

AUXOLOGIA [Appunti dalle lezioni del prof. Prisco]

Statura

E' un errore dire ad una madre "tuo figlio è più basso della media"! La media infatti è il risultato di una variabilità fisiologica nell'ambito di una determinata popolazione. Per dire che c'è una situazione di patologia, il bambino NON deve essere sotto la media, ma sotto i limiti inferiori della norma.

Variabilità intorno alla media: varia da popolazione a popolazione.

- Gruppi etnici chiusi: bassa variabilità
- Regioni con molte influenze (es. Sicilia: Normanni, Greci, Africani, etc.): alta variabilità

Deviazione standard. Serve a quantificare la variabilità di una popolazione attorno alla media. Se ho 100 di media, è perché erano tutti 99 e 101 oppure c'erano anche 50 e 150? Ogni volta che ho una media, deve essere presente anche una deviazione standard. La DS si calcola facendo la radice della media delle differenze, in valore assoluto, che ciascun soggetto presenta rispetto al valore medio.

Statura fenotipica e geneticamente determinata. La statura definitiva non sempre coincide con quella "potenziale". Da una parte esiste una statura geneticamente determinata (non da uno, ma da moltissimi geni!), dall'altra la statura che si esprime fenotipicamente è che è il risultato di fattori ambientali (malattie, povertà, affetti) → può capitare che la statura fenotipica sia inferiore a quella genetica, come accadeva spessissimo in passato: oggi le ultime generazioni sono più alte NON per un fatto genetico, ma perché sono migliorate le condizioni ambientali che permettono alla statura fenotipica di avvicinarsi maggiormente a quella genetica.

Percentili. In statistica se p è un numero tra 0 e 100, il percentile di ordine p è il dato che delimita il primo p% dei dati (ordinati) dai rimanenti dati. In altre parole: supponiamo di prendere 100 bambini e di allinearli in ordine crescente di statura; poi, scegliamone uno a caso e contiamo che posto occupa nella fila. Quel numero è il centile. In altre parole, il centile (o percentile) esprime la posizione percentuale di una misurazione (peso, statura, circonferenza cranica o qualsiasi altra grandezza) rispetto alla popolazione di riferimento. Cosa significa essere al 90° centile per la statura? Significa occupare il 90° posto in una scala ordinata di 100 stature prese a caso; vale a dire che, se si prendono altri 100 coetanei, 90 saranno più bassi e 10 più alti. Allo stesso modo, il 50° centile significa averne 50 più alti e 50 più bassi, cioè avere un valore medio di statura. Al contrario, essere sul 5° centile significa essere fra i più piccoli (solo 5 su 100 saranno più bassi). In auxologia esistono specifiche tabelle dei percentili. Valori esterni all'intervallo di percentili p3-p97 richiedono indagini, e p10-p90 possono essere sospetti in presenza comunque di altri dati.

Canale genetico. I bambini crescono lungo un canale geneticamente determinato (canale di crescita). Come si fa a conoscere il canale genetico? Pur grossolanamente, l'altezza dei genitori, soprattutto se simile, può fornire un suggerimento sul canale corretto. Ad esempio se ho due genitori attorno al 50 percentile ed il bambino si attesta su un canale del p40, ok; ma se cresce lungo il p10 una guardatina gliela si dovrebbe dare!

Bersaglio genetico.

- F: $\frac{(padre-13)+madre}{2}$
- M: $\frac{padre+(madre+13)}{2}$

Variazioni di canale. Se il bambino inizia a crescere attorno al p50 e poi improvvisamente scende al p10, dobbiamo chiederci perché. Potrebbe essere ad esempio una celiachia paucisintomatica (caso frequente) o altra intolleranza alimentare misconosciuta! E' frequente che crolli il canale genetico prima della comparsa clinica della malattia. In altri casi può accadere il contrario: bambini malati che stanno crescendo lungo un canale basso schizzano a canali più alti quando si risolve il problema (es. dieta adeguata).

Velocità di crescita. Il picco di velocità (cm/anno) viene raggiunto con la pubertà, che si verifica prima nelle F. Questo significa che per diagnosticare un basso range di crescita rispetto al normale, bisogna prima diagnosticare l'avvenuta pubertà!

Sviluppo puberale

La pubertà fisiologica è essenzialmente l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario (AII) che stimola le gonadi.

Segni certi di pubertà.

- Nella F: comparsa del bottone mammario (anche uno solo)
- Nel M: aumento del volume testicolare (n.b. i peli pubici non sono segni certi di pubertà perché possono comparire anche per un tumore surrenale o adenoipofisario)

Valutazione della maturazione puberale.

- Nella F: associazione di due parametri, B e PH
 - Parametro B: Tanner stage of Breast Development (nota: l'utilizzo del simbolo “+” significa che da uno stadio si sta passando all'altro)
 - B1: assenza del bottone mammario
 - B2: comparsa del bottone mammario → inizio della pubertà
 - B3: comparsa dell'adipe retroghiandolare
 - Dopo il B3 spesso compare il menarca
 - B4 e B5: ulteriori stadi di sviluppo dipendenti dalla fisionomia individuale; possono anche non essere mai raggiunti
 - Parametro PH: PubicHair; vanno sempre associati al parametro B, mentre da soli non sono un buon indice di pubertà ← sono infatti il risultato sia degli estrogeni che degli androgeni, sia ovarici che surrenali; esistono F in cui, anche fisiologicamente, sono prodotti più androgeni. Ciò che si valuta è l'armonia tra il parametro B e PH
 - B2-PH4 → pubertà, ma c'è disarmonia
 - B0-PH2 → non c'è pubertà, probabile iperandrogenismo surrenalico
 - Esiste anche il parametro G (Genitalia)
- Nel M: valutazione di
 - Volume del testicolo: è il parametro fondamentale → pubertà se entrambi i testicoli > 4 cc (in genere aumenta prima il sx del dx), tramite misurazione orchidometrica
 - N.B. Se è ingrandito solo uno potrebbe essere un tumore!
 - Dimensioni del pene
 - Peli pubici
 - Comparsa di rugosità nello scroto

Valutazione del peso

Si usa il BMI, utilizzando tabelle di percentili come per la statura. La regola “alla buona” è che il percentile BMI sia all'incirca lo stesso di quello dell'altezza (tabelle che hanno entrambi i parametri)

Età ossea

Ormoni che agiscono sulla crescita ossea

1. Ormone della crescita (tramite IGF-1)
2. Ormoni tiroidei: fortunatamente oggi gli ipotiroidismi congeniti non si vedono più, grazie allo screening (associato a quello della PKU), ma prima i quadri erano drammatici!
3. Ormoni sessuali: il ritardo puberale influisce anche sulla maturazione ossea

Valutazione dell'età ossea. Per confronto con gli standard pubblicati.

- Metodo di Greulich e Pyle le ossa della mano del paziente vengono confrontate a varie radiografie corrispondenti agli stadi maturativi dei successivi anni di età cronologica
- Metodo di TannerWhitehouse: le singole ossa della mano vengono confrontate a delle immagini di riferimento ed i singoli punteggi raccolti in uno score finale che corrisponde ad una età ossea

DIABETE IN ETA' PEDIATRICA

Organi insulino-dipendenti. Gli organi insulino-dipendenti sono 3: muscolo scheletrico (coi muscoli corri e cacci per mangiare), miocardio (col cuore vivi), tessuto adiposo (col tessuto adiposo campi se non hai mangiato!). L'insulina anche nel fegato attiva la glicogeno sintetasi che crea glicogeno, ossia una fonte di glucosio da utilizzare in assenza di cibo, ma il fegato NON è un organo insulino-dipendente. Comunque il glicogeno epatico può essere mobilizzato, quello muscolare e cardiaco non deve esaurirsi.

Dopo i pasti l'insulina si attiva per conservare un po' del glucosio ingerito nel fegato (come glicogeno) e nel tessuto adiposo (come trigliceridi) → momento della costruzione. Durante il digiuno, si attivano gli ormoni contro insulari (es. di notte) ed utilizziamo, mediante catabolismo, quello che abbiamo costruito.

Tipo di diabete ed età. Diabete autoimmune e diabete NON autoimmune possono entrambi comparire a qualsiasi età. Siamo sempre stati ingannati dall'idea che DM1 = bambino, DM2 = adulto. Oggi si sa che il DM1 ce l'hanno anche gli anziani, ma informa meno aggressiva e ad esordio più tardivo. Prima si dava la sulfanilurea o altri forti stimolanti la secrezione di insulina ai diabetici adulti, partendo dal presupposto che fosse certamente DM2 (ovviamente senza fare i markers: ICA [si può anche non chiedere], GAD, IA2, IAA) → invece era DM1 → si spremeva una β -cellula già sotto aggressione autoimmune, uccidendola in 6 mesi. Quindi prima di iniziare una terapia, ANCHE nell'adulto iperglicemico, vanno fatti i markers del DM1 e se sono positivi va data SOLO l'insulina. In altre parole la pediatria ha esportato all'adulto una logica che prima era solo del bambino.

Patogenesi del DM1. Esiste certamente una predisposizione genetica, in particolare per quel che riguarda il locus HLA, ma esiste anche un fattore ambientale, ad oggi non noto. Potrebbe essere un virus, l'assenza dell'allattamento, il clima... la prossima conquista nella diabetologia infantile è la prevenzione primaria nei soggetti geneticamente a rischio, ma bisogna individuare il fattore o i fattori scatenanti.

Elementi essenziali.

- Compare a tutte le età
- Markers
- Associazione con altre malattie autoimmuni, nel pz stesso e anche nei familiari → fondamentale l'anamnesi familiare! Addison, tiroiditi autoimmuni, celiachia, sindromi poliendocrine autoimmuni (tipo I: associata a mutazione del gene AIRE, tipo II poligenica, tipo X-linked da mutazione del gene FOXP3) → quindi cerca elementi di autoimmunità non solo nel pz in esame ma anche nei familiari. Addirittura è possibile che l'aumento dell'ACTH (nell'Addison) causi aumento dell' α -MSH che ha effetto anoressizzante → attenzione alla presenza di anoressia!

Stadi evolutivi del DM1.

- 1. Comparsa dei markers, con quadro clinico silente
- 2. Progressiva diminuzione della produzione insulinica da aggressione delle betacellule
- 3. Raggiungimento di un livello soglia di produzione insulinica in cui compare la sintomatologia clinica
 - Poliuria, polidipsia, glicosuria
- 4. Possibile remissione parziale: può essere dovuta al fatto che la clinica era comparsa in seguito ad un grave stress, in presenza ancora di una quota di β -cellule sufficiente in stato normale
- 5. Stabilizzazione del quadro clinico.

Chetoacidosi. In assenza di insulina, prevalgono gli ormoni contro insulari con estrema accentuazione della fase catabolica → chetogenesi + aumento dell'osmolarità plasmatica → cheto acidosi

- Dolore addominale
- Disidratazione
- Acidosi metabolica: sotto 7,35 è già acidosi, ma si arriva a vedere bambini con 6,9
- Alterazioni del sensorio → si utilizza il Glasgow Coma Scale
- Respiro di Kussmaul: perché dobbiamo espellere gli ioni H^+ → al pronto soccorso talora può essere scambiata per broncopolmonite, per cui fanno il cortisone ed alzano ulteriormente la glicemia!

Quindi la glicemia bisogna vederla subito col dipstick, non si possono aspettare i risultati del prelievo di sangue. In alcuni casi la comparsa del respiro di Kussmaul è un segnale positivo: se arriva un bambino con $\text{pH} < 7$, ossia in condizione premortale, che ha consumato tutto il bicarbonato, somministrargli un po' di bicarbonato può determinare la comparsa del Kussmaul, che è un segnale positivo, poiché egli riprende ad eliminare un po' di valenze acide. Tuttavia è bene sottolineare che di norma la chetoacidosi NON si cura dando bicarbonati perché c'è il rischio di edema cerebrale!

Diagnosi differenziale con appendicite acuta. Nella seconda c'è vomito, forte dolore addominale, leucocitosi neutrofila.

Terapia della chetoacidosi. Si dà insulina per contrastare l'effetto degli ormoni controinsulari, soluzione glucosata per evitare il rischio di ipoglicemia, dal momento che le cellule, che non vedono glucosio da giorni, ne sono avidi! Il bicarbonato, come detto, si dà solo per $\text{pH} < 7$; il rischio è quello dell'edema cerebrale. Prima di somministrare l'insulina l'osmolarità plasmatica è elevatissima e le cellule sono disidratate. Quando si somministra l'insulina, cade l'osmolarità plasmatica e le cellule cerebrali si ritrovano ad essere iperosmolari, con conseguente edema cerebrale e morte. Per cui bisogna agire lentamente. Un altro possibile effetto della terapia insulinica è l'ipokaliemia.

Diabete tipo II. E' associato spesso all'obesità ed alla sindrome metabolica (ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, obesità addominale, resistenza insulinica). Non è noto se sia l'obesità a causare iperinsulinismo da resistenza insulinica o esiste qualche fattore genetico. Probabilmente entrambi i fattori.

Varie ed eventuali

- Feto di mamma diabetica. E' importante che, oltre che durante la gravidanza, anche durante il travaglio ed il parto sia somministrata insulina e soluzione glucosata alla madre per evitare che un carico di glucosio materno eccessivo determini un picco di iperinsulinismo al feto → alla nascita egli andrebbe in grave ipoglicemia, con rischio ad esempio di convulsioni. Quindi glucosata ed insulina anche durante il parto! (tecnica "freno e acceleratore").
- Acanthosis nigricans. E' un segno reversibile di iperinsulinismo, appare come un'iperpigmentazione del collo un po' vellutata al tatto.
- MODY: forme genetiche trasmesse in maniera AD con elevata penetranza (sono monogeniche)

INFEZIONI ERPETICHE

- Varicella/zoster
 - Definizione: malattia infettiva esantematica, espressione della infezione primaria da virus varicella-zoster (VZV) e caratterizzata dalla comparsa di una manifestazione esantematica disseminata di tipo vescicolare accompagnata da prurito intenso e febbre. Una volta decorsa l'infezione primaria il virus permane nei gangli dei nervi sensitivi dell'organismo ospite in condizioni di latenza → la riattivazione dell'infezione si manifesta sotto forma di herpes zoster
 - Epidemiologia:
 - Incidenza:
 - Età: massima nell'infanzia, bassa in età adulta e neonatale
 - Stagionalità: maggiore frequenza si registra tra la fine dell'inverno e l'inizio della primavera
 - Eziologia: VZV, appartenente alla famiglia degli Herpesviridae
 - Trasmissione e contagio:
 - Trasmissione:
 - Orizzontale: contatti diretti con soggetti infettati dal virus ← il virus è presente nelle vescicole piuttosto che nelle secrezioni orofaringee
 - Tuttavia è possibile anche la trasmissione attraverso le goccioline di Flugge
 - Verticale:
 - Varicella transplacentare: in corso di gravidanza è possibile la trasmissione dell'infezione primaria dalla madre al feto → il rischio di danno fetale è pari al 5-10% nel primo trimestre e praticamente trascurabile in quelli successivi
 - Varicella neonatale: si può verificare una forma di varicella neonatale che compare pochi giorni dopo la nascita nei soggetti la cui madre ha contratto la varicella nell'ultimo periodo di gravidanza (mortalità 30% immunocompromessi)
 - Contagiosità: elevata (è una delle malattie più facilmente trasmissibili), dalla comparsa dell'esantema fino a 6-7 giorni dopo
 - Negli immunocompromessi la contagiosità dura più a lungo.
 - Patogenesi: penetrazione attraverso le vie aeree superiori e congiuntiva → linfonodi (sede 1° replicazione virale) → prima viremia (nei linfociti T?) → sistema reticolo endoteliale spleno-epatico (2° replicazione) → liberazione particelle virali nel sangue (viremia secondaria) → manifestazioni cutanee e mucose (esantema)
 - Quadro clinico:
 - Incubazione: 14-20 giorni
 - Fase prodromica: febbre fino a 38
 - Esantema:
 - Lesione elementare: di tipo maculopapuloso evolvente in vescicole
 - Compaiono a gittate successive nell'arco di 3-7 giorni
 - Il liquido vescicolare inizialmente limpido diventa poi torbido, lattiginoso
 - Dopo qualche giorno le vescicole evolvono in croste che cadono dopo 1-3 settimane
 - Sedi prevalenti: oltre alla cute, anche le mucose esterne (bocca, naso, congiuntiva, laringe)
 - Sintomi di accompagnamento:
 - Prurito: costante e fastidioso
 - Linfadenomegalia generalizzata che interessa soprattutto le linfoghiandole retronucali e sotto occipitali
 - Riattivazione dell'infezione primaria: herpes zoster o fuoco di Sant'Antonio
 - Dolore acuto nelle aree innervate precede la comparsa di lesioni

- Rash maculo-papulare e vescicolare limitato ai dermatomeri
- Complicanze:
 - Nevralgia postherpetica: persiste per mesi/anni e si verifica nel 30% dei pazienti con età > 65 anni che hanno sviluppato lo zoster
 - Zoster oftalmico
- Complicanze della varicella:
 - Infezione batterica delle lesioni vescicolari
 - Polmonite
 - Complicanze nervose: encefalite, meningite erpetica (rare)
 - Complicanze epatiche: in pazienti immunocompromessi
 - Sindrome di Reye: malattia rara che colpisce i bambini molto piccoli con nausea, vomito incontrollabile
 - Sintomi neurologici (perdita della memoria, disorientamento e torpore)
 - Disturbi epatici: talmente gravi da portare ad uno stato di coma e addirittura alla morte
 - Altre rarissime: uveiti, congiuntiviti gravi, nefriti e orchiti
 - In gravidanza può essere causa di aumentata incidenza di aborto e prematurità e danni fetali
 - Decorso grave nel soggetto immunocompromesso
- Diagnosi:
 - Clinica
 - Indagini sierologiche: ricerca anticorpi anti-VZV (IgM specifiche in fase acuta, aumento titolo IgG)
 - Coltura liquido delle vescicole (raschiamento vescicole)
 - Ricerca Ag (IF) e DNA virale sul liquido delle vescicole o anche su secrezioni respiratorie
 - Strisci di cellule di Tzanck
- Terapia: antivirali (aciclovir)
- Profilassi
 - Passiva: VZIG
 - Attiva: vaccino con virus vivo attenuato
 - Fortemente raccomandato ai soggetti oltre i 13 anni d'età che non abbiano già contratto la malattia (perché più a rischio di contrarre complicazioni gravi)
 - Efficacia: 80-100%
 - Nei soggetti vaccinati che comunque contraggono la malattia, quest'ultima decorre in maniera meno grave, con un minor numero di elementi cutanei, temperatura meno elevata e rapida guarigione
 - Effetti collaterali: rarissimi
- Infezioni da EBV
 - Prima infezione:
 - Subclinica: nel bambino
 - Mononucleosi: nell'adolescente e nell'adulto
 - Complicanze: a carico principalmente del SNC
 - Riattivazione:
 - Stato di portatore-escretore cronico subclinico
 - Immunodepresso:
 - Malattie linfoproliferative
 - Linfomi a cellule B
 - Linfomi del SNC
 - Linfoma di Burkitt
- Mononucleosi infettiva

- Definizione: malattia infettiva a decorso generalmente acuto, sostenuta dal virus di Epstein-Barr e caratterizzata da febbre elevata, faringotonsillite, linfadenomegalie latero-cervicali, splenomegalia e leucocitosi con linfo-monocitosi e presenza in circolo di cellule mononucleate atipiche (virociti)
- Epidemiologia: è prevalente tra i 15 ed i 25 anni nei paesi industrializzati, tra 1 e 4 anni nei paesi in via di sviluppo
- Eziologia: EBV
- Trasmissione e contagio:
 - Contagio diretto tramite contatto con saliva e secrezioni respiratorie (bacio)
 - Contagio indiretto tramite oggetti contaminati (stoviglie, posate, ecc.)
 - Contagio per via ematica
- Patogenesi: ingresso virus tramite via oro-faringea → infezione cellule epiteliali mucosa oro-faringea → infezione linfociti B (cellule bersaglio) del tessuto linfoide orofaringeo → disseminazione linfatica a linfonodi regionali → disseminazione ematica → replicazione in linfociti B, cellule follicolari dendritiche, cellule epiteliali rino-faringee e della cervice uterina (recettore CR2)
 - Interessamento di una quota elevata dei linfociti B circolanti (sino al 20%) con attivazione policlonale → produzione di Ig: anticorpi eterofili (IgM: agglutinine degli eritrociti di montone ed emolisine di quelli di bue), anticorpi anti-piastrine, anticorpi anti-linfociti
 - Risposta immunitaria protettiva:
 - Cellulo-mediata (linfociti T CD8+ suppressor)
 - Umorale (Ab anti-VCA, -ENBA, -EA)
 - Soppressione replicazione virale e superamento fase acuta
 - Infezione latente in linfociti B e cellule epiteliali rino-faringee →
 - Eliminazione per oltre 1 anno nella saliva
 - Eliminazione saltuaria per tutta la vita nella saliva
 - Riattivazione in corso di depressione immunità cellulo-mediata (infezione da HIV, leucemie-linfomi, ciclosporina A, ecc.)
- Anatomia patologica:
 - Sangue periferico:
 - Comparsa di virociti o cellule di Downey: linfociti T attivati con dimensioni elevate, forma variabile, citoplasma basofilo, vacuolizzato schiumoso, nucleo ovalare o lobulato con cromatina densa ed irregolare
 - Quadro periferico polimorfo: “a cielo stellato”
 - Milza: ingrandita e friabile, con frequenti emorragie sottocapsulari (infiltrati infiammatori peri-vascolari)
 - Fegato: ingrandito con necrosi parcellare e infiltrati degli spazi portali
 - Infiltrati infiammatori mononucleati con linfociti B e virociti in molti organi (milza, fegato, linfonodi, cuore, reni, sistema nervoso centrale), in sede perivascolare e a focolaio
- Quadro clinico:
 - Incubazione:
 - Bambini: 10-15 giorni
 - Adulti: 30-60 giorni
 - Fase di stato:
 - Febbre: elevata, accompagnata a cefalea e malessere generale
 - Regione cervico-orale:
 - Faringotonsillite (eritematosa, pseudomembranosa) con faringodinia (70-80%)
 - Petecchie del cavo orale (30%)
 - Linfadenomegalie laterocervicali o sistemiche (ascellari, inguinali, epitrocleari, ecc.), con linfonodi teso-elastici, mobili e dolenti alla palpazione
 - Regione addominale:

- Splenomegalia (50%), con milza di consistenza friabile e facilmente soggetta a rottura
 - Epatomegalia (20%)
 - Ittero (8%)
 - Cute (10%): rash cutaneo maculo-papuloso roseoliforme, morbilliforme od orticarioide, più frequente nei pazienti trattati con penicilline semisintetiche
 - SNC (1%): meningite a liquor limpido, encefalite, sindrome di Guillain-Barré
 - Sangue (0,5%): anemia emolitica autoimmune
 - Molto rare: piastrinopenia, neutropenia, polmonite interstiziale, miocardite, pericardite, orchite, ulcere dei genitali
- Evoluzione:
 - Risoluzione spontanea di febbre e faringotonsillite in circa 10-14 giorni
 - Risoluzione spontanea di astenia, linfadenomegalie e splenomegalia nell'arco di 2-4 settimane
 - Infezione cronica persistente → “sindrome da affaticamento cronico”:
 - Astenia spiccata e persistente
 - Febbricola, cefalea
 - Artro-mialgie
 - Depressione psichica
- Complicanze:
 - Rottura della milza con emorragia (anche per traumi modesti)
 - Anemia emolitica
 - Porpora piastrinopenica
 - Faringo-tonsillite batterica
 - Dispnea da ostacolato flusso aereo
 - Meningo-encefalite, sindrome di Guillain-Barré (<1%)
 - Abnorme proliferazione e disseminazione di EBV (immunodeficienza)
 - Abnorme produzione di anticorpi anti-EBV (sindrome XLP o sindrome di Duncan)
-
- Diagnosi:
 - Clinica
 - Laboratorio:
 - 1. Esami di routine
 - Leucocitosi assoluta (10,000-20,000 cellule/mm³) con modificazione formula leucocitaria: linfo-monocitosi (>50-60%) e neutropenia
 - Presenza nel sangue periferico dei mononucleati atipici o virociti
 - Aumento delle transaminasi (100-200 U/L)
 - Raramente: lieve piastrinopenia, aumento di fosfatasi alcalina e bilirubina
 - 2. Reazione di Paull-Bunnell: ricerca Ab eterofili
 - Prime 2 settimane: 60%
 - > 4 settimane: 80-90%
 - Dopo alcuni mesi: negativizzazione
 - 3. Reazione di Paul-Bunnell-Davidsohn: ricerca Ab eterofili previo adsorbimento del siero su rene di cavia ed emazie di bue (si differenziano da quelli prodotti nel soggetto sano o con malattia da siero)
 - 4. Sierologia: ricerca di anticorpi anti-EBV
 - Tipi di anti-EBV
 - IgM e IgG anti-antigene capsidico (EB-VCA)
 - IgG anti-antigene nucleare (EB-NA)
 - IgG anti-componente diffusa antigene precoce (EB-EA)

○ Tempo di comparsa e durata

<i>Tipo di Ab</i>	<i>Tempo di comparsa/ durata</i>	<i>Sensibilità</i>
IgM anti-EB-VCA	esordio/1-2 mesi	100 %
IgG anti-EB-VCA	esordio/tutta la vita	100 %
IgG anti-EB-EA	1 mese/3-6 mesi	70 %
IgG anti-EB-NA	2-3 mesi/tutta la vita	100 %

- 5. PCR
- 6. Esame colturale
- Diagnosi differenziali:
 - Sindrome mononucleosica da CMV: faringotonsillite essudativa e linfadenomegalie laterocervicali più rare e meno evidenti
 - Toxoplasmosi linfoghiandolare: febbre moderata o assente, leucocitosi modesta o assente, faringotonsillite assente
 - Rosolia: leucocitosi assente, faringotonsillite assente, rash maculo-papuloso pallido ad elementi di piccole dimensioni
 - Leucemia: faringotonsillite assente, condizioni generali gravi, gravi alterazioni ematologiche con quadro cellulare periferico monomorfo per la presenza dei blasti
 - Epatite virale acuta: diverso quadro clinico, leucocitosi assente, transaminasi marcatamente aumentate
 - Faringotonsillite batterica: leucocitosi neutrofila, sintomi e segni clinici locali, transaminasi normali
- Terapia:
 - Riposo a domicilio per 2 settimane
 - Terapia sintomatica
 - Eventualmente terapia antivirale: acyclovir, vidarabina, interferoni
 - Nei casi più gravi e complicati: prednisolone (20-60 mg/die), a scalare, per 7-14 gg
- Principali tumori associati ad EBV
 - Carcinoma nasofaringeo: diffuso in Cina meridionale, Africa settentrionale, eschimesi dell'Alaska
 - Quasi il 100% delle forme scarsamente differenziate o anaplastiche contiene il genoma di EBV e esprime sue proteine
 - Presenza di IgA ad elevato titolo anti-proteine strutturali di EBV (screening)
 - Linfoma di Burkitt
 - Clinica: 3 forme
 - Endemica: tipica delle regioni dell'Africa Centrale, soprattutto in età pediatrica (maggiore diffusione di EBV)
 - Masse deformanti a livello mascellare, tali da erodere l'osso e fuoriuscire all'esterno
 - Sporadica: tipica delle regioni Mediterranee ed in USA
 - Interessamento gastrointestinale con tipica storia clinica da malassorbimento, intolleranze alimentari, etc.
 - Legata ad immunodepressione: negli HIV⁺, è diffusa a più organi
 - Citogenetica:
 - Presente sempre la traslocazione dell'oncogene c-myc
 - EBV presente in cellule tumorali (genoma monoclonale), ed esprime solo una proteina (EBNA-1)
 - Linfoma di Hodgkin
 - Disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD)

- Definizione: proliferazione linfoide che si verifica a seguito di trapianto di organi solidi o di cellule staminali emopoietiche a causa del regime immunosoppressivo necessario all'attuazione di tali pratiche
- Epidemiologia: sono fattori di rischio
 - Grado di immunosoppressione
 - Sierostato del ricevente nei confronti di EBV
 - Rischio molto elevato se EBV-, soprattutto se presente infezione da CMV → aumento ulteriore rischio di infezione primaria da EBV
 - Età infantile
- Forme cliniche:
 - 1. Proliferazione policlonale benigna (55%) → simil-mononucleosica
 - 2. Proliferazione policlonale B con evidenza di iniziale trasformazione maligna (30%) → come sopra, ma evidenza di anomali citogenetiche
 - 3. Proliferazione monoclonale B maligna
 - > 50% masse extranodali
 - 20-25% interessamento del SNC
 - 20-25% interessamento dell'organo trapiantato
- Diagnosi: biopsia linfonodale (preferibilmente escissionale) e/o dell'organo trapiantato, carica EBV, etc.
- Terapia:
 - Riduzione del regime immunosoppressivo
 - IVIG
 - Anti CD20
 - Antivirali? (ganciclovir, foscarnet)
- Malattie da citomegalovirus
 - Acquisite
 - Epidemiologia: molto diffuso → il 60-90% della popolazione è sieropositivo
 - Patogenesi: infezioni latenti e persistenti in macrofagi, linfociti T, cellule stromali del midollo spinale ed in altri tipi cellulari ed in organi quali il rene ed il cuore → riattivato dall'immunosoppressione e forse dalla risposta a cellule trapiantate o trasfuse
 - Trasmissione:
 - Bambini: secrezioni corporee, latte materno, saliva, lacrime, urine
 - Adulti: trasmissione sessuale (sperma), trasfusioni di sangue
 - Trapianto d'organi: rischio massimo se donatore è + e ricevente è -
 - Quadro clinico:
 - Asintomatico o paucisintomatico: è la norma
 - Sindrome mononucleosica "anticorpi eterofili negativa": aumento dei linfociti T (linfocitosi atipica), però senza anticorpi eterofili (test PBD negativo)
 - Nell'ospite immunocompromesso:
 - Polmonite interstiziale
 - Retinite
 - Encefalite
 - Colite
 - Esofagite
 - Cistite emorragica
 - Diagnosi:
 - Test sierologici: solo un titolo particolarmente elevato di IgM o aumentato in due misurazioni successive di IgG ha valore diagnostico
 - Negli immunocompromessi non affidabili
 - Metodi diretti:
 - Materiale patologico: saliva, urine, leucociti

- Isolamento colturale in fibroblasti: indagine lunga (2 settimane) per il notevole tempo di incubazione; effetto citopatico comprende ingrossamento cellulare con voluminose inclusioni nucleari (a occhio di civetta) e citoplasmatiche
- Tecniche di coltura veloce (shellviralassay) mediante l'utilizzo di centrifugazione + immunofluorescenza con anticorpi monoclonali per antigeni precoci di CMV: permette di ottenere risultati in 24 ore
- PCR su sangue (DNA-emia)
- Antigenemia: rilevazione di CMV in leucociti con anticorpi monoclonali verso l'antigene p65
- Terapia:
 - Immunocompetente: nessuna terapia
 - Immunocompromesso: terapia antivirale (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir)
- Prevenzione: nessun vaccino disponibile
 - Uso di preservativi
 - Screening dei donatori di organi e di sangue
 - Screening di madri sieropositive
 - Pz trapiantati: profilassi con ganciclovir + immunoglobuline specifiche anti-CMV
- Congenite
 - Epidemiologia: infetta l' 0,5-2,5% dei neonati → è la più frequente causa di malattia virale congenita
 - Trasmissione: per via transplacentare
 - Infezione primaria: tasso di infezione feto-neonatale del 30-40%
 - Reinfezione (per nuovo ceppo o più spesso per riattivazione del ceppo endogeno): tasso di infezione feto-neonatale del 0,15-2%
 - Quadro clinico: rischio maggiore nel I trimestre (40%), ma sequele severe possono verificarsi anche successivamente (fino al III trimestre)
 - 10% dei neonati: sintomatici → basso peso alla nascita più uno o più dei seguenti sintomi (malattia da inclusioni citoplasmatiche di CMV)
 - Epatosplenomegalia con ittero
 - Porpora
 - Microcefalia
 - Corioretinite
 - Convulsioni
 - Segni tardivi:
 - Sordità neurosensoriale
 - Disturbi visivi
 - Q.I. < 90
 - 90% dei neonati: asintomatici
 - Di essi il 5% svilupperà sequele neurosensoriali entro 7-8 aa
 - Diagnosi:
 - Diagnosi di infezione primaria della madre
 - Conversione da stato negativo a stato positivo
 - IgM possono persistere diversi mesi dopo l'infezione acuta
 - IgM non sono utili per differenziare infezione primaria dalla reinfezione
 - Incremento di 4 volte delle IgG dopo 3 – 4 settimane
 - Test di Avidità delle IgG
 - Sorveglianza ecografica: permette di individuare le forme sintomatiche
 - Se vi è stata infezione primaria materna non diagnosticata, mediante le ecografie di screening alla 18-20 settimana ed alla 32 settimana
 - In presenza di diagnosi di infezione primaria nella madre: presenza di anomalie fetali e degli annessi

- Placenta: è il primo organo a mostrare anomali
 - Trombosi intervillosa e villite acuta: sono visibili all'ecografia come un aumento di spessore della placenta stessa
 - Villite cronica e calcifica: anch'esse documentabili eco graficamente
- Altri segni ecografici:
 - Ventricolomegalia
 - Microcefalia, alterazioni della sostanza bianca, calcificazioni intracraniche
 - Epatosplenomegalia
 - Ileo da meconio
 - Ascite
- Diagnosi di infezione fetale in assenza di manifestazioni ecografiche: assai difficile
 - Prelievo di sangue fetale: abbandonato per alto tasso di falsi positivi ed i falsi negativi
 - Test usati nella prima metà della gravidanza sono poco utili forse a causa dell'imaturità del sistema immune del feto
 - La presenza del virus nel LA non predice la severità della malattia
- Prognosi:
 - Tasso di mortalità neonatale fino al 20-30% ← insufficienza epatica, coagulazione intravascolare disseminata, infezioni batteriche secondarie
 - Morte entro il 1 anno: sequele neurologiche, malnutrizione, aspirazione polmonare
- Terapia:
 - Donna in gravidanza: nessuna terapia (farmaci antiretrovirali teratogeni)
 - Neonato: l'impiego di antiretrovirali specifici, quali il ganciclovir, è in fase di sperimentazione
- Prevenzione: la donna CMV- in gravidanza deve
 - Evitare contatti con bambini
 - Evitare nuovi partners sessuali
 - Evitare i rischi occupazionali
- Perinatali: in USA il 20% delle donne gravide ha il CMV nella cervice al termine della gravidanza → la metà dei neonati nati per via naturale in presenza di cervice infetta acquisisce l'infezione ed elimina il virus nella 3a-4a settimana di vita
 - Possibile l'infezione anche attraverso il latte materno

MENINGITI

- Caratteristiche immunologiche del SNC
 - Barriera emato-encefalica: previene l'ingresso di agenti infettivi e componenti del sangue
 - Assenza di vasi linfatici: i linfatici concorrono al trasporto di APC
 - Assenza quasi del tutto dell' MHC per cui manca la presentazione dei peptidi antigenici ai linfociti T specifici e quindi la cascata immunologica
- Meningite batterica acuta
 - Eziologia:
 - Forme infantili
 - H. influenzae: forma dell'età infantile e pediatrica
 - N. meningitidis: forma più frequente nei giovani adulti
 - Sierogruppo B: tipico dei casi sporadici; più comune in Italia
 - Sierogruppi A e C: tipici di forme epidemiche
 - Sierogruppo Y: spesso associato a polmonite
 - S. pneumoniae: spesso associata a polmoniti, endocarditi, sinusiti, otiti, mastoiditi
 - Forme neonatali
 - L. monocytogenes: rara, ma ad elevata letalità (quasi 30%); possibile trasmissione perinatale con meningite neonatale precoce o tardiva
 - S. agalactiae: tipico della meningite neonatale
 - E. Coli: tipico della meningite neonatale, specie ceppi K1
 - Altre
 - S
 - Patogenesi:
 - 1. Colonizzazione nasofaringea: ruolo di capsula, fimbrie e pili
 - 2. Invasione e sopravvivenza nel torrente circolatorio: capsula elemento essenziale di elusione della fagocitosi neutrofila e dell'attività complementare
 - 3. Invasione delle meningi
 - Via ematica +++: attraverso il plesso corioideo ← sede di alto flusso di sangue e recettori specifici per i batteri
 - Contiguità: in corso di sinusiti, otiti, mastoiditi
 - Comunicazione diretta tra cute e strutture nervose: traumi, chirurgia
 - 4. Reazione dell'ospite:
 - Produzione di citochine chemiotattiche per i granulociti
 - Aumento della permeabilità della BEE
 - Formazione di trombi
 - Moltiplicazione batterica da deficit di anticorpi e complemento liquorali → opsonizzazione difficoltosa
 - 5. Danno tissutale, aumento della pressione intracranica da edema vasogenico e citotossico, riduzione del flusso
 - N.B. La produzione dei mediatori flogistici continua anche dopo sterilizzazione del liquor ad opera degli antibiotici
 - Quadro clinico: febbre + sindrome meningea
 - 1. Segni e sintomi di ipertensione endocranica (aspecifici)
 - Cefalea: lacinante o gravativa (nei bambini determina uno stato di agitazione tipico: "grido idrocefalico")
 - Vomito cerebrale: non associato all'assunzione di cibo, né preceduto da nausea; spesso "a getto"
 - Papilla da stasi all'esame del fundus oculi (1%) → rara, ma se presente richiede immediato approfondimento!
 - Turgore della fontanella bregmatica nel neonato
 - 2. Segni di irritazione del tratto intratecale delle radici spinali

- Rigidità nucale: contrattura antalgica dei muscoli nucali e paravertebrali cervicali
 - Opistotono: se alla rigidità nucale si associa la contrattura della restante parte dei muscoli del rachide
 - Addome a barca: se si associa contrattura dei muscoli addominali
- Posizione a cane di fucile: pz in decubito laterale con gambe flesse sulle cosce e cosce flesse sul bacino
- Segno di Kernig: volendo flettere la coscia di un soggetto supino sul bacino mantenendo la gamba estesa (articolazione del ginocchio bloccata) si ottiene invece la flessione della gamba sulla coscia; analogo significato ha il fatto che, se il soggetto è seduto, non riesce a mantenere l'estensione delle gambe e tende a fletterle
- Segno di Brudzinski:
 - Tipo I (segno della nuca): a pz supino, la flessione passiva della nuca induce flessione delle cosce e/o delle ginocchia
 - Tipo II (segno del riflesso controlaterale): a pz supino, la flessione passiva di uno degli arti inferiori provoca un riflesso analogo nell'arto controlaterale
- Segno di Lasegue: ridotta capacità di flessione dell'arto inferiore esteso sul bacino
- Segno di Binda: la rotazione passiva della testa causa l'elevazione e l'antropulsione della spalla del lato opposto a quello della rotazione
- Manovra di Lasegue sul neonato: il neonato, tenuto sollevato per le ascelle, mantiene gli arti inferiori in flessione
- 3. Segni dovuti ad alterazione del sistema sensoriale e vegetativo
 - Fotofobia
 - Ipersensibilità ai rumori
 - Iperestesia ed iperreflessia
 - Dermografismo rosso (segno di Trousseau)
 - Stipsi
 - Tachicardia
 - Turbe del respiro
- 4. Segni e sintomi dovuti al coinvolgimento di strutture corticali e sottocorticali del SNC (quadro di meningoencefalite)
 - Coinvolgimento di tipo irritativo: convulsioni 20-30% dei bambini (per lo più in concomitanza ad iperpiressia), clonie
 - Coinvolgimento di tipo paralitico: paresi o paralisi dei nervi cranici (specie III, IV, VI, VII), emiparesi, tetraparesi ← trombosi arteriosa → fare sempre TC/RMN o se il pz ha < 1 aa Eco cerebrale
 - Atassia
 - Stupor, coma
- 5. Sintomi espressione di disturbi psichici: agitazione psicomotoria, delirio
- 6. Sintomi associati alla sepsi: shock, CID, gravi disturbi del respiro, ARDS
 - Tipici dell'infezione meningococcia
- 7. Segni e sintomi legati a particolari eziologie:
 - Esantema: in genere agli arti inferiori, di tipo maculopapulare con tendenza ad evoluzione petecchiale e purpurica
 - N. meningitidis (fino al 50% dei pz)
 - S. pneumoniae (specie se pz splenectomizzati)
 - H. influenzae tipo B
 - Rinoliquorrea, otorrea: pz con pregresso trauma e presenza di soluzione di continuità della base cranica
 - Recidive comuni da S. pneumoniae
- N.B. Il quadro clinico è più sfumato (o addirittura, in rari casi, assente) in:

- Età estreme della vita
 - Neonati: manca la sindrome meningea, ma sono presenti
 - Ipo- o ipertermia
 - Rifiuto del latte
 - Agitazione o torpore
 - Convulsioni
- Pz immunodepressi
- Meningiti nosocomiali in cui il quadro tipico si confonde con i sintomi di altre patologie
- Complicanze:
 - Edema cerebrale o idrocefalo ostruttivo: richiede derivazione liquorale
 - Ascesso cerebrale
 - Raccolte subdurali
 - Sequele neurologiche tardive: disturbi dell'udito, deficit della vista, altri deficit neurologici focali, epilessia secondaria, difficoltà di apprendimento, ernia cerebrale
- Diagnosi:
 - Emocultura: spesso se ne effettuano 2-3, generalmente si riesce ad isolare l'agente eziologico
 - Esame del liquido cefalo-rachidiano tramite rachicentesi:
 - Aspetto: torbido nella stragrande maggioranza delle meningiti batteriche acute (ecc. meningite leptospiriosa)
 - Altri casi di meningiti batteriche a liquor limpido sono di tipo cronico
 - Glicorrachia: in genere diminuita (< 40 mg/dl), con rapporto glicorrachia/glicemia $< 1/3$ ← i batteri consumano il glucosio
 - Proteinorrachia: aumentata ← aumento della permeabilità della BEE
 - Acido lattico: aumentato
 - Cellularità: varia da < 100 a $> 10.000/\mu\text{l}$, per lo più granulociti (nella meningite da *L. monocytogenes* possono essere per lo più linfociti)
 - Cellularità molto bassa associata ad elevata colonizzazione batterica è un fattore prognostico negativo (spesso nella m. neonatale)
 - Esami diagnostici allestiti direttamente sul LCS
 - Esame microscopico con colorazione di Gram
 - Test di agglutinazione al lattice per la ricerca di specifici antigeni capsulari: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *E. Coli* K1, Streptococchi di gruppo B
 - PCR e sonde molecolari
 - Esami di laboratorio
 - Emocromo: leucocitosi neutrofila
 - VES: aumentata
 - Elettroliti: possibile iponatriemia da disidratazione o per una sindrome da inappropriata secrezione di ADH
 - Stato coagulazione (per valutare la possibile insorgenza di CID in corso di sepsi): controlli periodici di PT e aPTT, fibrinogeno, D-Dimeri, conta piastrinica
 - Esami radiologici: possono essere utili per
 - Evidenziare focolai di infezione (sinusiti, mastoiditi, otiti, mastoiditi, etc.)
 - Escludere masse cerebrali responsabili di segni focali o ipertensivanti
 - Evidenziare eventuali soluzioni di continuità nella struttura ossea con fistola liquorale
- Terapia:
 - Antibiotico-terapia: se la febbre persiste dopo 5 gg di antibioticoterapia (da fare comunque per 2 settimane), è indice prognostico sfavorevole

- Terapia empirica: antibiotici a largo spettro, per via EV al massimo dosaggio consentito in relazione alla funzionalità epato-renale ← solo una percentuale del 3-15% del farmaco passa nel LCS
 - Si preferisce una cefalosporina di III generazione
 - Terapia mirata a seconda dell'agente eziologico
 - Terapia anti-infiammatoria: possibile uso del desametasone assieme alla prima somministrazione dell'antibiotico → sembra migliorare sia la prognosi sia l'incidenza di sequele neurologiche
 - Utile soprattutto nelle forme da emofilo
 - Terapia di supporto:
 - Eventuale terapia intensiva nei pz con convulsioni o turbe gravi del respiro
 - Mannitolo EV o derivazione liquorale in presenza di grave ipertensione EC
 - Prognosi: molto migliorata con l'avvento dell'era antibiotica, permane severa nei neonati e nell'adulto; mortalità più bassa in adolescenti e giovani adulti
 - Profilassi:
 - Chemioprolifassi:
 - H. influenzae tipo B: rifampicina per eliminare la carica nasofaringea
 - N. meningitidis: rifampicina o ciprofloxacina solo in soggetti che riferiscono stretti contatti col pz prima dell'inizio della terapia antibiotica
 - Immunoprolifassi attiva: vaccinazione
 - H. influenzae: indicazione in tutti i bambini a partire dai 3 mesi
 - N. meningitidis: indicata solo in periodo epidemico (non routinaria)
 - S. pneumoniae: indicata in pz ad alto rischio di malattia invasiva (anziani, immunodepressi, splenectomizzati, etc.)
- Meningite virale acuta
 - Eziologia:
 - Enterovirus
 - Herpesvirus
 - HSV-2 +++
 - HSV-1
 - VZV
 - CMV
 - EBV
 - Arbovirus
 - West Nile Virus (WNV)
 - Altri:
 - Virus della parotite
 - Virus della coriomeningite linfocitaria umana (LCMV)
 - Quadro clinico: sindrome meningea simile a quella delle meningiti batteriche con alcune differenze
 - Cefalea tipicamente frontale o retro-orbitaria
 - Rigidità nucale di entità minore
 - Non frequenti alterazioni profonde dello stato di coscienza
 - Diagnosi:
 - Esame del liquor:
 - Aspetto: limpido (meningite asettica)
 - Glicorachia: normale (ridotta solo in caso di virus della parotite o LCMV)
 - Proteinorachia: normale o lievemente aumentata
 - Conta cellulare: 25-500/μl (fino ad alcune migliaia solo in caso di virus della parotite o LCMV)
 - Pleiocitosi linfocitaria
 - Iniziale pleiocitosi da PMN in caso di WNV, poi diventa linfocitaria
 - Esami allestiti direttamente su liquor: PCR e sonde molecolari

- Colture virali: positive nel 20-70% dei pz
- Esami sierologici: ricerca di anticorpi antivirali è utile soprattutto per i virus a minor tasso di sieroprevalenza
 - Diagnosi di infezione virale acuta: sieroconversione tra due prelievi, uno effettuato in fase acuta ed uno in convalescenza (dopo 2-4 settimane); oppure dimostrazione diretta di IgM virus-specifiche
- Ricerca di anticorpi antivirali direttamente nel liquor: molto più utile che sierologia isolata
- Terapia: in genere solo sintomatica; aciclovir EV nei casi da HSV-1 e 2 o di grave infezioni da VZV
- Prognosi: generalmente buona nell'adulto; meno buona nel neonato

ENCEFALITE

- Definizione: processo infettivo, ad eziologia virale, che interessa il parenchima cerebrale, spesso associato ad un coinvolgimento delle meningi (meningoencefalite) e più raramente del midollo spinale (encefalo mielite)
- Eziologia:
 - Forme primarie
 - Virus erpetici
 - Virus della rabbia
 - Arbovirus (forme epidemiche): virus dell'encefalite equina, WNV, Buniavirus, etc.
 - Complicanza di infezioni esantematiche: Enterovirus, Varicella, Morbillo, Rosolia
 - Forme post-infettive o para-infettive: l'encefalite è successiva o concomitante ad altre malattie non sempre a carico del SNC
 - Talora vaccini
- Patogenesi:
 - Danno diretto del virus per la sua attiva moltiplicazione
 - Reazione dell'ospite agli agenti virali con fenomeni di demielinizzazione e proliferazione mononucleare perivascolare
 - Le forme post-infettive o para-infettive danno demielinizzazione acuta per processo autoimmune: si determina una risposta immune (T cellule) contro le proteine basiche della mielina
- Quadro clinico
 - Febbre di entità variabile
 - Ampio spettro di alterazioni dello stato di coscienza
 - Possibili deficit focali
 - HSV: disturbi della personalità, allucinazioni, afasia (localizzazione temporale)
 - Zoster oftalmico: emiparesi controlaterale per arterite cerebrale responsabile di infarto localizzato
 - Rabbia: parestesie nella regione del morso infettante
 - Segni di mielite: disturbi motori, sensoriali e del controllo sfinteriale
 - Esantema: nelle forme da Enterovirus, Varicella, Morbillo, Rosolia
- Diagnosi:
 - Anamnesi: malattie esantematiche recenti?
 - Esame del liquor (simile a quello della meningite virale)
 - PCR su LCS ed anche su prelievi di urina, feci, naso-faringe e sangue
 - Test sierologici
 - TC/RMN indicate in alcuni casi
- Terapia:
 - Aciclovir: utile per HSV e VZV
 - Ganciclovir, Foscarnet (o Cidofovir): utile per le encefaliti da CMV
 - N.B. Trattamento antibiotico EV va comunque intrapreso e continuato fino all'esclusione di una causa batterica!
- Prognosi: complessivamente favorevole soprattutto per infezione da HSV, anche se sono possibili sequele neurologiche di vario tipo

MALATTIA CELIACA

- Definizione: enteropatia caratterizzata da atrofia dei villi intestinali, ipertrofia delle cripte ed infiltrazione della mucosa da parte di cellule infiammatorie causata, in individui geneticamente predisposti, dall'ingestione di glutine (componente proteica delle farine di frumento, orzo e segale); tali alterazioni regrediscono con l'eliminazione del glutine dalla dieta
- Epidemiologia:
 - Incidenza maggiore nell'Europa del Nord, minore in quella Centrale, intermedia in Italia
 - Età media d'esordio aumentata negli ultimi 20 anni: 15 mesi (anni '70) → 7 anni (anni '80) → > 10 anni oggi ←
 - Maggiore diffusione dell'allattamento materno
 - Tardiva introduzione del glutine al momento dello svezzamento
 - Corredo sintomatologico diverso, non tipico, che ritarda la diagnosi (bassa statura, anemia sideropenica, osteoporosi, anoressia, etc.)
 - Significativa associazione con varie altre malattie: DM1, fibrosi cistica, s. di Down e di Turner, etc.
- Patogenesi:
 - Fattori genetici: forte associazione con aplotipo HLA DQ2 (presente in più del 90% dei pz celiaci) e HLA DQ8 (presente nel rimanente 10%)
 - La maggior concordanza tra gemelli omozigoti (80%) rispetto a fratelli HLA-identici (35%) suggerisce che altri geni non-HLA siano implicati nella patogenesi
 - Meccanismo cellulo-mediato: determinante
 - 1. Linfociti T della mucosa intestinale riconoscono la gliadina solo quando presentata con HLA DQ2 da parte delle APC mucosali → sono linfociti T gliadina-specifici e DQ2-ristretti
 - 2. Produzione di citochine di pattern Th1: IFN- γ , IL-2, IL-6, TNF- α
 - 3. Sviluppo delle lesioni intestinali di tipo infiammatorio-necrotico
 - Meccanismo umorale: ruolo dubbio (potrebbe essere un epifenomeno)
 - Plasmacellule della mucosa intestinale producono anticorpi in maniera glutine-dipendente
 - Antigliadina
 - Antiendomisio/anti-transglutaminasi (riconoscono lo stesso antigene)
 - Transglutaminasi: proteina citoplasmatica responsabile, nell'intestino tenue, della deamidazione dei peptidi derivati dalla gliadina → miglior riconoscimento in forma deamidata da parte dei linfociti T gliadina-specifici DQ2-ristretti
- Anatomia patologica:
 - Atrofia dei villi: parziale, subtotale, totale
 - Parametri per la valutazione del grado di atrofia
 - Altezza dei villi
 - Profondità delle cripte
 - Rapporto altezza/profondità normale: $\geq 2,5$
 - Iperplasia dell'epitelio con aumento delle figure mitotiche e pseudostratificazione (è un effetto ottico legato alla disposizione in due file dei nuclei; espressione comunque di un tentativo di rigenerazione)
 - Infiltrato plasmacellulare e di linfociti T
 - Riduzione delle gobetcells
 - Iperplasia delle cellule neuroendocrine (enolasi⁺): stimolano le GC che stanno andando in atrofia
- Quadro clinico:

- Forme tipiche: si riscontrano nel bambino di 1-3 anni ed oggi sono di sempre più rara osservazione
 - 1. Diarrea cronica con feci voluminose, untuose e maleodoranti
 - 2. Ritardo di accrescimento
 - 3. Addome espanso con meteorismo
 - Altro
 - EO: facies tipica (triste e timorosa), cute pallida ed anelastica, facilmente sollevabile in pliche per l'esiguità dell'ipoderma, specialmente a livello dei glutei e della faccia mediale della coscia
 - Associazione con: anoressia, alterazioni del carattere, anemia sideropenica
 - Crisi celiaca: improvviso episodio di disidratazione (con vomito) ed acidosi, che richiede terapia reidratante perfusionale
- Forme atipiche: spesso sono presenti solo uno o pochi sintomi (forme mono- o paucisintomatiche)
 - Bassa statura
 - Anoressia
 - Astenia/depressione
 - Anemia sideropenica ← malassorbimento selettivo di Fe^{2+}
 - Emorragia gastro-intestinale ← malassorbimento selettivo di vitamina K
 - Rachitismo ed osteoporosi ← malassorbimento di Ca^{2+} e vitamina D
 - Edemi discrasici ← malassorbimento di proteine
- Malattie autoimmunitarie associate: AR, dermatite erpetiforme, proctite ulcerosa, DM1, LES
- Complicanze:
 - Neoplasie del sistema digerente: linfoma intestinale, adenocarcinoma esofageoed intestinale
 - Osteoporosi
 - Anemia sideropenica grave
- Diagnosi:
 - Prima: per tutti i bambini era necessaria una tripla biopsia duodenale → 1° a al momento dell'esordio della malattia, 2° dopo 6-12 mesi di dieta aglutinata per dimostrare la regressione delle lesioni istologiche, 3° dopo un periodo di 1-6 mesi di carico di glutine per dimostrare l'effettiva glutine-dipendenza delle lesioni stesse
 - Oggi: il criterio della tripla biopsia si applica solo al bambino più piccolo (< 2-4 anni), per gli altri invece si può porre diagnosi in presenza dei seguenti criteri
 - Al momento dell'osservazione il bambino presenta
 - Sintomi clinici di malassorbimento
 - Positività degli anticorpi anti-gliadina o anti-endomisio
 - Quadro istologico della mucosa digiunale tipico
 - Biopsia digiunale: con EGDS o capsula di Crosby
 - Dopo dieta aglutinata il bambino presenta
 - Scomparsa dei sintomi
 - Scomparsa della positività degli anticorpi anti-gliadina o anti-endomisio
- Terapia: è essenzialmente la dieta aglutinata → gli unici cereali ammessi sono riso e mais
 - Alimenti confezionati in cui il glutine è stato eliminato: sono stati contrassegnati dal simbolo di una spiga sbarrata
 - Attenzione:
 - Alle tracce di glutine presenti in scatolame, salumi e cibi precotti o surgelati ← l'amido di frumento è utilizzato spesso come conservante
 - Ai farmaci in cui l'amido di frumento è aggiunto come eccipiente
- Prognosi: aspettativa di vita pari a quella della popolazione generale se la dieta è corretta

FIBROSI CISTICA

- Definizione: malattia genetica, a trasmissione AR, determinata da disfunzione della secrezione delle ghiandole esocrine per difetto di trasporto del Cl⁻
- Epidemiologia: incidenza relativamente alta (1:2000 nati vivi) → è la più frequente malattia genetica

- Patogenesi: mutazioni (oltre cento note) di un gene codificante per un canale del Cl^- (CFTR) localizzato sulle cellule epiteliali delle ghiandole esocrine e mucose → produzione di secrezioni dense e vischiose, ad elevato contenuto di DNA, a livello di tutti gli organi. In particolare, sedi critiche di disfunzione sono:
 - 1. Albero respiratorio: muco iperdenso → ostruzione bronchi e bronchioli →
 - Zone di atelettasia
 - Infezioni ricorrenti ed ascessi → infiltrati di leucociti e liberazione di enzimi proteolitici → bronchiectasie e fibrosi
 - Insufficienza respiratoria
 - 2. Pancreas: compromissione della liberazione di
 - Enzimi pancreatici
 - Lipasi e colipasi → ↓ digestione dei lipidi (peggiorata anche dalle alterazioni a carico degli acidi biliari)
 - Tripsina e chimotripsina → ↓ digestione proteine
 - Amilasi pancreatica: ridotta, ma la digestione dei carboidrati è meno alterata per il compenso da parte dell'amilasi salivare
 - Bicarbonato: ha la funzione essenziale di alcalinizzare il duodeno per consentire l'attivazione degli enzimi pancreatici
 - 3. Intestino: produzione di muco denso e vischioso, responsabili di ulteriore malassorbimento e possibile occlusione
 - 4. Fegato e vie biliari: deficit di acidi biliari (che vengono in gran parte persi nelle feci), probabilmente per eccesso di glicinazione e difetto di taurinazione
- Quadro clinico:
 - Sintomi respiratori: infezioni broncopulmonari recidivanti fino all'IR letale
 - Sintomi da insufficienza pancreatica: steatorrea, anoressia, ritardo di crescita, addome espanso e meteorico, raramente sintomi da deficit di vitamine liposolubili (es. emeralopia, da vit. A); nei lattanti alimentati con latte materno o di soia, edema ed ipoproteinemia
 - Sintomi intestinali: raro ma grave il quadro oclusivo dell'ileo da meconio; se compare più avanti, l'occlusione intestinale è chiamata "sindrome da equivalente dell'ileo da meconio" o "Sindrome di Ostruzione dell'Intestino Distale"
 - Anomalie della sudorazione: eccessiva perdita di Cl^- e Na^+ con possibile colpo di calore
 - Complicanze: pancreatite recidivante, DM1, ipertensione portale, calcolosi biliare
- Diagnosi:
 - Diagnosi dell'eterozigote: in fase sperimentale e limitata alle 4 mutazioni più comuni
 - Diagnosi prenatale: utile in caso di famiglie informative (biopsia di villi alla 10° sett.)
 - Screening neonatale: dosaggio del tripsinogeno in 4-5° giornata
 - Diagnosi in caso di sospetto:
 - Dosaggio del cloro nel sudore: < 40 mEq/l normale; 40-70 dubbio; > 70 patologici
 - Esami di conferma: dosaggio di lipidi nelle feci (bilancio dei grassi fecali), tripsinogeno sierico
- Terapia:
 - Terapia polmonare:
 - Fisioterapia respiratoria: per migliorare il drenaggio delle secrezioni bronchiali
 - Terapia antibiotica: profilassi con cicli di 2 settimane di antibiotici EV ad alto dosaggio, almeno 3 vv/anno + terapia specifica in caso di infezione accertata
 - Terapia nutrizionale
 - Lattante:
 - Latte materno: va arricchito con proteine e sali + enzimi pancreatici (EP)
 - Latte artificiale: latti con idrolisati di proteine e olii a catena media; NO soia!
 - Bambino:
 - Terapia enzimatica: microsfere gastroprotette di EP, la cui dose è individuale e stabilita sulla base del bilancio dei grassi fecali
 - Taurina: per migliorare la qualità dei sali biliari
 - Acido ursodesossicolico: per migliorare la funzione epatica

- H2-antagonisti o IPP: per contrastare l'acidità duodenale
- Terapia polivitaminica
- Terapia nutrizionale propriamente detta: quantità di kcal pari al 150% rispetto ad un soggetto sano di pari età e sesso, 40% delle kcal da lipidi di cui 2-5% acidi grassi essenziali
- Altre prospettive: trapianto di polmone, terapia genica?

IPOTIROIDISMO

- Ipotiroidismo congenito (IC): è permanente
 - Eziologia
 - IC primario: 90% disgenesia sporadica (agenesia, ectopia [linguale, mediastinica, ovarica], ipoplasia) – difetto di ormonosintesi (di origine familiare)
 - IC secondario: deficit di TSH
 - IC terziario: deficit di TRH ipotalamico
 - IC da mancata risposta periferica (s. di Refetoff)
 - Quadro clinico:
 - Neonato: vari segni e sintomi, nessuno dei quali caratteristico e tale da porre un serio sospetto diagnostico → essenziale lo screening di massa con dosaggi di TSH e T4
 - Epoche successive: se non trattato, l'IC determina notevoli alterazioni
 - Turbe neuropsichiche: bradipsichismo, RM, disturbi relazionali
 - Turbe dell'accrescimento scheletrico: sproporzione caratteristica tra segmento superiore (più sviluppato) ed inferiore (iposviluppato) → forme gravi di nanismo disarmonico
 - Ritardo nell'eruzione dei denti decidui
 - Facies tipica: occhi inespressivi, socchiusi per edema palpebrale, ipertelorici; radice del naso larga ed infossata (naso a sella); ritardo di chiusura delle fontanelle
 - Cute: fredda, secca, mixedematosa (assenza del segno della fovea)
 - Diagnosi: dosaggio FT3 e FT4 (↓↓↓), TSH (↑ se IC primario, altrimenti ↓); scintigrafia tiroidea
 - Terapia: L-tiroxina sintetica; nei rari casi di difetto dell'ormonogenesi da deficit della captazione dello ioduro si somministra soluzione di Lugol
 - Follow up: dosaggi ormonali periodici, valutazione auxologica e neuropsichica
- Ipotiroidismo transitorio neonatale (IT): condizione caratterizzata da alterati livelli di TSH e T4 allo screening, confermati da successivi controlli, con o senza segni clinici, ma con normalizzazione spontanea della funzionalità tiroidea in epoche successive
 - Classificazione:
 - Forma completa
 - Forma incompleta: anomalie isolate dei singoli parametri ormonali (ipotiroidotropinemia, ipotiroxinemia, Low T3 Syndrome)
 - Eziologia:
 - Fattori ambientali: carenza di iodio, sostanze gozzigene (brassicacee)
 - Fattori materni: iatrogeni (es. farmaci antitiroidei, eccesso di iodio da mdc o amiodarone); immunitari
 - Fattori neonatali: eccesso di iodio (mdc iodati, disinfettanti); basso peso o nascita pretermine con immaturità dell'asse IIT
 - Diagnosi differenziale tra forme di IC e IT: sono utili
 - Dati anamnestici: patologia autoimmune materna, esposizione a farmaci antitiroidei, presenza di grave patologia neonatale, etc.
 - Dato scintigrafico di tiroide in situ ed ipercaptante o più raramente ipocaptante
 - Terapia: nelle forme complete è certamente essenziale; nelle forme parziali c'è disaccordo fra i vari autori, ma sembra che almeno nei neonati di basso peso e/o < 31 settimane EG possa essere giustificata per prevenire danni neurologici

- La sospensione della terapia è personalizzata e decisa in base all'andamento dei parametri ormonali

RACHITISMO

- Rachitismo vitamina D sensibile
 - Patogenesi: deficit del metabolita attivo della vitamina D3 (calcitriolo o 1,25-diidrossi-D3)
 - ↓ assorbimento intestinale di Ca^{2+} e del riassorbimento renale di Ca e P → ↑ PTH
 - normocalcemia ma ipofosfatemia (ed iperfosfatemia) → alterazione del prodotto P x Ca → difetto di mineralizzazione ossea
 - Cause di deficit di vitamina D
 - Fattore geografico-ambientale: climi in cui si ha scarsa esposizione al sole → insufficiente conversione del 7-deidrocolesterolo della cute
 - Fattore dietetico: il lattante (ed ancora più il prematuro) necessitano dell'assunzione esogena di vitamina D; il latte di mucca ne è assai carente
 - Fattore intestinale: qualsiasi stato diarroico cronico (celiachia, fibrosi cistica, etc.) fa perdere con le feci Ca^{2+} e vitamina D
 - Anatomia patologica: alterazioni a carico di
 - Ossificazione endocondrale: la cartilagine non viene sostituita da tessuto osseo mineralizzato e tende ad aumentare di spessore ed a divergere, determinando le classiche svasature a polsi, caviglie ed altre estremità
 - Ossificazione periostale: produzione di tessuto osseo scarsamente mineralizzato (matrice osteoide) che si deposita a formare osteofiti sulla volta cranica e manicotti peridiafisari
 - Quadro clinico: esiste una forma precoce (entro i primi 6 mesi) con manifestazioni prevalenti a carico di cranio e torace; una forma tardiva (attorno a 1 anno) con alterazioni prevalenti agli arti
 - Cranio: mancata chiusura della fontanella bregmatica, ritardo nell'eruzione dentaria, bozze frontali (fronte olimpica) e parietali (cranio natiforme o quadrato), craniotabe
 - Torace: rosario rachitico (ingrossamento delle articolazioni condro-costali), torace carenato
 - Colonna vertebrale: cifoscoliosi
 - Bacino: bacino piatto con stretto superiore ridotto dalla sporgenza del promontorio del sacro, bacino pseudo-osteomalacico
 - Arti: ingrossamento di polsi e caviglie, incurvamenti (← minore resistenza al carico delle ossa demineralizzate) → ginocchia vare o valghe, coxa vara
 - Muscolatura: ipotrofica, ipotonica
 - N.B. Esiste una forma di rachitismo "florido" in cui il bambino è in carne, apparentemente in buona salute, ma pallido, flaccido, irritabile e con ritardi nell'acquisizione delle principali tappe dello sviluppo motorio (i segni ossei sopra descritti sono appena percettibili)
 - Diagnosi: calcemia normale, fosfatemia bassa, fosfatasi alcalina alta o molto alta (tentativo di mineralizzazione osteoblastico); RX polso mostra alterazioni caratteristiche delle estremità distali di ulna e radio (allargate a coppa)
 - Terapia:
 - Forme lievi: semplice esposizione al sole
 - Forme gravi: una fiala di vit. D2 urto in autunno ed una in primavera o 4.000-5.000 UI/die per 2 settimane + supplemento di Ca^{2+}
 - Profilassi: esposizione al sole, supplemento vit. D a dosi molto più basse (400-500 UI x 2 /die)
- Rachitismo vitamina D resistente: gruppo di forme cliniche di rachitismo che non mostrano alcun miglioramento dopo trattamento con vitamina D alle dosi sopradescritte, mentre rispondono (sia pure talora con lentezza) a dosi molto più forti o al metabolita attivo (calcitriolo)
 - Tipi: in tutti i casi il problema è endogeno (mentre nelle forme classiche di rachitismo è esogeno)
 - RVDR ipofosfatemico: spesso familiare ed X-linked

- Sindrome di De Toni-Debrè-Fanconi: ipofosfatemia ed iperfosfaturia associate ad IR
- RVDR associata a cistinosi
- RVDR da acidosi tubulare renale
- Deficit di colecalciferoloidrossilasi (epatica) o calcidiolo-1 α -idrossilasi (renale)
- Terapia: calcitriolo o dosi molto alte di vit. D; supplemento di fosforo; eventuale correzione dell'acidosi

ANOMALIE DELLA PUBERTÀ

- Pubertà precoce
 - Pubertà precoce vera o centrale: comparsa di uno o più segni puberali (caratteri sessuali secondari e maturazione gonadica) prima degli 8 anni nella F e dei 9 anni nel M in risposta ad un'attivazione dell'asse IIG
 - Eziologia:
 - Idiopatica → prevale nelle F
 - Secondaria: tumori (gliomi soprattutto), idrocefalo, etc. → prevale nel M
 - Clinica:
 - Sempre isosessuale
 - Precocità dei caratteri sessuali secondari ed accelerato sviluppo somatico, ma la precoce saldatura delle cartilagini di coniugazione determina bassa statura (rispetto al bersaglio genetico) al termine dell'accrescimento
 - Diagnosi: auxologia, dosaggi ormonali (anche degli ormoni surrenalici per DD con le forme di pseudopubertà precoce), ecografia pelvica nelle F, diagnostica per immagini della regione cranica per cercare eventuali cause organiche
 - Terapia: oggi si utilizzano soprattutto gli analoghi dell'LHRH
 - Pseudopubertà precoce: comparsa di pubertà precoce indipendente dall'attivazione dell'asse IIG → caratteri sessuali secondari non associati a maturazione gonadica
 - Forme isosessuali: sono prevalentemente gonadiche (es. tumore a cellule di Leydig nel M, tumori a cellule della granulosa e tecomi nella F)
 - Forme eterosessuali: sono prevalentemente surrenaliche (es. deficit di 21-idrossilasi nella F, carcinoma surrenale femminilizzante nel M)
 - Pubertà precoce incompleta: telarca isolato o pubarca isolato
- Pubertà ritardata: situazione in cui i primi segni puberali non sono presenti o non sono ad un adeguato stadio evolutivo ad un'età che supera il 97° percentile rispetto all'età di comparsa media di una data popolazione (in Italia 14 aa nelle F e 15 aa nei M)
 - Tipi
 - PR funzionale o ritardo puberale semplice:
 - Idiopatica o congenita
 - Secondaria:
 - Malattie sistemiche croniche: nefropatie, cardiopatie, epatopatie, celiachia, anemia, etc.
 - Endocrinopatie: iperprolattinemia, ipotiroidismo, etc.
 - Disturbi psicosociali: anoressia nervosa, "maternaldeprivation"
 - Attività sportiva intensa
 - PR organica: ipogonadismi
 - Ipogonadismo primario o ipergonadotropo: la causa è gonadica
 - Displasie: s. di Turner, disgenesia gonadica pura; s. di Klinefelter, anorchia
 - Lesioni acquisite: castrazioni accidentali, radiazioni ionizzanti
 - Sindromi polimalformative con ipogonadismo
 - Ipogonadismo secondario o ipogonadotropo: la causa è ipotalamo-ipofisaria
 - Ipopituitarismo: da neoplasie, traumi, infezioni, radiazioni
 - Deficit isolato di gonadotropine: s. di Kallman
 - Diagnosi: dosaggio di Gn e ormoni sessuali, test di stimolazione all'LHRH o all'HCG

- Terapia: nessuna terapia nelle forme semplici, terapia ormonale in quelle organiche

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

- Epidemiologia: sono tra le patologie più frequenti dell'infanzia, secondarie solo alle infezioni delle vie respiratorie
 - Nel 1° anno: prevalenza nei M ← più frequentemente affetti da malformazioni urologiche responsabili di IVU precoci e recidivanti
 - Successivamente: prevalenza nelle F ← brevità uretra femminile
- Eziologia:
 - Batteri: per oltre il 90% Gram- (E. Coli, Proteusspp., Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter); tra i Gram+ frequenti gli Enterococchi
 - Virus: cistite emorragica da adenovirus
- Patogenesi: il germe raggiunge le vie urinarie in genere dall'esterno (via ascendente), oppure per via linfatica (spesso tramite comunicazioni con l'intestino, specie in caso di stipsi e squilibrio della flora batterica); più raramente per via ematica
 - Fattori favorenti:
 - Malformazioni urinarie: stenosi uretrale, valvole uretrali posteriori, etc.
 - Alterazioni funzionali urodinamiche: reflusso vescico-ureterale +++++, dissinergia tra detrusore della vescica e sfintere esterno dell'uretra
 - Predisposizione genetica: maggiore recettività dell'urotelio nei confronti delle adesine dei batteri
- Quadro clinico:
 - Neonato e lattante: sintomi aspecifici di malessere, spesso quasi "a tipo intestinale" → anoressia, diarrea, scarso accrescimento, febbre, ittero
 - Epoche successive: quadro tipico → pollachiuria, stranguria, disuria, talora enuresi + febbre o febricola
- Diagnosi:
 - Esame delle urine con osservazione al microscopio (leucocituria, batteriuria, talora ematuria) e urinocoltura con antibiogramma
 - Indagini di laboratorio: VES e PCR ↑
 - Ecografia ed indagini radiologiche per la ricerca di eventuali malformazioni
 - Indagini urodinamiche
- Terapia: è sempre antibiotica, in genere per os, e va iniziata empiricamente anche prima dei risultati dell'antibiogramma; i farmaci più utilizzati sono beta-lattamine (amoxicillina, cefalosporine di III, fluorochinoloni, aminoglicosidi, trimetoprim o cotrimossazolo)
 - Infezione delle vie alte: 10-15 gg di terapia
 - Infezione delle vie basse: 7-10 gg di terapia
 - Infezioni recidivanti: cura dell'episodio acuto e profilassi a lungo termine (da 6 mesi ad alcuni anni)
 - Batteriuria asintomatica: non va trattata per evitare la selezione di ceppi più aggressivi
 - Altri provvedimenti generali: bere molti liquidi, non trattenere la pipì, risolvere eventuale stipsi

GLOMERULONEFRITE ACUTA POST-STREPTOCOCCIA

- Patogenesi: GN da immunocomplessi circolanti formati da un antigene streptococcico nefritogeno non identificato con certezza
- Epidemiologia: tipicamente infantile o dei giovani adulti (ma può manifestarsi, con prognosi sensibilmente peggiore, anche in età adulta ed avanzata); preferisce i maschi
- Quadro clinico: sindrome nefritica + ipertensione
 - Casi tipici:
 - Esordio come infezione streptococcica delle vie aeree superiori
 - Rapida regressione sintomatologica (pochi gg)
 - 1-2 settimane dopo:
 - Emissione di urine color "Coca-cola" e contrazione della diuresi

- Ipertensione arteriosa → nei casi gravi può indurre encefalopatia ipertensiva con convulsioni o coma
 - Manca retinopatia ipertensiva ← ipertensione della GN si sviluppa in poco tempo!
 - Edema palpebrale: da ritenzione idrosalina
 - Cefalea
 - Difficoltà respiratorie
 - Talora: oliguria o anuria, in quadro di IRA
 - Casi non tipici:
 - Infezione d'esordio NON è delle vie aeree superiori ma può essere:
 - Otite media
 - Polmonite
 - Infezione cutanea
 - Edema periorbitale o perimalleolare può essere per lungo tempo l'unico sintomo
- Diagnosi:
 - Laboratorio
 - Esame urine:
 - PS elevato
 - Proteinuria modesta: ≤ 2 g/l
 - Sodiuria bassa ← ritenzione idrosalina
 - Sedimento ricco di emazie (ematuria macroscopica), alcuni leucociti, cilindri granulosi e/o eritrocitari
 - Creatininemia ed azotemia aumentate, di molto in caso di IRA
 - Complementemia:
 - Riduzione C3: attivazione del complemento per via alternativa
 - C4 normale
 - TAS: inizia ad aumentare 1-3 settimane dopo l'infezione streptococcica. Ma ha scarso valore diagnostico perché può restare elevato per mesi
 - Biopsia: elementi istopatologici caratteristici (polinucleosi, GN endocapillare), immunofluorescenza (depositi di C3 ed IgG, "humps")
- Terapia: sintomatica
 - Riposo: nella fase acuta
 - Terapia diuretica in caso di oliguria: diuretici dell'ansa a dosi anche molto elevate
 - Terapia anti-ipertensiva in caso di ipertensione non normalizzabile con la terapia diuretica
 - Benzodiazepinici in caso di encefalopatia: diazepam, Valium
 - Antibiotici: se l'infezione da streptococco è ancora attiva
 - Tonsillectomia: se la terapia antibiotica fallisce
 - Dialisi: se c'è IRA non controllabile con terapia medica

VOMITO

- Definizione: espulsione improvvisa e forzata dalla bocca del contenuto gastrico, talvolta intestinale, preceduta ed accompagnata da sintomi di stimolazione vegetativa (nausea, pallore, modificazione FC, salivazione)
- Caratteristiche del vomito:
 - Quantità:
 - Modesta: vomito cerebrale
 - Abbondante: stenosi pilorica, gastroduodenite, cause metaboliche
 - Contenuto:
 - Alimentare: errori alimentari
 - Acquoso: vomito cerebrale, sindromi ipersecretive
 - Fecaloide: occlusioni del tratto intestinale distale (soprattutto al livello del colon), fistole gastro gastro-coliche
 - Biliare: dopo vomito insistente, occlusioni sottovateriane, perforazioni e ulcerazioni dell'apparato digerente

- Ematico: spurio da ingestione di sangue dalla bocca o dal faringe, o ingerito (ragadi del seno materno), striature ematiche dopo vomito insistente, ulcere gastroduodenali (stress, corticoterapia, cause ematologiche)
 - Rapporto con i pasti:
 - A digiuno: vomito cerebrale, gastriti croniche, sindromi ipersecretive
 - Post-prandiale: gastrite acuta, stenosi pilorica, colecistiti
 - Indifferente: intossicazioni, farmaci, fattori psichici
- Cause principali di vomito in rapporto all'età di insorgenza
 - Neonato: vomito benigno; cause infettive, malformative, neurologiche, endocrino-metaboliche
 - Prima infanzia: errori alimentari, infezioni enterali o parenterali, allergie alimentari, malassorbimento, pertosse, stenosi ipertrofica del piloro, invaginazione intestinale, malattie del SNC, chetoacidosi diabetica
 - Seconda e terza infanzia: infezioni, vomito psicogeno, ostruzione intestinale, torsione del testicolo, acidosi diabetica, emicrania
- Vomito come sintomo d'allarme
 - Elementi anamnestici: tossici, pregresso trauma cranico, disturbi dell'alvo
 - Esame obiettivo: compromissione dello stato generale e dello stato di coscienza, disidratazione, resistenza della parete addominale
- Tipi patogenetici di vomito
 - Vomito di origine centrale:
 - Iperensione endocranica: lesioni occupanti spazio, processi infettivi, ipervitaminosi A
 - Cause psicogene: anoressia nervosa, vomito isterico, stimoli sensoriali sgradevoli
 - Turbe vasomotorie: emicrania
 - Vomito ciclico acetonemico
 - Vomito da causa viscerale:
 - Tubo gastroenterico: Cause chirurgiche, malformazioni, occlusioni, flogosi acute e croniche
 - Cause mediche: errori alimentari, malassorbimento, intolleranze ed allergie alimentari, infezioni enteriche
 - Cause extraintestinali: infezioni urinarie, infezioni apparato genitale femminile, torsione del testicolo
- Malattia da reflusso gastro-esofageo
 - Definizione: risalita involontaria di contenuto gastrico in esofago associato a danno alla mucosa esofagea e sintomi clinici sufficienti a compromettere la qualità di vita del bambino
 - Patogenesi:
 - Meccanismi responsabili
 - Inefficacia dei meccanismi antireflusso: incoordinazione SEI con deglutizione, ernia iatale congenita
 - Abnorme peristalsi esofagea
 - Ritardo di svuotamento gastrico
 - Componente genetica: ruolo del gene GERD1
 - Correlazione tra MRGE e patologie respiratorie: è un circolo vizioso!
 - MRGE come causa di malattie respiratorie:
 - Aspirazione → possibile morte in culla!
 - Broncospasmo riflesso → asma da RGE (sintomi asmatici prevalentemente notturni)
 - Laringospasmo riflesso
 - Apnea riflessa centrale ← stimolazione dei recettori laringei e faringei e dunque del nervo laringeo superiore → morte in culla!
 - Malattie respiratorie come causa di MRGE
 - Espirazioni forzate (tosse, fischio) o inspirazioni forzate (stridore) aumentano la pressione addominale
 - Teofillinici e beta2-agonisti diminuiscono il tono dello SEI

- Fisioterapia respiratoria altera la normale gravità dell'organismo
- Quadro clinico:
 - Primo anno di vita: rigurgito, inappetenza e scarsa crescita; tosse, broncospasmo, laringospasmo; cianosi; inarcamento del tronco
 - Anni successivi: piroisi, disfagia, tachicardia; anemia, ematemesi/melena
- Diagnosi: approfondimenti diagnostici da NON effettuare se presente rigurgito o vomito senza altri sintomi (Happy spotters); effettuare in presenza di altri sintomi → Rx tubo digerente, pH-metria, pH-impedenziometria multicanale, EGDS
- Terapia:
 - Conservativa:
 - Terapia posturale: Trendelenburg invertita (testa sollevata di 30°), posizione sul fianco sinistra e prona alternate
 - Terapia dietetica:
 - Pasti piccoli e frequenti
 - Ispessimento del latte: farine di semi di carruba (Medigel), crema di riso
 - Alimenti da evitare: cioccolato, tè, bevande gasate, succhi di frutta, etc. (susceptibilità individuale per alcuni cibi)
 - Terapia farmacologica:
 - MRGE senza esofagite: alginato, sucralfato, idrossido d'alluminio o magnesio
 - MRGE con esofagite: anti-H2, IPP
 - Chirurgica: indicata in caso di fallimento della terapia medica o scarsa compliance alla stessa, malformazioni anatomiche, complicazioni gravi (inalazione, apnee), patologie respiratorie croniche
- Prognosi: i bambini con MRGE si considerano "guariti" in genere quando non presentano sintomi per almeno un mese; tuttavia spesso tali bambini ripresentano i sintomi dopo mesi o anni → erano davvero guariti? Quale outcome per la definizione di guarigione? Quali effetti da adulti? E' fondamentale rispondere a queste domande, perché bambini incongruamente trattati avranno maggiore rischio, da adulti, di esofago di Barrett ed adenocarcinoma esofageo

DIARREA ACUTA

- Definizione: perdita con le feci di una quantità di acqua superiore a 10 ml/Kg/sett., di durata inferiore a 14 gg; in genere si tratta di 3-6 scariche giornaliere con feci non formate
- Patogenesi: due meccanismi, raramente "puri", più spesso accoppiati
 - Diarrea osmotica: l'assunzione di componenti alimentari non assorbiti per deficit di enzimi o specifici sistemi di trasporto o non assorbibili di per sé (es. sorbitolo, presente come additivo in molti alimenti) causa aumento dell'osmolarità intraluminale e richiamo di acqua
 - $Na < 70$ mOsm/L nelle feci, volume < 2 ml/Kg/die, presenza di sangue, muco e leucociti
 - Diarrea secretiva: elevate concentrazioni di elettroliti nel lume intestinale, spesso dovute all'azione di tossine che inibiscono il riassorbimento accoppiato Na/Cl, causa accumulo di acqua nel lume
 - $Na > 70$ mOsm/L nelle feci, volume > 20 ml/Kg/die, sangue senza muco e leucociti
- Tipologie
 - Cause infettive:
 - Virus: rotavirus (++++), adenovirus, coronavirus, calicivirus, astrovirus, virus Norwalk
 - Trasmissione: orofecale
 - Anatomia patologica: causano distruzione selettiva dei villi dell'intestino tenue
 - Quadro clinico: spesso asintomatiche; se sintomatiche:
 - Incubazione: quasi sempre 1-3 gg
 - Diarrea acquosa, raramente contenente muco o sangue

- Possibile disidratazione ed acidosi
 - Vomito nel 90% dei casi
- Diagnosi: clinica, eventualmente ricerca di antigeni virali nelle feci (rotavirus, adenovirus)
- Terapia: TRO (anche nei pz con vomito), raramente reidratazione EV
 - Ig per os: in rari casi, es. bambini HIV⁺
- Prevenzione: allattamento al seno, norme igieniche per i sanitari, in futuro probabilmente si disporrà di un vaccino contro il rotavirus
- Batteri:
 - Batteri responsabili di enteroinvasività → alterazioni morfologiche e malassorbimento
 - Salmonella
 - Shigella
 - Yersinia enterocolitica
 - Escherichia coli: EPEC, EIEC, EHEC
 - Staphilococcus aureus
 - Batteri responsabili di enterotossicità → assenza di alterazioni mucosali, inibizione dell'assorbimento Na/Cl
 - Clostridium difficile
 - Escherichia coli ETEC, EAEG
 - Campylobacter
 - Vibrio cholerae
- Protozoi: Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Cryptosporidium → più spesso diarree persistenti!
- Cause infettive extraintestinali: infezioni dell'apparato respiratorio, IVU, meningiti
- Cause metaboliche:
 - Carboidrati: deficit di lattasi, disaccaridasi, isomaltasi; intolleranza ereditaria al fruttosio
 - Lipidi: varie dislipoproteinemie
 - Proteine: rare
- Cause alimentari: APLV, tossine o additivi non assorbibili negli alimenti, alimenti contenenti amine vasoattive
- Cause iatrogene: antibiotici, eccipienti (sorbitolo), radiazioni, farmaci assunti dalla madre che allatta
- Cause "chirurgiche": appendicite acuta, megacolon, stenosi ipertrofica del piloro, invaginazione intestinale
- Rialimentazione precoce: sembrerebbe favorire un maggiore incremento ponderale

DIARREA CRONICA

- Definizione: persistenza delle scariche diarroiche per oltre 14 gg
- Tipologie:
 - Diarrea cronica legata a patologie specifiche: vanno accuratamente esaminate ed escluse nell'iter diagnostico
 - Deficit transitorio di lattasi
 - Celiachia → dose anti-transglutaminasi
 - APLV → Prick test, challenge/dechallenge
 - Sindrome da malassorbimento → steatorrhea, auxologia, etc.
 - Infezioni enteriche, specie da protozoi (es. Giardia lamblia) → coprocultura
 - Iatrogena: farmaci, additivi, etc. → anamnesi
 - Diarrea cronica non legata a patologie specifiche: tre o più evacuazioni giornaliere, di feci abbondanti e poco formate, da almeno 4 settimane, in un bambino in età prescolare, i cui parametri auxologici siano normali in presenza di sufficiente apporto calorico
 - Criteri diagnostici aggiuntivi:
 - Esordio tra i 6 ed i 36 mesi di età, regressione dei sintomi nella maggior parte dei casi attorno ai 3-4 anni

- L'emissione di feci avviene nelle ore diurne
- E' frequente la presenza di muco e alimenti indigeriti nelle feci
- Cosa fare?
 - Rassicurare i genitori
 - Terapia dietetica:
 - Riduzione del consumo di succhi di frutta e normalizzazione del consumo di bevande, sostituendoli con acqua oligominerale
 - Aumentare il contenuto di grassi e di fibre nella dieta con latte intero, frutta fresca, cereali e cibi contenenti crusca