dedicato a doppio canale; 2) che la fibrina separa nettamente la mucosa dalla muscolare creando un ampio strato intermedio stabile nel tempo ed efficace nel determinare una buona azione emostatica anche sui vasi della sottomu-

sa. Ulteriori tests e studi clinici controllati saranno necessari per dimostrare che l'utilizzo di questa sostanza possa rappresentare un ulteriore passo in avanti nella tecnica delle resezioni mucose.

Le tecniche

Nonostante il principio sia lo stesso, le varianti tecniche della manovra endoscopica di rimozione di lesioni neoplastiche del tubo digerente sono numerosissime, ma solo in alcuni casi utilizzate routinariamente nella pratica clinica. L'approfondita conoscenza di tutte le varianti tecniche è però un importante requisito per chi si cimenti in questo ambito in quanto offre la possibilità di adattare eventuali modifiche alle tecniche più comuni a seconda delle caratteristiche, della sede, della morfologia della lesione e di eventuali inconvenienti che si possono presentare nel corso della manovra endoscopica. Una prima grossolana classificazione di queste tecniche ne prevede la distinzione in due gruppi principali: quelle in cui si utilizza un cappuccio e quelle in cui non è previsto l'uso del cappuccio. In realtà negli ultimi tempi sono state descritte anche delle tecniche che io chiamo ibride, in cui infatti è previsto l'uso del cappuccio non per aspirare al suo interno il tessuto da rimuovere, ma quale strumento per visualizzare meglio la lesione da asportare e per focalizzare bene il raggio di azione e la superficie di taglio su cui si sta lavorando. Per ciò che riguarda la tecnica con cappuccio bisogna ricordare che esistono in questo ambito due tipi di cappuccio da applicare sulla punta dell'endoscopio: i cappucci Olympus, che sono disponibili in varie misure e con superficie dritta od obliqua ed i cappucci Cook Endoscopy (Figura 4).



Figura 4 Sistema Duetto® Cook Endoscopy.

Entrambi i tipi sono trasparenti e costruiti in plastica, ma assolvono a due funzioni differenti e si utilizzano in modo diverso. I cappucci Olympus prevedono l'utilizzo di un'ansa dedicata che si adatta perfettamente al bordo interno del cappuccio una volta che viene espansa e sono disponibili in varie misure che ne consentono l'utilizzo con ogni tipo di endoscopio, dai gastroscopi da 9 mm ai colonscopi operativi da 13.5 mm di diametro. Il cappuccio Olympus di dimensioni maggiori attualmente disponibile ha un diametro esterno di 18 mm ed è costituito da un materiale molto morbido che agevola notevolmente il passaggio di questo grosso calibro attraverso il cricofaringe. Prima di cominciare la resezione mucosa, l'ansa dovrà essere correttamente posizionata sul margine interno del cappuccio utilizzando una zona di mucosa diversa da quella da asportare, che servirà una volta aspirata nel cappuccio da modello su cui far espandere e posizionare correttamente l'ansa. Quando il cappuccio e la relativa ansa saranno pronti, bisognerà cominciare l'asportazione partendo sempre dal versante prossimale della lesione ed esercitando la massima aspirazione possibile di tessuto dentro il cappuccio sino ad oscurare praticamente la vista dell'endoscopio. A questo punto l'ansa andrà chiusa con un gesto rapido e deciso, senza tentennamenti che potrebbero far scivolare fuori dall'ansa il tessuto aspirato. Quindi bisognerà allontanare il cappuccio e l'endoscopio dal tessuto strangolato dall'ansa, vedere bene per capire cosa è stato intrappolato dentro l'ansa e dopo procedere alla resezione con corrente diatermica. La corrente da applicare in questi casi è assolutamente identica a quella utilizzata per la polipectomia. Asportato il primo frammento, questo andrà aspirato nel cappuccio e portato all'esterno per evitare di perdere i frammenti necessari per l'esame istologico. Alcuni autori giapponesi, per evitare il trauma delle ripetute introduzioni dell'endoscopio con il cappuccio, preferiscono introdurre all'inizio della procedura un overtube per facilitare le successive introduzioni. Per proseguire la rimozione sino al completamento della lesione bisognerà continuare in senso prossimale-distale facendo attenzione a posizionare di volta in volta il cappuccio esattamente sul margine della lesione residua e non sull'escara della precedente rimozione, pena l'incarceramento di tessuto muscolare e quindi la possibilità di tagliare la parete gastrointestina-

le a tutto spessore.

I cappucci Cook Endoscopy sono costituiti da veri e propri legatori da varici che si caratterizzano per avere un manipolo con un diametro maggiore, rispetto ai legatori standard, che consente il passaggio al suo interno di un'ansa da polipectomia. In questo caso la tecnica prevede sempre l'aspirazione del tessuto dentro il cappuccio con il successivo rilascio di un elastico che strozzerà alla base la lesione, creando una sorta di neopolipo che può essere facilmente resecato con l'apposita ansa fornita nel kit e che passa agevolmente nel manipolo del legatore. Gli elastici disponibili sono sei e quindi un kit consente l'asportazione di ampie superfici di tessuto. Rispetto alla tecnica con i cappucci Olympus, quella con il legatore della Cook Endoscopy appare più semplice in quanto vi è una minore quantità di tessuto aspirato ed un maggiore controllo visivo di dove si sta tagliando con l'ansa una volta realizzato il neopolipo. Per tali ragioni si consiglia questa tecnica per i neofiti che vogliono cominciare le prime esperienze di mucosectomia in esofago e vogliono gradatamente prendere confidenza con tale metodica. Il dispositivo Cook Endoscopy appare però indicato quasi esclusivamente per le lesioni esofagee, mentre appare meno idoneo per lo stomaco o il colon ove i cappucci Olym-

pus hanno una performance superiore.

Le tecniche che non prevedono l'uso del cappuccio sono rappresentate da un ampio spettro di metodiche che vanno dalla semplice lift and cut alla dissezione sottomucosa con vari tipi di aghi diatermici dedicati. A proposito del lift and cut, che ha una larga applicazione nello stomaco ma soprattutto per le lesioni flat del colon, si raccomanda l'uso di anse dotate di una certa rigidità o addirittura con il margine interno dentellato o comunque reso irregolare per favorire la presa di lesioni a superficie abbastanza liscia che altrimenti tenderebbero a scivolare dalla presa di un'ansa standard. Sembra comunque che questa tecnica possa ancora considerarsi come un approccio sperimentale da utilizzare solo in centri con grande esperienza di resezione mucosa. Infatti il rischio di complicanze severe è più alto rispetto alla EMR tradizionale e comunque il concetto di ESD ("Endoscopic Submucosal Dissection") si applica a lesioni molto grandi, di morfologia piatta o quasi piatta che generalmente vengono inviate al chirurgo piuttosto che trattate endoscopicamente. La crescita tecnica, culturale e tecnologica porterà sicuramente nei prossimi anni ad una maggiore diffusione di questa metodica che ancora oggi è da considerare sperimentale e quindi da non trattare nel dettaglio in questo articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, et al. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003;57:854-9.
2. Kato H, Haga S, Endo S, et al. Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of respectability. *Endoscopy* 2001;33:568-73.
3. Ishiguro A, Uno Y, Ishiguro Y, et al. Correlation of lifting versus non-lifting and microscopic depth of invasion in early colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 1999;50:329-33.
4. Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, et al. Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study. *Surg Endosc* 2004;18:990-3.
5. Matsui Y, Inomata M, Izumi K, et al. Hyaluronic acid stimulates tumor-cell proliferation at wound sites. *Gastrointest Endosc* 2004;60:539-543.
6. Lee SH, Cho WY, Kim HJ, et al. A new method of EMR: submucosal injection of a fibrinogen mixture. *Gastrointest Endosc* 2004;59:220-224.
7. Repici A, Sapino A, Costamagna G, et al. Iniezione sottomucosa di colla di fibrina prima della mucosectomia endoscopica. Uno studio sperimentale di confronto tra differenti tecniche di iniezione. Comunicazione parallela 12° Congresso Fim@d Napoli 1-5 aprile 2006. *DLD* 2006;38.



News dalla Letteratura

HEPATITIS C IN CHILDREN: A QUATERNARY REFERRAL CENTER PERSPECTIVE

Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH,
Suchy FJ, Kerkar N, Morotti RA,
Shneider BL.
J Pediatr Gastroenterol Nutr
2006;43:209-16.

Introduzione. La prevalenza dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli Stati Uniti è dell'1.8% nella popolazione adulta e dello 0.3% in quella pediatrica. L'epatite cronica HCV correlata in età pediatrica presenta alcune differenze rispetto all'età adulta per ciò che riguarda modalità di contagio, storia naturale e complicanze. Sulla base dei dati pubblicati fino ad ora, sembra che l'epatite cronica C abbia un decorso favorevole nella popolazione pediatrica.

Scopo. Descrivere l'approccio clinico e l'outcome dell'infezione cronica da HCV in un gruppo di bambini rife-

riti ad un centro di riferimento di quarto livello, che presentavano una malattia epatica HCV correlata più severa.

Pazienti. In tale valutazione retrospettiva sono stati inclusi tutti i pazienti pediatrici con epatite cronica HCV correlata afferenti ad un centro di Epatologia Pediatrica/Epatotraspianto della Mount Sinai School of Medicine tra gennaio 1999 e dicembre 2004.

Risultati. Sono stati complessivamente osservati 91 pazienti (52% femmine; età mediana 9 anni, range 0-19). L'83% dei pazienti era infetto con genotipo virale 1. Ottantasei pazienti presentavano epatopatia compensata (in 17 casi si aveva persistente normalità delle transaminasi e in 69 transaminasi aumentate), mentre 5 avevano epatopatia scompensata (iperalbuminemia e ipoprotrombinemia non responsiva alla somministrazione parenterale di vitamina K). Trentacinque bambini venivano sottoposti a biopsia epatica.

Ventuno pazienti ricevevano terapia con interferone e ribavirina; 15 completavano la terapia e il follow-up post-trattamento. In 8/15 (53%) si otteneva una risposta virologica sostenuta. Sette (8%) dei 91 pazienti presentavano cirrosi epatica (età mediana alla presentazione 11.7 anni, range 4-18). Di questi, 4 pazienti con cirrosi scompensata ricevevano trapianto epatico, con ricorrenza in tutti dell'infezione da HCV; tra questi, si assisteva al decesso in 2 casi, necessità di ritrapianto in un paziente e sviluppo di cirrosi compensata nel restante bambino.

Conclusioni. Sebbene, in generale, l'infezione da HCV presenti in età pediatrica una lenta progressione, ci sono casi con decorso accelerato e precoce sviluppo di cirrosi che richiedono trapianto. È da notare che l'infezione da HCV che ricorre dopo il trapianto presenta una prognosi più severa.

COMMENTO

Epatite cronica HCV correlata in età pediatrica: qual è il reale rischio di epatotraspianto?

Antonietta Giannattasio, Francesco Cirillo, Daniela Liccardo, Alessandra Farina
Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II"

Lo studio di Rumbo et al. (1) richiama l'attenzione sulla problematica della necessità di epatotraspianto per l'epatite cronica C in età pediatrica.

In età adulta, l'infezione da HCV è una delle principali cause di epatopatia cronica ed è la più comune indicazione all'epatotraspianto.

In età pediatrica, l'infezione cronica da HCV sembra avere un'evoluzione favorevole. Nella maggior parte dei casi il quadro istologico è lieve ed è caratterizzato da scarsa fibrosi e rara progressione verso la cirrosi (2,3,4). La presenza di cirrosi in età pediatrica, calcolata su 229 bambini con infezione da HCV sottoposti a biopsia, è dell'1.7% (3,5,6). In uno studio multicentrico includente 224 pazienti pediatrici con infezione da HCV pubblicato nel 2003 (2), erano effettuate 92 biopsie epatiche; nella maggior parte

dei pazienti l'attività di necroinfiammazione e la fibrosi erano lievi (valore mediano della fibrosi: 1.5).

Anche recentemente, lorio et al. (4) hanno descritto l'evoluzione dell'infezione da HCV acquisita in età pediatrica in una larga serie di pazienti seguiti in un periodo di 18 anni. Segni istologici di cirrosi erano presenti in uno solo (1.5%) di 64 pazienti pediatrici sottoposti a biopsia. Tuttavia, tale paziente presentava altri fattori di rischio per danno epatico severo (obesità). Nei rimanenti pazienti il danno epatico era lieve-moderato. Nel corso dell'intero periodo di osservazione (periodo mediano 9 anni, range 3.4-20.9) nessun bambino presentava insufficienza epatica o richiedeva epatotraspianto.

In contrasto con questi dati, nello studio di Rumbo et al. (1), l'8% dei pazienti pediatrici con HCV presentava segni

clinici di cirrosi, confermata dall'esame istologico, ad un'età mediana di 12 anni. In 3 di loro, l'età alla presentazione era bassa, di 4, 6 e 11 anni, rispettivamente. In 4 casi c'era necessità di epatotraspianto, ad una durata media della malattia di 4 anni. Nessuno di questi pazienti presentava altri fattori di rischio per danno epatico severo. È da notare che tale studio è stato condotto presso un centro di riferimento di quarto livello con un programma di epatotraspianto per l'età pediatrica. È probabile, quindi, che tale prevalenza di casi di danno epatico severo e di necessità di epatotraspianto per epatite cronica C non rifletta adeguatamente la reale necessità della popolazione pediatrica generale.

In letteratura, sono riportati pochi altri casi aneddotici di danno epatico severo richiedente epatotraspianto (7,8). È da notare che i 3 casi descritti da Birnbaum (7) sono 3 dei 4 bambini epatotraspiantati inclusi nello studio di Rumbo (1).

La necessità di epatotraspianto per l'infezione da HCV rimane una questione da approfondire data la scarsità e la discordanza dei dati presenti in letteratura.

Sarebbe utile avviare uno studio tra i centri di epatotraspianto pediatrici per capire la reale incidenza delle forme severe di epatite C che richiedono trapianto epatico e per identificare la presenza di eventuali fattori di rischio associati ad una prognosi severa dell'infezione da HCV.

REFERENZE:

1. Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH, et al. Hepatitis C in children: a tertiary referral center perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:209-16.
2. Jara P, Resti M, Hierro L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003;36:275-80.
3. Vogt M, Lang T, Frosner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Eng J Med* 1999;341:866-70.
4. Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, et al. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 2005;41:1431-7.
5. Kage M, Fujisawa T, Shiraki K, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: child liver study group of Japan. *Hepatology* 1997;26:771-5.
6. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, et al. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998;28:1416-23.
7. Birnbaum AH, Shneider BL, Moy L. Hepatitis C in children. *N Eng J Med* 2000;342:290-91.
8. Zancan L, Strafella MS, Brugiolo A, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood and early cirrhosis: it is possible? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:350-1.

GUT-ASSOCIATED BACTERIAL MICROBIOTA IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Conte M.P., Schippa S., Zamboni I., Penta M., Chiarini F., Seganti L., Osborne J., Falconieri P., Borrelli O., Cucchiara S.
Gut 2006;55:1760-7.

Introduzione. Osservazioni cliniche e sperimentali in modelli animali indicano che i batteri della microflora intestinale sono coinvolti nella patogenesi e nell'evoluzione delle malattie infiammatorie intestinali (IBD). Non sono disponibili dati pediatrici sulla microflora endogena intestinale nelle IBD.

Scopo. Valutare la composizione predominante della

microflora intestinale aderente alla mucosa in campioni bioptici colonscopici di pazienti pediatrici con recente diagnosi di IBD.

Pazienti e metodi. I batteri associati alla mucosa sono stati quantificati ed isolati dai campioni bioptici di ileo, cieco e retto ottenuti mediante colonscopia in 12 pazienti con malattia di Crohn, 7 con colite ulcerosa, 6 con colite indeterminata, 10 con iperplasia linfoide dell'ileo distale ed in 7 controlli sani. L'isolamento e la caratterizzazione sono stati effettuati con tecniche colturali convenzionali per microrganismi aerobi e anaerobi facoltativi e mediante indagine molecolare (amplificazione e real-time PCR).

Risultati. Un maggiore numero di batteri aerobi e anaerobi facoltativi associati alla mucosa era riscontrato nei campioni bioptici dei bambini con IBD rispetto ai controlli sani. L'identificazione delle specie batteriche dalla mucosa ileale di tutti i gruppi di pazienti mostrava che 54 di 104 (52%) isolati erano Gram-negativi, mentre i rimanenti erano Gram-positivi. Tra gli organismi Gram-negativi, erano riscontrati solo batteri appartenenti alla famiglia delle Enterobacteriaceae. Nei pazienti con IBD, inoltre, era riscontrata una globale diminuzione di gruppi o specie batteriche appartenenti alla normale microflora intestinale anaerobica, in particolare di *Bacteriodes vulgatus*.

Conclusioni. Il presente è il primo studio pediatrico riguardante la microflora intestinale associata alla mucosa in pazienti con IBD. Questi risultati, sebbene limitati dalle dimensioni del campione, permettono una migliore comprensione dei cambiamenti della flora batterica associata alla mucosa in questi pazienti, mostrando sia una predominanza di alcuni gruppi batterici potenzialmente dannosi, sia un decremento di specie batteriche benefiche. Questi dati sottolineano l'importanza dei batteri aderenti alla mucosa nella patogenesi delle IBD.

VITAMIN D STATUS IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Pappa H.M., Grand R.J., Gordon C.M.
Pediatrics 2006;118:1950-61.

Introduzione. Precedenti studi sullo stato della vitamina D nei pazienti pediatrici con malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) hanno dato risultati contrastanti.

Scopi del presente studio:

1. valutare la prevalenza del deficit di vitamina D (concentrazione sierica di 25-idrossi-vitamina D \leq 15 ng/mL) in una larga popolazione di pazienti con IBD;
2. descrivere i fattori predisponenti al deficit di vitamina D;
3. analizzare la relazione tra deficit di vitamina D, stato dell'osso e concentrazione sierica di paratormone.

Pazienti e metodi. Erano complessivamente arruolati 130 pazienti (età compresa tra 8 e 22 anni) con IBD; 94 pazienti avevano diagnosi di morbo di Crohn (MC) e 36 diagnosi di rettocolite ulcerosa (RCU). In tutti i pazienti venivano effettuati: dosaggio della concentrazione sierica di 25-idrossi-vitamina D, dosaggio di paratormone, mineralometria del rachide lombare.

Risultati. La prevalenza del deficit di vitamina D nei pazienti con IBD era del 34.6%. La concentrazione sierica



media di 25-idrossi-vitamina D era paragonabile nei pazienti con MC ed in quelli con RCU. La concentrazione sierica media di 25-idrossi-vitamina D era più bassa del 52.6% nei pazienti con fototipo scuro, era più bassa del 33.4% durante i mesi invernali (periodo dal 22 dicembre al 21 marzo) ed era più alta del 31.5% nei pazienti che ricevevano supplementazione di vitamina D. La concentrazione sierica di 25-idrossi-vitamina D correlava positivamente con il peso e lo z score del BMI, con la durata della malattia e con la concentrazione sierica di albumina; correlava negativamente con la VES. I pazienti con MC con coinvolgimento del tratto gastrointestinale superiore avevano una maggiore probabilità di avere un deficit di vitamina D rispetto a

quelli che non avevano tale coinvolgimento. La concentrazione sierica di 25-idrossi-vitamina D non correlava con lo z score della mineralometria del rachide lombare o con la concentrazione sierica di paratormone.

Conclusioni. Il deficit di vitamina D ha una notevole prevalenza nei pazienti pediatrici con IBD. I fattori predisponenti a questa carenza sono il fototipo scuro, la stagione invernale, la mancanza di supplementazione di vitamina D, la precoce insorgenza della malattia, la presenza di malattia severa e il coinvolgimento del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti con MC. L'impatto a lungo termine del deficit di vitamina D in questa popolazione è ancora sconosciuto e richiede un ulteriore approfondimento.

Date da ricordare

GASTROPED- INCONTRI DI GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA, MEDICA E CHIRURGICA

2-3 febbraio 2007

Sede:

Istituto degli Innocenti P.zza SS. Annunziata, 12 – Firenze

Promotori dell'evento:

Prof. Paolo Lionetti – DAI di Pediatria Medica
Servizio di Gastroenterologia Pediatrica

Prof. Antonio Messineo – DAI di Pediatria Chirurgica
Azienda Ospedaliero – Universitaria Meyer

Segreteria Organizzativa:

Promo Leader Service Congressi Srl
Tel.: 055 2462205 Fax: 055 2462223
E-mail: gastroped@promoleader.com;
www.promoleader.com

IX GIORNATE "GIOVANI" PROSPETTIVE IN PEDIATRIA

15-17 febbraio 2007

Sede:

Dipartimento di Pediatria,
Università di Napoli "Federico II"
Via S. Pansini 5, Edificio 11
Napoli

Segreteria Organizzativa:

Convention Planning
Tel.: 0818770737 – Fax: 0818073039
E-mail: e.grieco@conventionplanning.it

Per informazioni:

Prof. G. Andria: andria@unina.it
Prof. P. Mastroiacovo: mc8682@mclink.it

8° INCONTRO DI GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA PEDIATRICA

9-10 marzo 2007

Organizzato da U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia
digestiva pediatrica – Pescara –
Dir. Resp. dott. Giuliano Lombardi
Tel. e Fax: 085/4252914 E-mail: dolomb@tin.it

Segreteria Organizzativa:

Athena Congressi – Pescara
Tel. 085/4214343 E mail: info@athenacongressi.it

IL REPROCESSING IN ENDOSCOPIA DIGESTIVA

SIGENP (Sezione Endoscopia, Segretari C. Romano
e F. Torroni – Responsabile del progetto: dott. G. Lombardi)

Minicorsi teorico-pratici

Durata del corso 6 ore. Effettuata richiesta di crediti ECM.
Potranno partecipare 15 medici e 15 infermieri

1ª sede:

Pescara, 13 aprile 2007

Per iscriversi prendere contatto con la U.O.
di Gastroenterologia Pediatrica, dott. G. Lombardi
(Tel 085/4252914-085/33047 E mail: dolomb@tin.it).

Le sedi successive saranno Messina e Milano
(le date di questi due eventi sono da definire)

40th ESPGHAN ANNUAL MEETING

May 9-12, 2007

Congress Venue:

Catalunya Congress Palace, Barcelona, Spain

Congress Office:

For information about exhibition, abstract
submission, registration, please contact:
ESPGHAN 2007 C/o Colloquium
12, rue de la Croix Faubin
75557 Paris Cedex 11 – France
Phone: 33 (0) 1 44 64 15 15 Fax: 33 (0) 1 44 64 15
16
E-mail: espghan2007@colloquium.fr
Abstract Submission deadline:
3rd January 2007



VALUTAZIONE DIAGNOSTICA DEL BAMBINO CON MALASSORBIMENTO

Alessandra Marinari, Antonio Marseglia, Mario D'Altilia*, Angelo Campanozzi

Clinica Pediatrica, Università di Foggia -

* Ospedale IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

Per malassorbimento si intende un alterato assorbimento dei nutrienti. La maldigestione, invece, si riferisce ad una insufficiente idrolisi e scissione di zuccheri, proteine e lipidi. Nella pratica clinica però, il termine "malassorbimento" spesso integra i due processi (digestione e assorbimento) e identifica l'esito finale di un deficit del processo assorbitivo, con conseguente perdita di nutrienti nelle feci.¹

Il malassorbimento dei singoli nutrienti è in funzione del tratto intestinale deputato al loro assorbimento (**Tabella 1**) e può manifestarsi con diversi quadri clinici (**Tabella 2**).

Le indagini di laboratorio e strumentali, volte a confermare un sospetto di malassorbimento e a definirne la causa, possono essere suddivise in 3 livelli in base alla loro diversa disponibilità nelle strutture sanitarie, al loro costo e alla loro invasività.

Test di I livello

□ **Ispezione ed esame microscopico delle feci.** La presenza di sangue occulto e leucociti fecali può indicare un'infezione del colon. La riduzione del pH fecale (<5.5) può indicare un malassorbimento a livello dell'intestino tenue e conseguente fermentazione da parte della flora batterica. La presenza di frammenti di cibo indigerito suggerisce o l'estrema ipermotilità intestinale o un intestino corto.

Nel sospetto di un malassorbimento di zuccheri è utile la ricerca di sostanze riducenti nelle feci mediante il Clinitest. Tale test viene facilmente eseguito combinando 10 gocce di acqua a 5 gocce di feci e aggiungendo poi la compressa di Clinitest. Il cambiamento di colore può essere quantificato in livelli (da tracce a 4+). Un risultato $\geq 2+$ può indicare un malassorbimento di zuccheri.² Inoltre sul campione fecale è possibile effettuare la ricerca di parassiti e loro cisti (Giardia)³ o di altri patogeni intestinali (Salmonella, Shigella) mediante coprocultura.



Tabella 1

SEDE ASSORBIMENTO	NUTRIENTI
Intestino tenue prossimale	Lipidi, carboidrati, peptidi e aminoacidi, ferro, acido folico, calcio, acqua, elettroliti
Intestino tenue medio	Carboidrati, peptidi, aminoacidi, calcio, acqua, elettroliti
Tenue distale	Sali biliari, vitamina B ₁₂ , acqua, elettroliti
Colon	Acqua, elettroliti



Tabella 2

	SEGNI E SINTOMI	FISIOPATOLOGIA
Apparato gastrointestinale	Diarrea + Steatorrea Stentato accrescimento Dolore addominale Meteorismo	Malassorbimento dei nutrienti Fermentazione batterica dei nutrienti Distensione anse intestinali
Apparato emopoietico	Anemia microcitica Anemia macrocitica	Deficit ferro Deficit folati/vit. B ₁₂
	Emorragie	Deficit vit. K
Apparato endocrino	Amenorrea, Sterilità Impotenza	Malassorbimento generalizzato protratto
	Iperparatiroidismo secondario	Deficit vit. D/calcio
Cute	Dermatite diffusa Ipercheratosi follicolare	Deficit vit. A, vit. E, Zn Deficit vit. A/niacina
	Edema	Ipoalbuminemia
Sistema nervoso	Neuropatia periferica distale sensitiva	Deficit vit. B ₁₂ , tiamina
	Xeroftalmia Emeralopia	Deficit vit. A
	Atassia Ipo/areflessia Paralisi oculare	Deficit vit. E



□ **Esami ematochimici: globuli rossi, emoglobina, sideremia, ferritina.** Molti pazienti affetti da malassorbimento sono anemici, spesso a causa del deficit di ferro, indicato da una bassa ferritinemia e da una bassa sideremia, che determinano un'anemia microcitica e ipocromica.⁴ Il malassorbimento del ferro deve essere ricercato anche in pazienti che assumono una dieta adeguata e che non presentano una perdita cronica di sangue. Il deficit di ferro da malassorbimento è molto frequente nella celiachia in fase florida.

□ **Elettroliti sierici, azotemia, creatinemia, calcemia, fosforemia, albuminemia, protidemia.** Nei pazienti con malassorbimento la perdita cronica di elettroliti può essere evidenziata da ridotti livelli sierici di sodio, potassio, cloro. In relazione al grado di malnutrizione si può avere una riduzione delle proteine totali. L'albumina può non riflettere l'attuale stato nutrizionale, a causa della sua lunga emivita, mentre la pre-albumina, la somatomedina C, le proteine leganti il retinolo e la transferrina, avendo una emivita più breve, possono essere utilizzate come marker nutrizionali.

Test di II livello

□ **Test del sudore.** Consiste di tre fasi: (1) stimolazione ionoforetica con pilocarpina delle ghiandole sudoripare della cute dell'avambraccio; (2) raccolta del sudore formatosi (almeno 50-100 mg di sudore); (3) analisi del cloro nel sudore raccolto. Una quantità di cloruri superiore a 60 mEq/l nel sudore è indicativa di fibrosi cistica, mentre una quantità compresa tra 40-60 mEq/l rappresenta un valore borderline.⁵

□ **Test sierologici per celiachia: anticorpi anti-gliadina (AGA IgA ed IgG); anticorpi anti-endomisio (EMA IgA); anticorpi anti-transglutaminasi (TTG-IgA).** Gli AGA IgA hanno una sensibilità del 52-100% ed una specificità del 92-97%; gli AGA IgG hanno una sensibilità sovrapponibile ai primi, ma una scarsa specificità (50%), per cui molti falsi positivi possono essere riscontrati in altre patologie come esofagiti, gastriti, gastroenteriti, malattie infiammatorie croniche intestinali, fibrosi cistica, intolleranza alle proteine del latte vaccino. Gli EMA hanno una sensibilità dell'88-100% ed una specificità del 91-100%. Le TTG hanno una sensibilità del 92-100% ed una specificità del 91-100%. La positività di EMA e TTG è associata a biopsia patologica nel 100% dei pazienti sintomatici e nel 60-

100% dei pazienti individuati tramite screening. Nei pazienti sintomatici è importante indagare un eventuale deficit di IgA, prima di eseguire il dosaggio di AGA, EMA e TTG, al fine di interpretare meglio un valore negativo dei test di screening. Per i soggetti con deficit di IgA è necessario ricercare gli anticorpi di tipo IgG; di questi i più sensibili ed i più specifici sono le TTG-IgG, considerati pertanto i test di screening più validi in tali casi. La predisposizione genetica alla celiachia è valutabile mediante la **tipizzazione HLA**. Gli aplotipi che correlano con la malattia celiachia sono il DQ2 (presente nell'86-100% dei pazienti) e il DQ8. La presenza di tali aplotipi dell'HLA ha un'alta sensibilità ma una scarsa specificità diagnostica, indicando un basso valore predittivo positivo ma un alto valore predittivo negativo per celiachia.⁶

□ **Breath test all'idrogeno (H₂).** È un importante strumento diagnostico che serve a valutare alcuni deficit enzimatici dell'enterocita o a porre diagnosi di colonizzazione alta del tenue. Il test si basa su alcune constatazioni: la fermentazione a livello del colon dei carboidrati non assorbiti produce idrogeno e nell'organismo solo i batteri intestinali sono in grado di produrlo. Normalmente nell'aria espirata non esistono che tracce di H₂. Quindi, la concentrazione di idrogeno nell'aria espirata aumenta o quando i batteri in grado di produrlo si trovano in presenza di zuccheri in eccesso oppure in presenza di proliferazione batterica anomala nel tenue, in cui gli zuccheri sono normalmente presenti (colonizzazione alta del tenue). I test risultano positivi quando il livello di H₂ aumenta di almeno 10 ppm oltre il valore basale di riferimento che si osserva di solito tra 60 e 120 minuti dopo l'ingestione degli zuccheri.⁷

I Breath Test (BT) più utilizzati sono:

BT al lattosio. È un test utilizzato per la diagnosi di malassorbimento di lattosio legato ad un deficit dell'enzima lattasi. Si somministrano 2 g/kg di lattosio (max 20 g in 20% di soluzione) e si valuta il livello di H₂ al tempo 0 e ogni 30 minuti dall'ingestione dello zucchero per 3 ore.

BT al saccarosio. È un test utilizzato per la diagnosi del deficit di saccarasi-isomaltasi, unico deficit congenito relativamente comune che viene ereditato come carattere autosomico recessivo. Si somministrano 2 g/kg di saccarosio (max 20 g in 20% di soluzione) e si valuta il livello di H₂ al tempo 0 e ogni 30 minuti dall'ingestione dello zucchero per 3 ore.

BT al fruttosio. Si somministrano 0.3-0.5 g/kg di fruttosio (max 20 g in 20% di soluzione) e si valuta il livello di H₂ al tempo 0 e ogni 30 minuti dall'ingestione dello zucchero per 3 ore.

Test allo xilosio. Il test di assorbimento del D-xilosio è una misura indiretta, ma relativamente specifica, dell'assorbimento a livello del tratto prossimale del piccolo intestino. Circa il 50% della dose assorbita è metabolizzata dal fegato; la dose rimanente è escreta attraverso le urine. Al paziente a digiuno vengono somministrati 5 g di D-xilosio per os e poi vengono raccolte le urine per le successive 5 ore.⁸ Questo dosaggio è meno sensibile rispetto a una somministrazione maggiore (25 g), ma non provoca nausea o diarrea. Se il flusso urinario è adeguato e la filtrazione glomerulare è normale, una quantità <1,2 g di D-xilosio nelle urine raccolte per 5 ore è considerata alterata, mentre, 1,2-1,4 g sono considerati valori ai limiti della norma.⁹ Poiché la raccolta completa delle urine nei bambini piccoli è difficile, si possono misurare i livelli ematici. Una concentrazione ematica inferiore a 25 mg/dl di xilosio un'ora dopo la somministrazione orale di 5 g (fino ad un massimo di 25 g) suggerisce una lesione della mucosa prossimale.

□ **Test lattulosio/mannitolo.** L'integrità della mucosa intestinale può essere valutata in maniera non invasiva mediante la misurazione del rapporto di escrezione urinaria di due sostanze-test che presentano un diverso indice di permeabilità se somministrate per via orale: un monosaccaride a basso peso molecolare (mannitolo o L-ramnosio), un disaccaride ad alto peso molecolare (lattulosio o cellobiosio). Si somministrano per os 2 g di mannitolo + 5 g di lattulosio in 200 ml di acqua dopo aver eseguito un dosaggio urinario di zuccheri e averne fissato il valore basale. Dopo l'ingestione degli zuccheri, si raccolgono le urine per 5 ore. Il volume delle urine raccolte viene misurato e un campione di 5 ml di urine viene conservato a -80°C fino all'esecuzione dell'analisi cromatografica.¹⁰

Normalmente il monosaccaride diffonde passivamente per via transcellulare, il disaccaride, invece, attraverso gli spazi intercellulari. In caso di coinvolgimento della mucosa dell'ileo prossimale con sofferenza cellulare e aumento degli spazi intercellulari si ha un maggior transito del disaccaride e un rallentamento del monosaccaride.

La sensibilità di questo test appare

sufficientemente alta (90%) ma rimane comunque un esame poco diffuso, malgrado la facilità d'esecuzione, la non invasività e il basso costo.

□ **Carotenemia.** Misurazione della concentrazione della carotenemia a digiuno. In presenza di un adeguato intake dietetico, un valore < 50 µg/dl suggerisce un malassorbimento dei grassi, mentre un valore > 100 µg/dl è indicativo di un assorbimento normale.

□ **Vit. liposolubili: vit. A, E, 25-OH D.** La misurazione dei livelli di vitamine liposolubili è un altro test di screening utile per la diagnosi di malassorbimento dei lipidi.¹¹

□ **Vit. B₁₂ e acido folico.** Bassi livelli di vitamina B₁₂ e acido folico possono essere indicativi di un loro malassorbimento anche in pazienti che assumono una dieta adeguata.

□ **Test di assorbimento del ferro.** Si esegue un prelievo per determinare la sideremia basale. Si somministra il ferro per os alla dose di 1 mg/kg di peso nella forma di Fe²⁺ e quindi si misura la sideremia a distanza di 2 ore dalla somministrazione. L'incremento della sideremia viene valutato mediante appositi percentili.¹²

□ **α 1-antitripsina fecale.** La misurazione dei livelli di α1-antitripsina fecale su un campione di feci è utile per stabilire una diagnosi di enteropatia protido-disperdente perché tale proteina resiste all'idrolisi proteica e la sua presenza è rilevabile senza l'uso di marcatori.¹³

□ **Esame microscopico delle feci.** È il test di screening di più facile esecuzione per il malassorbimento dei lipidi. Esso può essere eseguito mescolando una piccola quantità di feci a diverse gocce di acqua o colorante rosso Sudan. Le goccioline di lipidi si separano e possono essere più facilmente identificate mediante la colorazione Sudan. La presenza di 6/8 goccioline per campo a bassa potenza è da considerarsi anomala. Nei disturbi con insufficienza pancreatica (fibrosi cistica o sindrome di Shwachman) è possibile osservare un numero di goccioline di lipidi variabile da centinaia a migliaia.¹⁴

□ **Steatorrito.** Si tratta di un altro test utilizzato per la valutazione del malassorbimento lipidico. Un campione di feci viene omogeneizzato e centrifugato a 15.000 rpm per 15 minuti in un hematocrit tube in modo da ottenere la separazione della parte lipidica, della parte liquida e dei residui solidi delle feci. La sensibilità di questo test nel valutare il malassorbimento dei grassi è aumentata dall'aggiunta di acido perclorico all'omogenato fecale.¹⁵⁻¹⁶

□ **Breath test al ¹³C.** È un test non invasivo che si offre come alternativa al test della raccolta delle feci delle 72 ore. Questo test utilizza lipidi marcati con ¹³C (ottanoato, trigliceride misto, trioleina).

□ **Elastasi fecale.** È un esame di semplice esecuzione, non invasivo, utile per diagnosticare l'insufficienza pancreatica in bambini con ridotta crescita o diarrea cronica e nei bambini con fibrosi cistica. L'elastasi fecale è una endoproteasi specifica secreta dalle cellule acinose del pancreas esocrino ad una concentrazione compresa tra 170-360 microgrammi/ml e correlata alla concentrazione dei lipidi a livello duodenale. La valutazione avviene con tecnica ELISA e utilizza anticorpi monoclonali diretti contro due epitopi specifici dell'elastasi 1 pancreatica umana. La concentrazione fecale di E1F considerata patologica è < 200 microgrammi/g di feci.¹⁷ Tale test, rispetto alla determinazione della chimotripsina fecale (valori patologici < 6 U/g di feci), è più specifico nel distinguere l'insufficienza pancreatica dal malassorbimento intestinale¹⁸ ed è più sensibile della **chimotripsina fecale** nei pazienti con insufficienza pancreatica e steatorrea lieve (69.2% vs 41.0%).¹⁹

Test di III livello

□ **Tecniche di imaging.** Tali procedure hanno applicazioni limitate per lo studio del malassorbimento nell'infanzia. La **radiografia dell'addome senza contrasto o le analisi con mezzo di contrasto baritato** possono suggerire la sede e la causa di una stasi intestinale. Gli **ultrasuoni** possono individuare alterazioni del pancreas, anomalie delle vie biliari e calcoli.²⁰

□ **Biopsia dell'intestino tenue.** La biopsia dell'intestino tenue ottenuta mediante esame endoscopico permette di fare diagnosi istologica di malattia celiaca, linfangectasia, gastroenterite eosinofila, patologie infettive. Durante l'esame endoscopico è possibile raccogliere aspirati per la ricerca della Giardia o per eseguire colture batteriche. I campioni mucosali possono essere, inoltre, congelati per valutare le attività delle disaccaridasi.

Studi specialistici

□ **Gli studi per via retrograda endoscopica delle vie biliari e pancreatiche (ERCP)** con utilizzo di mezzo di contrasto sono riservati ai rari casi che richiedono una precisa e attenta defini-

zione dell'albero biliare e dei dotti pancreatici.

□ **Test di Schilling.** È utilizzato per valutare l'assorbimento della vitamina B₁₂. Il test viene effettuato somministrando la vitamina B₁₂ radiomarcata per os e, successivamente, entro 1-6 ore, una dose da carico di B₁₂ per via parenterale allo scopo di evitare il deposito nel fegato di B₁₂ radiomarcata. Si procede, quindi, alla misurazione della quantità di vitamina B₁₂ radiomarcata nelle urine raccolte nelle 24 ore (normalmente > 9% della dose somministrata). La ridotta escrezione urinaria (< 5% se la funzione renale è normale) conferma il ridotto assorbimento di vitamina B₁₂. Questo test (Schilling I) può essere ripetuto (Schilling II) utilizzando fattore intrinseco di maiale radiomarcato con cobalto. La correzione della ridotta escrezione osservata nello Schilling I permette di diagnosticare, in caso di assenza di fattore intrinseco, il meccanismo fisiopatologico della ridotta escrezione di B₁₂. Infatti, se l'escrezione torna a valori normali quando viene somministrato il fattore intrinseco legato alla vitamina B₁₂ radiomarcata, il malassorbimento è causato da un deficit di attività del fattore intrinseco. Quando la somministrazione del fattore intrinseco non corregge l'escrezione, devono essere sospettate una pancreatite cronica, una malattia del piccolo intestino (anse cieche, diverticoli digiunali e malattia ileale).²¹

□ **Test per la valutazione della funzionalità pancreatica esocrina.** La funzionalità pancreatica esocrina è di difficile valutazione perché il pancreas e le sue secrezioni sono relativamente inaccessibili. I **test diretti** valutano la capacità secretoria del pancreas esocrino, le cui secrezioni sono raccolte mediante intubazione del piccolo intestino dopo infusione di **colecistochinina, secretina o nutrienti** (Lundh test meal).²² Questi test sono utili per individuare una disfunzione pancreatica lieve-moderata. Sono esami molto sensibili e specifici, ma nella realtà clinica sono poco diffusi perché invasivi, costosi e i risultati sono poco riproducibili.

I **test indiretti** valutano anomalie secondarie alla perdita della funzione pancreatica, come la maldigestione e il conseguente malassorbimento di grasso e/o azoto. Questi test dipendono dalla capacità degli enzimi pancreatici di scindere specifici substrati sintetici, generalmente assorbibili e misurabili nel siero e nelle urine.

Bentiromide test: la bentiromide è un peptide sintetico non assorbibile (acido N-benzoil-L-tirosil-p-amino-benzoico) che è scisso specificamente



dalla chimotripsina pancreatica nel segmento prossimale del piccolo intestino. Ciò comporta il rilascio di acido p-aminobenzoico (PABA), che serve come marcatore e che viene rapidamente assorbito, coniugato nel fegato ed escreto nelle urine. Il PABA può essere misurato con un metodo colorimetrico sia nel sangue che nelle urine e la sua identificazione e quantizzazione rappresentano le basi del test. Risultati falsamente positivi sono stati segnalati in soggetti con malattia intestinale, epatica e renale. Inoltre, sia la flora batterica intestinale che gli enzimi dell'orletto a spazzola possono avere un'attività simile alla chimotripsina, riducendo così la specificità del test. L'ingestione di farmaci come sulfonamidi, diuretici, acetaminofene, cloramfenicolo e alcuni frutti (prugne e frutti di bosco) che contengono molte amine aromatiche possono interferire con le determinazioni di laboratorio di PABA aumentando il numero dei falsi negativi. La dose pediatrica raccomandata di bentriomide è pari a 15 mg/kg. È possibile misurare sia il PABA plasmatico, 90 minuti dopo l'ingestione della dose, sia il PABA urinario nelle 6 ore successive alla sua ingestione. Il test alla bentriomide consente di differenziare una steatorrea pancreatica da una steatorrea da altre cause e potrebbe rappresentare un metodo per monitorare l'efficacia della supplementazione con enzimi pancreatici.²³

Pancreolauryl test: è un test simile al precedente, ma utilizza il diluato di fluoresceina che è idrolizzato dall'enzima colesterolo esterasi pancreatico liberando acido laurico e fluoresceina idrosolubile. Quest'ultima è rapidamente assorbita dall'intestino tenue, parzialmente coniugata a livello epatico ed escreta nelle urine, soprattutto come fluorescei-

na diglucuronata. La fluoresceina non è tossica e può essere facilmente misurata sia nel siero che nelle urine attraverso tecniche spettrofotometriche o fluorometriche.²⁴

REFERENZE

1. Burke V. *Mechanisms of intestinal digestion and absorption*. In Anderson CM, Burke V, Gracey M (eds) *Paediatric Gastroenterology*, II. Melbourne, Blackwell Scientific Publications. 1987; 137-184.
2. Ulshen M. *Malabsorptive disorders*. In Nelson: *Textbook of Pediatrics XVI* eds, pp 1159-1171.
3. Mank TG, Zaat JO, Deelder AM, et al. *Sensitivity of microscopy versus enzyme immunoassay in the laboratory diagnosis of giardiasis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 615-19.
4. Pericoli P, Vecchi V. *L'anemia sideropenica e le altre anemie microcitarie*. *Attualità in Pediatria* 2004; 2: 7-15.
5. Boat TF. *Cystic fibrosis*. In Nelson: *Textbook of Pediatrics XVI* eds, pp 1315-1327.
6. Fasano A, Catassi C. *Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease: an evolving spectrum*. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.
7. Davidson GP. *Breath analysis*. in *Pediatric Gastrointestinal Disease, IV* eds 2004, pp 1830-1838.
8. Craig RM, Ehrenpreis ED. *D-xylose testing*. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 143-50.
9. Clark PA. *The use of the D-xylose excretion test in children*. *Gut* 1962; 3: 333-335.
10. Generoso M, De Rosa M, De Rosa R, et al. *Cellobiose and lactulose coupled with mannitol and determined using ion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection, are reliable probes for investigation of intestinal permeability*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 783: 349-57.
11. Pietzak MM, Thomas Dan W. *Childhood malabsorption*. *Pediatrics in Review* 2003; 24: 195-204.
12. De Vizia B, Poggi V, Conenna R, et al. *Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1992; 14: 21-26.
13. Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC, et al. *Alpha 1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders*. *Gastroenterology* 1990; 99: 1380-1387.
14. Khouri MR, Huang G, Shiao YF. *Sudan stain of fecal fat: new insight into an old test*. *Gastroenterology* 1989; 96: 421-7.
15. Van den Neucker A, Pestel N, Tran TM, et al. *Clinical use of acid steatocrit*. *Acta Paediatr* 1997; 86: 466-9.
16. Van den Neucker AM, et al. *Acid steatocrit: a reliable screening tool for steatorrhea*. *Acta Paediatr* 2001; 90: 873-5.
17. David-Henriau, et al. *Intérêt pratique du dosage de l'élastase-1 fécale chez l'enfant: comparaison au dosage de la chimotrypsine fécale*. *Archives de pédiatrie* 2005; 12: 1221-1225.
18. Carroccio A, et al. *Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology*. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1335-42.
19. Jaroslaw Walkowiak, et al. *Fecal Elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in Cystic Fibrosis*. *Pediatrics* 2002; 110: e7.
20. Riddleherger MM *Evaluation of gastrointestinal tract in the child: CT, MRI and isotopic studies*. *Pediatr Clin North Am* 1998; 35: 281.
21. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. *Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection*. *Nutrition* 2006; 22: 1210-3.
22. Lundh G. *Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: a simple and reliable new test*. *Gastroenterology* 1962; 42: 275-80.
23. Durie PR, Yung-Jato LY, Soldin SJ, et al. *Bentriomide test using liquid-chromatographic measurement of p-aminobenzoic acid and its metabolites for diagnosing pancreatic insufficiency in childhood*. *J Paediatr* 1992; 121: 413-6.
24. Scharpè S, Iliano L. *Two indirect tests of exocrine pancreatic function evaluated*. *Clin Chem* 1987; 33: 5-12.

Bollettino SIGENP

The Bulletin of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Organo Ufficiale della Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica

Volume XIV – Dicembre 2006 – N. 3

Rivista quadrimestrale

Direttore Scientifico

Raffaele Iorio

Assistenti alla Direzione:
Mariangela D'Ambrosi (Napoli)
Antonietta Giannattasio (Napoli)
Francesco Cirillo (Napoli)

Comitato editoriale

Commissione Editoria SIGENP
Mauro Cinquetti (Verona)
Maria Grazia Clemente (Cagliari)
Massimiliano Paganelli (Roma)
Claudio Romano (Reggio Calabria)
Angela Ornella Sepe (Napoli)

Assistente di Redazione:
Lucia Cavestri

Progetto grafico:
Lorena Merchione, Dora Soricelli

Direttore Responsabile

Pietro Vajro (Napoli)

Consiglio Direttivo SIGENP

Presidente	<i>Luigi Maiuri</i>
Vice Presidente	<i>Riccardo Troncone</i>
Segretario	<i>Angelo Campanozzi</i>
Tesoriere	<i>Giuseppe Castellucci</i>
Consiglieri	<i>Carlo Agostoni</i> <i>Luigi Dall'Oglio</i> <i>Giuliano Lombardi</i> <i>Stefano Martellosi</i>
Revisori dei Conti	<i>Matilde Marcellini</i> <i>Luigi Corvaglia</i>

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica

Raffaele Iorio
Dipartimento di Pediatria
Università di Napoli "Federico II"
Via S. Pansini 5, 80131 Napoli
Tel.: 081/7464337
Fax: 081/5451278
e-mail: riorio@unina.it

Edizione – **EdiSES s.r.l.**
Via Nuova S. Rocco 62/A Napoli
Registrazione del Tribunale di Napoli
n. 4494 del 1 febbraio 1994

Come si diventa soci della SIGENP

L'iscrizione alla SIGENP come socio è riservata a coloro che, essendo iscritti alla Società Italiana di Pediatria, dimostrano interesse nel campo della Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica.

I candidati alla posizione di soci SIGENP devono compilare una apposita scheda con acclusa firma di 2 soci presentatori.

I candidati devono anche accludere un curriculum vitae che dimostra interesse nel campo della gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica.

Il sottoscritto _____, in regola con il pagamento della quota associativa della Società Italiana di Pediatria, chiede di essere accettato come socio SIGENP nella seguente categoria:

- socio ordinario socio aggregato
 socio onorario specializzando

Allega CV che dimostra il suo interesse in gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica.

Data _____

Cognome _____ Nome _____

Dip/Ist/Div/Unità _____

Indirizzo: via _____

città _____ cap _____

Si prega inviare la corrispondenza al seguente indirizzo:

via _____

città _____ cap _____

tel _____ fax _____

E-mail _____

Socio presentatore _____

Socio presentatore _____

LA QUOTA ASSOCIATIVA ANNUA È DI 60 €

SPECIALIZZANDI: iscrizione SIGENP gratuita

✉ **Per eventuale corrispondenza o per l'iscrizione alla SIGENP contattare il Segretario SIGENP:**

Dott. Angelo Campanozzi
Clinica Pediatrica, Policlinico "Ospedali Riuniti",
Via Luigi Pinto, 71100 Foggia.
Tel e Fax: 0881 733718.
E-mail: a.campanozzi@unifg.it.

Allergia alle proteine del latte vaccino: quando utilizzare un idrolisato estensivo con o senza MCT⁽¹⁾



Nutramigen 1 & 2 LGG

Senza
compromissione
della
funzione
digestiva
ed
assorbitiva

Pregestimil

Con
compromissione
della
funzione
digestiva
ed
assorbitiva



MeadJohnson
Nutritionals

Via Virgilio Maroso, 50 - 00142 Roma

(1) Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy: Joint statement of the European Society for paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPA-CI) Committee on hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition; A Host et al; Arch Dis Child 99:81-80-84. Prodotti dietetici utilizzati nell'infanzia per la terapia e la prevenzione dell'allergia alimentare. Documento congiunto della Commissione per i lattati ipoallergenici della Società Pediatrica Europea di Allergologia ed Immunologia Clinica (ESPACI) e della Commissione per la Nutrizione della Società Pediatrica Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione (ESPGHAN).