



PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

**Bambini di ieri, oggi
e domani...la nostra *care*,
il nostro cuore**

Atti XXX Congresso Nazionale SIPPS
Relazioni, abstract e comunicazioni orali

Teatro di Ortigia
Siracusa, 7-10 giugno 2018

La carenza di vitamina D non fa distinzione

50.000 U.I./2,5 ml
2 flaconcini
monodose
Euro 15,34

50.000 U.I./2,5 ml
1 flaconcino
monodose
Euro 8,50

25.000 U.I./2,5 ml
2 flaconcini
monodose
Euro 8,10

25.000 U.I./2,5 ml
1 flaconcino
monodose
Euro 5,42

10.000 U.I./ml
gocce orali
Euro 5,42



CLASSE A - RR

PER PREVENIRE E TRATTARE LA CARENZA DI VITAMINA D*


ABIOTEN
PHARMA

WWW.ABIOGEN.IT

L'ECCELLENZA, PER TUTTI.

Napule è...

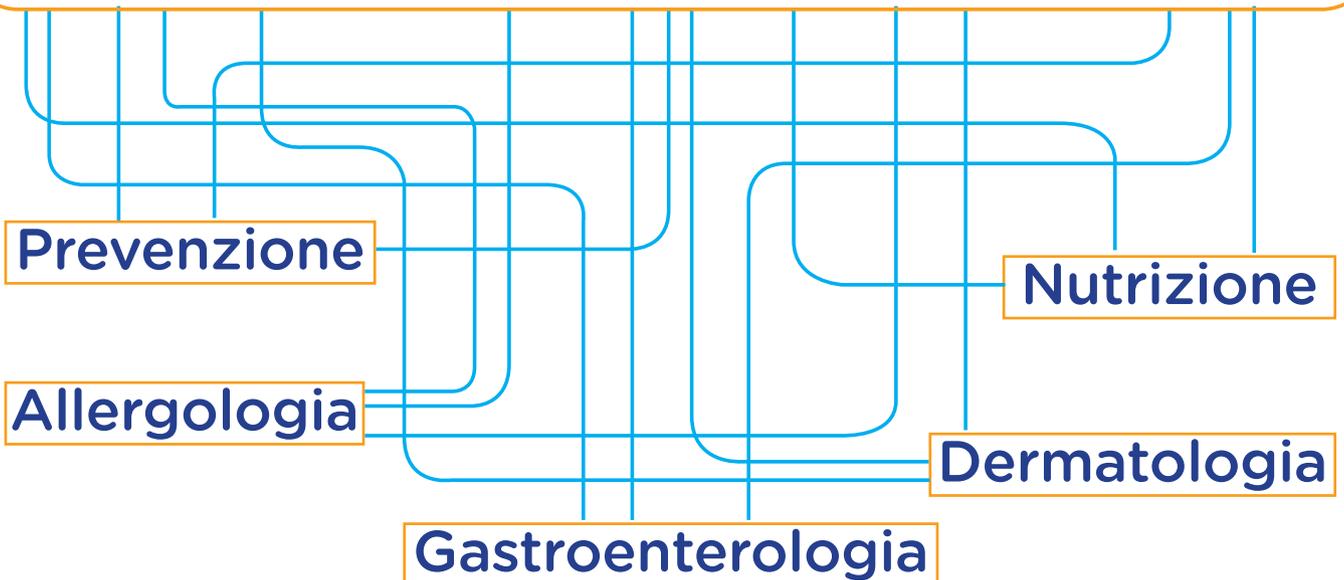
PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



SOCIETÀ
AFFILIATA ALLA SIP



LUCI OMBRE ABBAGLI



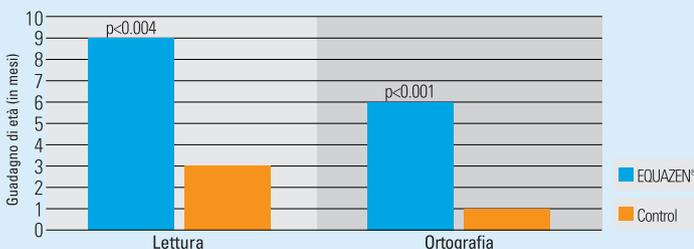
25 - 28 APRILE 2019
Hotel Royal Continental, Napoli

Oxford-Durham Study: studio randomizzato e controllato sulla supplementazione di acidi grassi in bambini con disturbi della coordinazione motoria¹.

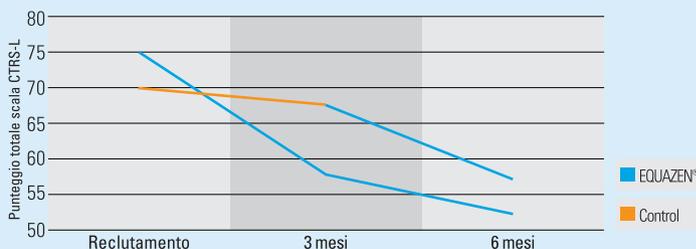
Uno studio condotto su 117 bambini con Disprassia, di età compresa tra i 5 e i 12 anni, ha mostrato come l'assunzione regolare di un integratore alimentare a base di Omega-3 e Omega-6, in un preciso rapporto, abbia migliorato le loro abilità di lettura e scrittura, rispetto ai bambini trattati con il placebo.

Inoltre, si è riscontrato un **miglioramento generale dei disturbi dell'Attenzione e Iperattività**, rispetto al controllo, con una netta riduzione nei punteggi CTRS-L (Conners' Teacher Rating Scales, Long Version), già dopo 3 mesi dall'inizio della supplementazione. Molti dei bambini trattati, inoltre, hanno mostrato un miglioramento significativo della grafia.

Valutazione della capacità di lettura e della competenza ortografica dopo 3 mesi



Scala CTRS-L



Gli studi riguardanti i benefici dell'assunzione di Omega-3, in bambini con disturbi dell'attenzione e iperattività, sono in continua discussione ed evoluzione, ma è ormai risaputo, nel panorama scientifico internazionale, che la supplementazione di acidi grassi polinsaturi, nello specifico DHA, è importante in tutte le fasi della vita per man-

tenere la normale funzione cerebrale. In particolare, tale beneficio è valido per i bambini nella fase della crescita, e a maggior ragione per i bambini affetti da disturbi dell'attenzione* che spesso presentano valori plasmatici inferiori di acidi grassi polinsaturi².

* Gli acidi grassi polinsaturi fungono da integrazione, in aggiunta alla eventuale terapia prescritta dallo specialista.

Bibliografia

- Richardson A. J. and Montgomery P. (2005) The Oxford-Durham Study: A Randomized, Controlled Trial of Dietary Supplementation With Fatty Acids in Children, *Pediatrics* 115(5):1360-1366
- Hawkey E1, Nigg JT2. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev.* 2014 Aug;34(6):496-505. doi: 10.1016/j.cpr.2014.05.005. Epub 2014 Jun 2.

Equazen® L'integrazione intelligente

EQUAZEN® è un integratore alimentare a base di **EPA, DHA e GLA**, nel rapporto **9:3:1**. Il DHA risulta utile per il mantenimento delle normali funzioni cerebrali**.



- 9:3:1 Ratio 9:3:1**
- Sostenuto da KOL internazionali**
- Risultati clinici in continuo aggiornamento**
- Formulazione a base di: olio di pesce, olio di enotra**

- Prodotto sicuro e ben tollerato** in capsule, capsule masticabili e liquido.
- Scientificamente testato**
- Formulazione adatta per bambini**
- Privo di aromi artificiali, glutine, saccarina, aspartame**

3+ anni
EQUAZEN®
Capsule Masticabili
Gusto fragola



3+ anni
EQUAZEN®
Liquido
Gusto vaniglia

5+ anni
EQUAZEN®
Forte

IN FARMACIA E PARAFARMACIA

**L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 250 mg di DHA.

named.it
equazen.it



Per maggiori informazioni

Numero Verde **800-203678** da Lunedì a Venerdì ore 14.00 -17.00
info@named.it



NAMED®
NATURAL MEDICINE

BAMBINI DI IERI, OGGI E DOMANI...LA NOSTRA CARE, IL NOSTRO CUORE

Giuseppe Di Mauro

Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



Apriamo il XXX Congresso della SIPPS in questa splendida terra, la Sicilia, ricca di storia e cultura: un luogo che rispecchia molto bene la nostra Società, così antica e culturalmente vivace. Per sottolineare l'importanza conferita a questo evento, Siracusa è stata nominata Capitale dell'infanzia.

Sono passati solo nove mesi dall'appuntamento precedente ed ecco venire alla luce una nuova serie di pubblicazioni, tutte concepite insieme ad altre importantissime Società Scientifiche del nostro settore: la Pediatria. Sono lieto di presentarvi la Guida pratica "Oculistica in età evolutiva", nata grazie alla proficua collaborazione con FIMP, SICuPP e SIOP. Con questo testo ci proponiamo di fare prevenzione e screening, passando in rassegna le principali patologie dell'occhio di interesse ambulatoriale. Il messaggio è molto chiaro: un semplice controllo della vista può evitare ai giovani pazienti problemi futuri ben più gravi.

La seconda Guida pratica è invece dedicata alla ginecologia pediatrica ed è realizzata in collaborazione con SIGIA, FIMP, SIMA e SIMP. All'interno del documento sono trattati, in maniera efficace e concisa, tematiche di grande interesse: dallo sviluppo psicosessuale all'esame clinico fino alle malformazioni dell'apparato genitale. Il testo si arricchisce anche di capitoli su contraccezione e gravidanza in adolescenza, educazione alla sessualità, autoerotismo e primi rapporti sessuali, temi molto attuali e troppo spesso trascurati. Oltre 100 autori hanno partecipato alla realizzazione di questi documenti, a cui va tutta la mia gratitudine per il grande impegno dedicato.

A queste Guide pratiche intersocietarie saranno dedicate due sessioni durante il Congresso, nelle giornate di venerdì 8 e sabato 9 Giugno, nelle quali verranno approfonditi i temi trattati. Una grande occasione di formazione, confronto e discussione per tutti i partecipanti.

Il Congresso sarà inaugurato ufficialmente giovedì 7 Giugno.

Alle 17,30 interverranno i Rappresentanti delle Istituzioni, cui seguirà il saluto del Presidente e, successivamente, ascolteremo due letture magistrali, a cura di Ernesto Burgio e di Daniela Lucangeli.

Il programma sarà, come sempre, ricchissimo: spazieremo dalle vitamine del gruppo B al rapporto tra asma e reflusso gastroesofageo, parleremo di alimentazione complementare, sulla quale stiamo curando la stesura di una importantissima Consensus, di cui illustreremo il background, la metodologia ed i principali quesiti a cui daremo risposta.

Una sessione sarà interamente dedicata alla vitamina D ed ai probiotici nella risposta allergica.

Non tralascieremo nemmeno gli argomenti "2.0": ci confronteremo su come la tecnologia possa venire in aiuto al pediatra ed ai genitori. Particolarmente interessante, a mio avviso, una lezione sull'Evidence Based Medicine, per migliorare il nostro approccio critico alle evidenze scientifiche.

Spero dunque di vedervi numerosi per condividere con noi i successi di questo nuovo anno, annunciandovi che ci prenderemo un po' di tempo per perfezionare alcuni progetti in fase di finalizzazione nel corso del secondo semestre del 2018. Questi progetti saranno poi presentati nel 2019 a Napoli è..., in programma dal 25 al 28 Aprile, ed al XXXI Congresso Nazionale, che si celebrerà a Laveno sul lago di Como, dal 24 al 27 Ottobre.

Trovate i primi annunci di questi due importanti appuntamenti all'interno del volume.

XXXI
Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



SOCIETÀ
AFFILIATA ALLA SIP



Rotte Sicure per Orizzonti di Salute



24-27 Ottobre 2019

Centro Congressi Sheraton Lake Como Hotel

APROTECOL®

A BASE DI¹: XILOGLUCANO, LACTOBACILLUS REUTERI E BIFIDOBACTERIUM BREVE TINDALIZZATI

TRATTAMENTO DI METEORISMO, AEROFAGIA E COLICHE FLATULENTI IN NEONATI E BAMBINI¹



L'UNICO*
PRODOTTO PER
LE COLICHE INFANTILI
A BASE DI XILOGLUCANO**

Lo Xiloglucano è classificato
come GRAS, sostanza sicura
secondo la Food and Drug
Administration²



Bambini di età inferiore a 4 anni:

10 gocce prima della colazione,
e prima della cena **per 10 giorni¹**

Bambini di età compresa tra 4 e 14 anni:

10 gocce prima della colazione,
del pranzo e della cena **per 10 giorni¹**

La durata della terapia può essere prolungata fino a 20 giorni se i sintomi persistono¹

Dispositivo medico **CE** 0476

* In Italia
** Derivato da semi di *Tamarindus indica* L.

Leggere attentamente le istruzioni d'uso, le avvertenze e le controindicazioni riportate sul foglietto illustrativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Materiale informativo su Aprotocol

2. GRAS Notice GRN No. 503 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&id=503> (2014)



NOVENTURE SL
Calle Consejo de Ciento, 333
08007 Barcelona - Spain

Materiale riservato ai Sigg. Medici. Divieto di divulgazione presso terzi.

APR/2018/007



Pierre Fabre

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

CONSIGLIERI

Salvatore Barberi, Simonetta Bellone,
Elena Chiappini, Salvatore Grosso

SEGRETARIO

Maria Carmen Verga

TESORIERE

Emanuele Miraglia del Giudice

REVISORI DEI CONTI

Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

RESPONSABILI RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI

Luca Bernardo

RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE

Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

JUNIOR MEMBERS

Lucia Diaferio, Pietro Falco

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Giuseppe Saggese

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Salvatore Barberi, Luca Bernardo,
Sergio Bernasconi, Gianni Bona,
Annamaria Castellazzi,
Elena Chiappini, Giuseppe Di Mauro,
Lucia Diaferio, Pietro Falco,
Ruggiero Francavilla,
Daniele Ghiglioni, Paola Giordano,
Lorenzo Mariniello,
Gianluigi Marseglia,
Vito Leonardo Miniello,
Emanuele Miraglia del Giudice,
Giuseppe Saggese, Giovanna Tezza,
Leo Venturelli, Maria Carmen Verga

Atti XXX Congresso Nazionale SIPPS **Bambini di ieri, oggi e domani...la nostra care, il nostro cuore**

Editoriale. Bambini di ieri, oggi e domani...la nostra care, il nostro cuore

Di Mauro G.

3

RELAZIONI

17

Uso dei cortisonici topici in età pediatrica

Ruggiero G.

18

Psoriasi in età pediatrica: conoscerla per diagnosticarla

Oranges, T.

19

Le patologie dell'area genitale

Ruggiero G.

21

Rare ma non troppo: le malattie dermatologiche
che il pediatra non deve ignorare

Oranges, T.

22

Allergia ai FANS

Dello Iacono I, Caropreso M, La Marca A, Parente C.

24

Allergia agli antibiotici

Diaferio L, Palladino V, Trovè L, Miniello VL.

31

Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

Il Torchio s.r.l.

Via delle Nazioni Unite, 16/18

Loc. San Martino - 53035 Monteriggioni - SI

Ipersensibilità e Vaccini: cosa è utile sapere e saper fare <i>Bernardini R.</i>	33
L'alba del neuro sviluppo e dell'intelligenza Disturbi del neurosviluppo: dalla genetica all'epigenetica <i>Burgio E, Lucangeli D.</i>	36
Febbre e dolore nel bambino: il ruolo della compliance per l'efficacia terapeutica <i>Miraglia del Giudice M.</i>	44
Reflusso gastroesofageo ed asma: nuove evidenze <i>Miraglia del Giudice M, Indolfi C, Campana G, Noschese I, Decimo F.</i>	45
Vitamine di Gruppo B: cosa c'è di nuovo <i>Bona G, Savastio S.</i>	47
Stato dell'arte sulla ricerca in Low Dose Medicine e possibili applicazioni in Pediatria <i>Bona G, Savastio S.</i>	49
Corretta idratazione in età evolutiva <i>Vania A.</i>	51
Importanza della Vitamina D nella seconda e terza infanzia <i>Vierucci F.</i>	54
L'occhio nelle malattie sistemiche <i>Gulino A.</i>	58
I molteplici aspetti della vitamina D: vitamina o ormone? <i>Dal Tufo E, Peroni D.</i>	61
I meccanismi patogenetici del Lactobacillus reuteri DSM 17938 <i>Rossi O, Vitiello G.</i>	64
Applicabilità su basi scientifiche <i>Miraglia del Giudice M, Iavarazzo L, Decimo F.</i>	68
Il garante dell'infanzia: quando è un pediatra <i>Venturelli L.</i>	69
Emoglobinopatie... da sbarco <i>Giordano P, Palmieri V, Lassandro G.</i>	71
Consensus Alimentazione Complementare: metodologia <i>Bergamini M.</i>	74
Consensus Alimentazione Complementare: interazione fra alimentazione complementare ed allattamento materno o con formula <i>Vania A.</i>	77
Consensus Alimentazione Complementare: relazioni affettive e strumenti di educazione parentali nell'attuazione dell'Alimentazione Complementare <i>Venturelli L.</i>	80

Consensus Alimentazione Complementare: alimenti industriali e casalinghi	
<i>Careddu D.</i>	85
Consensus Alimentazione Complementare: dall'allattamento a richiesta all'alimentazione complementare a richiesta	
<i>Doria M.</i>	87
I disturbi dell'apprendimento dalla farmacologia alla clinica	
<i>Pierattelli M.</i>	93
Iperandrogenismi	
<i>Dei M.</i>	98
La comunicazione dei rischi e i rischi della comunicazione	
<i>Pilli F, Pilli E.</i>	100
App ed altri devices per genitori 4.0: il ruolo del pediatra - Parte 1	
<i>Tezza G.</i>	107
App ed altri devices per genitori 4.0: il ruolo del pediatra - Parte 2	
<i>Venturelli L.</i>	108
Non c'è trucco non c'è inganno... Approccio critico alle evidenze scientifiche	
<i>Verga MC, Palma F, Scotese I, La Marca A, Caropreso M, Dello Iacono I.</i>	111
Conoscere per crescere in sicurezza e salute	
<i>Pastore F.</i>	117
Quando il reflusso gastro-esofageo necessita di una formula speciale	
<i>Miniello VL, Diaferio L, Trovè L.</i>	118
Le Novità nella Distrofia Muscolare di Duchenne	
<i>Vita G, Vita GL.</i>	125
OM-85 e prevenzione delle Infezioni Respiratorie Ricorrenti	
<i>Fiore M.</i>	129
Enuresi: non perdiamo tempo! Le conseguenze del trattamento.	
<i>Chiozza ML.</i>	134
La dieta mediterranea come fattore di prevenzione in gravidanza ed in età evolutiva.	
<i>Caroli M, Vania A.</i>	137
Update su Helicobacter Pylori	
<i>Francavilla R.</i>	139
Storia della <i>care</i> al bambino del bacino del mediterraneo	
<i>Farnetani I.</i>	141
Nuovo calendario	
<i>Bona G.</i>	150
Influenza: stagione 2018-2019	
<i>Martelli A., Bernazzani G.</i>	153

Gli steroidi inalatori sono tutti uguali?	
<i>Capuano A.</i>	155
Corticosteroidi inalatori: ieri, oggi e domani. "Infernal Poker": paziente, nebulizzatore, patologia, farmaco	
<i>Kantar A</i>	160
Appropriata somministrazione dei CSI: rinite	
<i>Barberi S.</i>	164
Appropriata somministrazione dei CSI: asma	
<i>Capristo C, Arienzo MR, De Luca Picone C, Ortuso S, Sessa L, Messalli MT, Gallo MG.</i>	165
Appropriata somministrazione dei CSI: effetti collaterali	
<i>Martelli A, Atzeri F, Serradori L.</i>	168

ABSTRACT E COMUNICAZIONI ORALI **171**

Spontaneous dissemination of DKA prevention campaign successfully launched in Nineties in Parma's province	
<i>Antonina Marta Cangelosi, Ilaria Bonacini, Roberta Pia Serra, Dora Di Mauro, Brunella Iovane, Valentina Fainardi, Carla Mastrorilli, Maurizio Vanelli</i>	172
Gestione integrata del bambino con eccesso ponderale : il ruolo della scuola	
<i>Cupertino V.</i>	173
Follow up dello stato nutrizionale di una coorte di bambini della provincia di Cosenza da 8 a 12 anni	
<i>Cupertino V, Bartoletti S, Biasi M.</i>	174
Quando l'anamnesi vale piu' di mille.....accertamenti!!!	
<i>Giordano L, Pandolfi M, Colombo V, Scalora L, Marvaso S, Carlisi D, Giacomet V, Barberi S, Bernardo L</i>	175
Vitamina D e sonno: quale correlazione?	
<i>Guarnera L, Mercurio R, Malandrucolo C, De Giovanni A, Vania A.</i>	176
Diabetic ketoacidosis at the onset of Type 1 diabetes in young children. Is it time to launch a tailored campaign for DKA prevention in children <5 years?	
<i>Brunella Iovane, Antonina Marta Cangelosi, Ilaria Bonaccini, Dora Di Mauro, Chiara Scarabello, Arianna Panigari, Alessandra Tiri, Carla Mastrorilli, Valentina Fainardi, Icilio Dodi, and Maurizio Vanelli</i>	177
Effectiveness of a tailored medical support to overcome the barriers to education, treatment and good metabolic control in children with type-1 diabetes from ethnic minorities	
<i>Brunella Iovane, Antonina Marta Cangelosi, Ilaria Bonaccini, Carla Mastrorilli, Dora Di Mauro, Valentina Fainardi, Giovanni Chiari, Marilena Maltese, Carlo Caffarelli, Maurizio Vanelli</i>	178
Vitamina D e grasso viscerale: correlazione e ruolo della supplementazione	
<i>Malandrucolo C, Mercurio R, Guarnera L, Sciarretta C, Vania A.</i>	179
Aderenza di adolescenti obesi alla dieta mediterranea	
<i>Mobilia S, Cuccurullo I, Cimino S, Sticco M, Buongiovanni C, Franzese A</i>	180
Alterata alimentazione in adolescenti di sesso femminile: confronto tra danzatrici, anoressiche e ragazze con diabete tipo1	
<i>Mobilia S, Cuccurullo I, Cimino S, Sticco M, Buongiovanni C, Franzese A.</i>	181

ABSTRACT

NAPULE È... LUCI OMBRE ABBAGLI - 28 aprile - 1 maggio 2018

187

Disturbi della coordinazione motoria e abilità sociali: studio osservazionale

Bitetti I, Vitiello A, Romano P, Cerroni F, Lanzara V, Precenzano F, Ferrentino RI, Carotenuto M.

188

Quando l'altezza é nella norma... O forse no?

Lauretta D, Iavarazzo L, Gagliardi S, Di Sessa A, Miraglia del Giudice E.

189

Antropometria e pressione arteriosa: il "valore" della circonferenza vita nel rischio di ipertensione

Orsini SI, Ortuso S, Umano GR, Di Sessa A, Miraglia del Giudice E.

190

L'importanza del coinvolgimento parentale nella gestione quotidiana del bambino affetto da disturbo dello spettro dell'autismo: consigli del terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (TNPEE).

Romano P, Cerroni F, Stella N, Bitetti I, Carotenuto M.

191

Età del menarca e rischio di complicanze metaboliche in una coorte di adolescenti obese

Umano GR, Di Sessa A, Miraglia del Giudice E.

195

XXX

CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA
PREVENTIVA E SOCIALE



BAMBINI DI IERI, OGGI E DOMANI...
LA NOSTRA CARE, IL NOSTRO CUORE

TEATRO DI ORTIGIA • 7 - 10 GIUGNO 2018

SIRACUSA

12.00 Registrazione dei partecipanti

•CORSI SATELLITI•

SALA PLENARIA • 13.00 - 16.00

Corso a numero chiuso. Per l'iscrizione vedere le informazioni generali. Numero massimo di partecipanti 100

**LA DERMATOLOGIA PEDIATRICA
AMBULATORIALE ATTRAVERSO
CASI CLINICI VISSUTI**

RELATORI

Dermatologo: *Teresa Oranges* - Pediatra: *Giuseppe Ruggiero*

OBIETTIVO: *Presentare le manifestazioni cliniche e i procedimenti diagnostici e terapeutici relativi alle principali patologie dermatologiche che afferiscono in ambulatorio pediatrico*

OBIETTIVI DIDATTICI: *I partecipanti alla fine della sessione dovranno essere in grado di sospettare, diagnosticare e monitorare:*

- Uso dei cortisonici topici in età pediatrica
Giuseppe Ruggiero
- Psoriasi in età pediatrica: conoscerla per diagnosticarla
Teresa Oranges
- Le patologie dell'area genitale
Giuseppe Ruggiero
- Rare ma non troppo: le malattie dermatologiche che il pediatra non deve ignorare
Teresa Oranges

RAZIONALE: *il corso si propone di presentare casi clinici vissuti in Ambulatorio e attraverso questi di approfondire le conoscenze e le metodologie diagnostiche relative a patologie dermatologiche tipiche dell'età pediatrica. Particolare interesse inoltre sarà dato all'indirizzo terapeutico delle varie patologie discusse con particolare riguardo all'uso dei cortisonici in età pediatrica. Il corso è indirizzato a pediatri e dermatologi.*

- 16.00 - 17.30

ALLERGIA AI FARMACI

Relatori: *Roberto Bernardini, Iride Dello Iacono, Lucia Diaferio*,
Conduttore: *Daniele Giovanni Ghiglioni*

- Allergia ai FANS
- Allergia agli antibiotici
- Ipersensibilità ai vaccini

Discussant: *Maria Concetta Zinna*
Discussione

SALA PLENARIA • 17.30 - 19.00

INAUGURAZIONE, PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO
E SALUTO DEI RAPPRESENTANTI DELLE ISTITUZIONI

*Paolo Biasci, Giovanni Corsello,
Antonio Rotondo, Alberto Villani*

Premiazione Presidenti Emeriti SIPPS
Giuseppe Chiumello, Marcello Giovannini, Gian Paolo Salvioli

Relazione del Presidente SIPPS

LA NOSTRA CARE

Giuseppe Di Mauro

- 19.00 - 21.00

LETTURE MAGISTRALI

Introducono: *Paolo Biasci, Giovanni Corsello,
Antonio Rotondo, Alberto Villani*

I PRIMI MILLE GIORNI

L'alba del neurosviluppo
Ernesto Burgio

L'alba dell'intelligenza
Daniela Lucangeli

21.00 Cena sociale

VENERDÌ 8 GIUGNO 2018

SALA PLENARIA • 08.00 - 09.00

•COMUNICAZIONI ORALI•

Presidente: *Salvatore Grosso*
Moderatori: *Giovanni Puzzo, Massimo Tirantello*

- 09.00 - 11.30

I SESSIONE

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: *Antonella Di Stefano*
Moderatori: *Giuseppe Iacono, Immacolata Scotese*

Febbre e dolore nel bambino:
il ruolo della compliance per l'efficacia terapeutica
Michele Miraglia del Giudice

Reflusso gastroesofageo ed asma: nuove evidenze
Michele Miraglia del Giudice

Vitamine del gruppo B: cosa c'è di nuovo
Gianni Bona

Stato dell'arte sulla Ricerca in Low Dose Medicine e possibili applicazioni in Pediatria

Gianni Bona

Corretta idratazione in età evolutiva

Andrea Vania

Importanza della Vitamina D nella seconda e terza infanzia

Francesco Vierucci

Discussant: *Annamaria Santangelo*

Discussione

• 11.30 - 13.30

II SESSIONE

GUIDA PRATICA OCULISTICA IN ETÀ EVOLUTIVA

Presidente: *Vito Console*

Moderatori: *Giulio Barbero, Milena Lo Giudice*

Principali quadri clinici dell'età neonatale

Elena Piozzi

Le red flags per il pediatra

Paolo Nucci

Cosa deve saper fare il Pediatra di famiglia ai bilanci di salute

Valter Spanevello, Fiorenza Ducceschi

L'occhio nelle malattie sistemiche *Antonino Gulino*

Discussant: *Michele Fiore*

Discussione

• 13.30 Pausa Pranzo

• 14.30 - 16.00

III SESSIONE

IL RUOLO DELLA VITAMINA D E DEI PROBIOTICI NELLA IMMUNO-MODULAZIONE DELLA RISPOSTA ALLERGICA

Presidente: *Francesco Tancredi*

Moderatore: *Salvatore Barberi, Alessandro Manzoni*

Vitamina D: L'azione

Diego Peroni

I meccanismi patogenetici del *Lactobacillus*

reuteri DSM 17938

Oliviero Rossi

Applicabilità su basi scientifiche

Michele Miraglia del Giudice

Discussant: *Salvatrice Petrino*

Discussione

SALA PLENARIA • 16.00 - 17.00

IV SESSIONE

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: *Antonino Leocata*

Moderatori: *Giuseppe Mazzola, Angelo Milazzo*

AccoglieRete: minori oltre il colore

Carla Trommino

Il garante dell'infanzia: quando è un pediatra

Leo Venturelli

Emoglobinopatie...da sbarco

Paola Giordano

Discussant: *Filomena Palma*

Discussione

• 17:00 Assemblea dei Soci SIPPS

SABATO 9 GIUGNO 2018

SALA PLENARIA • 08.00 - 09.00

• COMUNICAZIONI ORALI •

Presidente: *Emanuele Miraglia del Giudice*

Moderatori: *Lucia Diaferio, Giovanna Tezza*

• 09.00 - 11.00

V SESSIONE

CONSENSUS

ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE: TRADIZIONI, EVIDENZE E QUESITI DA RISOLVERE

Presidente: *Luca Bernardo*

Moderatori: *Margherita Caroli, Valter Spanevello*

Metodologia della Consensus

Marcello Bergamini

Interazione fra alimentazione complementare

ed allattamento materno o con formula

Andrea Vania

Relazioni affettive e strumenti di educazione parentali

nell'attuazione dell'Alimentazione Complementare

Leo Venturelli

Alimenti industriali e casalinghi

Domenico Careddu

Dall'Allattamento a Richiesta all'Alimentazione

Complementare a Richiesta

Mattia Doria

Discussant: *Giovanni Simeone*

Discussione

- 11.00 – 11.30 LETTURA

Introduce: *Salvatore Grosso*

I disturbi dell'apprendimento dalla farmacologia alla clinica
Andrea Novelli, Monica Pierattelli

- 11.30 - 13.30

VI SESSIONE

GUIDA PRATICA GINECOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA

Presidente: *Giuseppe Saggese*

Moderatori: *Michele Fiore, Maurizio Vanelli*

Le problematiche ginecologiche nella pratica ambulatoriale del pediatra di famiglia *Filomena Palma*

Iperandrogenismi *Metella Dei*

Alterazioni del ciclo mestruale *Gabriele Tridenti*

Contraccezione e Gravidanza in adolescenza

Francesco Privitera

Discussant: *Ferdinando Gulino*

Discussione

- 13.30 Pausa Pranzo

- 14.30 - 17.00

VII SESSIONE

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: *Lorenzo Pavone*

Moderatori: *Alberto Martelli, Carmelo Salpietro*

Nuove linee Guida per l'alimentazione della popolazione pediatrica italiana INRAN *Andrea Ghiselli*

La comunicazione dei rischi e i rischi della comunicazione

Francesco Pilli

App ed altri devices per genitori 4.0: il ruolo del pediatra

Giovanna Tezza, Leo Venturelli

Non c'è trucco non c'è inganno...

approccio critico alle evidenze scientifiche

Maria Carmen Verga

Conoscere per crescere in sicurezza e salute *Francesco Pastore*

Discussant: *Angelo Tummarello*

Discussione

- 16.30 - 17.00 LETTURA

Quando il reflusso gastro-esofageo necessita di una formula speciale *Vito Leonardo Miniello*

- 17.00 - 19.00

VIII SESSIONE PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: *Martino Ruggieri*

Moderatori: *Carlo Gilistro, Maria Carmen Verga*

Le novità nella Distrofia Muscolare di Duchenne

Giuseppe Vita

OM-85 e prevenzione delle Infezioni Respiratorie Ricorrenti

Michele Fiore

Enuresi: non perdiamo tempo! Le conseguenze del trattamento

Laura Chiozza

La dieta mediterranea come fattore di prevenzione in gravidanza ed in età evolutiva

Margherita Caroli, Andrea Vania

Update su Helicobacter Pylori *Ruggiero Francavilla*

Storia della care al bambino del bacino del mediterraneo

Italo Farnetani

Discussant: *Massimo Tirantello*

Discussione

DOMENICA 10 GIUGNO 2018

SALA PLENARIA • 08.00 - 09.00

- COMUNICAZIONI ORALI •

Presidente: *Carmelo Mami*

Moderatori: *Giuseppe Arcidiacono, Maria Concetta Zinna*

- 09.00 - 11.30

IX SESSIONE

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: *Ignazio Barberi*

Moderatori: *Tito Barbagiovanni, Giovanni Giaccone*

UPDATE SUI VACCINI

Nuovo calendario *Gianni Bona*

Influenza: stagione 2018-19 *Alberto Martelli*

Meningococco B *Elena Chiappini*

Pertosse *Elena Chiappini*

Discussant: *Fabrizio Comisi*

Discussione

- 11.30 - 13.30

X SESSIONE CONSENSUS

CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

Presidente: *Marzia Duse*

Moderatori: *Gaetano Bottaro, Mario La Rosa*

Gli steroidi inalatori sono tutti uguali? *Annalisa Capuano*

Corticosteroidi inalatori: ieri, oggi e domani.

"Infernal Poker": paziente, nebulizzatore, patologia, farmaco

Ahmad Kantar

APPROPRIATA SOMMINISTRAZIONE DEI CSI

Rinite *Salvatore Barberi*

Asma *Carlo Capristo*

Effetti collaterali *Alberto Martelli*

Discussant: *Loredana Caltabiano*

Discussione

- 13.30 - 14.30

Verifica dell'apprendimento mediante compilazione del Questionario E.C.M. e chiusura dei lavori

DIBASE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione; DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale; DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale; DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile; DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione 10 ml contengono: colecalciferolo (vitamina D₃) 2,5 mg pari a 100.000 U.I. 1 goccia contiene: 250 U.I. di vitamina D₃.

DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 0,625 mg pari a 25.000 U.I.

DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 1,25 mg pari a 50.000 U.I.

DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile Una fiala contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 2,5 mg pari a 100.000 U.I.

DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile Una fiala contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 7,5 mg pari a 300.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

soluzione iniettabile; soluzione orale; gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

DIBASE può essere somministrato a cadenza giornaliera, settimanale, mensile o annuale (vedere paragrafo 5.2). In caso di terapia per via orale, si raccomanda di somministrare DIBASE durante i pasti (vedere paragrafo 5.2). La terapia per via intramuscolare è indicata solo in caso di sindromi da malassorbimento.

Prevenzione della carenza di vitamina D: la somministrazione preventiva di DIBASE è consigliata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. È generalmente riconosciuto che la prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata: in maniera sistematica nel neonato (in particolare nel prematuro), nel lattante, nella donna in gravidanza (ultimo trimestre) e nella donna che allatta alla fine dell'inverno e in primavera, nel soggetto anziano, eventualmente nel bambino e nell'adolescente se l'esposizione solare è insufficiente; nelle seguenti condizioni:

- scarsa esposizione solare o intensa pigmentazione cutanea, regime alimentare squilibrato (povero di calcio, vegetariano, ecc.), patologie dermatologiche estese o malattie granulomatoze (tubercolosi, lebbra, ecc.);
- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine;
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Trattamento della carenza di vitamina D: la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo alla prevenzione (vedi sopra "Prevenzione della carenza di vitamina D"). Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 600.000 U.I. all'anno, salvo diverso parere del medico. A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione Le posologie giornaliere sotto indicate possono essere assunte anche una volta alla settimana moltiplicando per sette la dose giornaliera indicata. **Neonati, Bambini e Adolescenti (<18 anni)** *Prevenzione:* 2-4 gocce al giorno (pari a 500-1.000 U.I. di vitamina D₃). *Trattamento:* 8-16 gocce al giorno (pari a 2.000-4.000 U.I. di vitamina D₃) per 4-5 mesi. **Donne in gravidanza** 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D₃) nell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** *Prevenzione:* 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D₃). In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio fino a 8 gocce al giorno (pari a 2.000 U.I. di vitamina D₃). *Trattamento:* 20-40 gocce al giorno (pari a 5.000-10.000 U.I. di vitamina D₃) per 1-2 mesi. *Istruzioni per l'uso* La confezione contiene 1 flacone ed un contagocce. Il flacone è dotato di una capsula a prova di bambino. Il contagocce è dotato di una custodia. Per l'impiego seguire le istruzioni sotto riportate:

- aprire il flacone rimuovendo la capsula nel modo seguente: premere e contemporaneamente svitare (vedi Figura 1);
- svitare la custodia in plastica che avvolge la punta del contagocce (vedi Figura 2);
- inserire il contagocce nel flacone per prelevare il contenuto. Dosare le gocce in un cucchiaino e somministrare (vedasi "Posologia e modo di somministrazione");
- chiudere il flacone (vedi Figura 3). Riavvitare la custodia sulla punta del contagocce;
- riporre il flacone ed il contagocce nella confezione.



Figura 1

Per aprire il flacone, premere e contemporaneamente svitare la capsula.

Figura 2

Prima di utilizzare il contagocce, svitare la custodia che avvolge la punta.

Figura 3

Per chiudere il flacone, avvitare la capsula (non è necessario premere).

DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale Neonati, Bambini e Adolescenti (<18 anni) *Prevenzione:* 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 1-2 mesi. *Trattamento:* 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D₃) una volta a settimana per 16-24 settimane. **Donne in gravidanza** 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese nell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** *Prevenzione:* 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 2 contenitori monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese. *Trattamento:* 2 contenitori monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta alla settimana per 8-12 settimane.

DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale Neonati, Bambini e Adolescenti (<18 anni) *Prevenzione:* 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 2-4 mesi. *Trattamento:* 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta a settimana per 8-12 settimane. **Donne in gravidanza** 2 contenitori monodose (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) all'inizio dell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** *Prevenzione:* 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 2 mesi. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese. *Trattamento:* 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta alla settimana per 8-12 settimane.

DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile Neonati fino a 24 mesi *Prevenzione:* Si consiglia di somministrare le dosi con DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione oppure con DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale o con DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale. *Trattamento:* 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese per 4-6 mesi. **Bambini e Adolescenti (2-18 anni)** *Prevenzione:* 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 4-8 mesi. *Trattamento:* 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese per 4-6 mesi. **Donne in gravidanza** 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) all'inizio dell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** *Prevenzione:* 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 4 mesi. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 2 mesi. *Trattamento:* 2 fiale (pari a 200.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese per 3 mesi. *Istruzioni per l'uso* Le dosi possono essere somministrate per via orale o intramuscolare. Le fiale sono dotate di anello di prerottura e devono essere aperte nel modo seguente: tenere con una mano la parte inferiore della fiala; porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra dell'anello bianco ed esercitare una pressione.

DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile Neonati fino a 24 mesi Si consiglia di somministrare le dosi con DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione oppure con DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale o con DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale. **Bambini e Adolescenti (2-18 anni)** *Prevenzione:* 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D₃) una volta all'anno. *Trattamento:* 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D₃) da ripetere dopo 3 mesi. **Adulti e Anziani** *Prevenzione:* 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D₃) una volta all'anno. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 6 mesi. *Trattamento:* 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D₃) da ripetere dopo 6 settimane. *Istruzioni per l'uso* Le dosi possono essere somministrate per via orale o intramuscolare. Le fiale sono dotate di anello di prerottura e devono essere aperte nel modo seguente: tenere con una mano la parte inferiore della fiala; porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra dell'anello bianco ed esercitare una pressione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al colecalciferolo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Ipercalcemia, ipercalcemia. Calcolosi renale (nefrolitiasi, nefrocalcinosi). Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l). Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria. In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento. Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D. Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere

paragrafo 4.5);

- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine. Pazienti affetti da insufficienza renale presentano un alterato metabolismo della vitamina D; perciò, se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di anticonvulsivanti o barbiturici può ridurre l'effetto della vitamina D₃ per inattivazione metabolica. In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio. L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D₃. In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio. Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesemia. Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente. La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.9). **Allattamento** Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

4.8 Effetti indesiderati

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, DIBASE è ben tollerata, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2). Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono i seguenti: **Disturbi del sistema immunitario:** reazioni di ipersensibilità. **Disturbi del metabolismo e della nutrizione:** debolezza, anoressia, sete. **Disturbi psichiatrici:** sonnolenza, stato confusionale. **Patologie del sistema nervoso:** cefalea. **Patologie gastrointestinali:** costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, gusto metallico, secchezza delle fauci. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** rash, prurito. **Patologie renali e urinarie:** nefrocalcinosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale. **Esami diagnostici:** ipercalcemia, ipercalcemia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette: La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) o se la calcemia supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalcemia e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione. Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia. Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvole e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni. **Trattamento in caso di sovradosaggio** Interrompere la somministrazione di DIBASE e procedere alla reidratazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo. Codice ATC: A11CC05. La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi. Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche α -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosfocalcico. Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo DIBASE può essere somministrato anche a cadenza settimanale, mensile o annuale. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo. La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria. A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale. Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione. A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena. Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagenica e carcinogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione: olio di oliva raffinato. **DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale:** olio di oliva raffinato. **DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale:** olio di oliva raffinato. **DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile:** olio di oliva raffinato per uso iniettabile. **DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile:** olio di oliva raffinato per uso iniettabile.

6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione: 3 anni a confezione integra. Dopo prima apertura del flacone: 5 mesi. **DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale:** 2 anni. **DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale:** 2 anni. **DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile:** 3 anni. **DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile:** 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30° C, nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione Flacone in vetro ambrato contenente 10 ml, chiuso con una capsula a prova di bambino in polipropilene. La confezione contiene 1 flacone ed 1 contagocce. **DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale** Contenitore in vetro ambrato contenente 2,5 ml, chiuso con una capsula in polipropilene. Confezioni da 1, da 2 o da 4 contenitori monodose. **DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale** Contenitore in vetro ambrato contenente 2,5 ml, chiuso con una capsula in polipropilene. Confezioni da 1, da 2 o da 4 contenitori monodose. **DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile** Fiala in vetro ambrato. Confezioni da 1 fiala, 3 fiale o 6 fiale. **DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile** Fiala in vetro ambrato. Confezioni da 1 fiala o 2 fiale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOMON PHARMA S.p.A. via Meucci 36 Ospedaletto - PISA

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione - flacone 10 ml 036635011 **DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale** - 1 contenitore monodose 2,5 ml 036635047 **DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale** - 2 contenitori monodose 2,5 ml 036635098 **DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale** - 4 contenitori monodose 2,5 ml 036635050 **DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale** - 1 contenitore monodose 2,5 ml 036635062 **DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale** - 2 contenitori monodose 2,5 ml 036635086 **DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale** - 4 contenitori monodose 2,5 ml 036635074 **DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile** - 1 fiala 1 ml 036635100 **DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile** - 3 fiale 1 ml 036635112 **DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile** - 6 fiale 1 ml 036635023 **DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile** - 1 fiala 1 ml 036635124 **DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile** - 2 fiale 1 ml 036635035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Ottobre 2005.

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2017

25.000 U.I./2,5 ml 1 flaconcino monodose 5,42 €; 25.000 U.I./2,5 ml 2 flaconcini monodose 8,10 €; 50.000 U.I./2,5 ml 1 flaconcino monodose 8,50 €; 50.000 U.I./2,5 ml 2 flaconcini monodose 15,34 €; 10.000 U.I./ml gocce orali 5,42 €; 100.000 U.I. 6 fiale 4,00 €; 300.000 U.I. 2 fiale 3,50 € - Classe A - RR
25.000 U.I./2,5 ml 4 flaconcini monodose 16,00 € - Classe C - RR

Atti XXX Congresso Nazionale SIPPS

RELAZIONI

Uso dei cortisonici topici in età pediatrica

Ruggiero G.

Responsabile Nazionale Area Dermatologia F.I.M.P., Vicepresidente Nazionale S.I.Der.P

Non sempre la terapia cortisonica viene utilizzata dal pediatra di famiglia; e questo per molte ragioni.

Invece La terapia cortisonica topica può e deve essere usata per molte malattie dermatologiche, soprattutto nell'ambulatorio del pediatra di famiglia.

Nonostante si sappia tutto di questo farmaco, il 73% dei genitori dei pazienti sono preoccupati dell'uso dei cortisonici, e le paure più frequenti sono la atrofia cutanea (34.5%) e il ritardo della crescita e sviluppo (9.5%). Ma anche i pediatri non si sottraggono a questa "paura": in un articolo (Ruggiero G, et al. Atopic dermatitis (AD) management in an Italian pediatric clinic. G Ital Dermatol Venereol. 2012 Feb;147(1):71-81) in cui si analizzava il trattamento della Dermatite Atopica nell'ambulatorio del pediatra, e tra le altre terapie veniva analizzata anche la terapia cortisonica topica per questa

patologia, si evidenziava che solo il 36,5% dei Pediatri di Famiglia dava indicazione all'uso dei cortisonici topici "per il tempo necessario alla risoluzione dei sintomi" come indicato da tutte le linee guida e position paper sull'argomento. Infatti i cortisonici topici (CT) sono il primo farmaco da impiegarsi nella terapia delle fasi acute della dermatite atopica, e associati ad un libero uso di emollienti, permette di mantenere un scorad della Dermatite Atopica tra 15 e 20. (Ring J et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Aug European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA-

2LEN;) Inoltre, sempre per la Dermatite atopica è il prurito la chiave sintomatica per valutare la risposta al trattamento e la riduzione del trattamento cortisonico non dovrebbe essere iniziata prima che il prurito sia scomparso.

Il cortisonico va usato anche per molte altre patologie, come per esempio: Eczema disidrosico, DIC/DAC, Psoriasi, Lichen scleroatrofico/Balanite Xerotica Obliterante, Vitiligine. Non va sicuramente usato per trattare la xerosi cutanea e va utilizzato con prudenza al viso e nell'area del pannolino, perché non tutta la superficie corporea ha lo stesso grado di assorbimento. Per tali motivi è utile:

1. Scegliere la potenza in base alla sede:
 - a) Potenti in regione palmoplantare
 - b) media potenza su tronco e arti
 - c) Bassa potenza sul viso.
2. Preferire applicazione una volta/die
3. Passare poi alla Week-end o Pulse therapy

Psoriasi in età pediatrica: conoscerla per diagnosticarla

Oranges, T.

Dipartimento di Dermatologia, Università di Pisa, Pisa - Dipartimento di Scienze della Salute – Dermatologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica che colpisce l'1-3% della popolazione generale ed in 1/3 circa dei casi ha esordio in età pediatrica (prevalentemente nelle femmine, tra i 7 e gli 11 anni)^{1,2}. La prevalenza in Europa è tra lo 0,5% ed il 2%, mentre in USA, Asia e Africa varia dallo 0,02% allo 0,1%³.

L'incidenza della patologia è in aumento sia nella popolazione adulta, che nella popolazione pediatrica e la familiarità è un fattore di rischio importante soprattutto in età pediatrica^{2,4}. Il sesso più colpito risulta essere il sesso femminile nei bambini, diversamente da quanto rilevato nella popolazione adulta³.

La psoriasi interessa la cute, le unghie e le articolazioni, ma può essere associata a comorbidità, come patologie autoimmuni, cardiovascolari, metaboliche e neuropsichiche⁵. In particolare, alcuni studi riportano che nei bambini è aumentato il rischio di sviluppare ipertensione, obesità, dislipidemia, sindrome metabolica, depressione, diabete, sindrome dell'ovaio policistico, disturbi d'ansia, artrite e morbo di Crohn⁴.

La psoriasi in età pediatrica si presenta più spesso nelle forme a placche e guttata. Meno frequentemente può presentarsi nelle varianti di psoriasi artropatica, eritrodermica o pustolosa^{2,6}.

La forma di psoriasi a placche è la più frequente manifestazione sia nei bambini che negli adulti, ma i bambini presentano un quadro clinico più sfumato, con chiazze meno squamose, di piccole dimensioni e di ridotto spessore.

La forma guttata (circa il 40% dei casi) è spesso auto-risolutiva in pochi mesi, ma può talvolta evolvere in psoriasi in placche².

L'interessamento delle unghie, dell'area del pannolino e dell'area dello scalpo deve essere sempre valutato nel bambino ed è importante considerare che nel 5-10% dei casi è possibile avere un coinvolgimento della lingua.

La forma ungueale (20-40%) si associa, sia

nel bambino che nell'adulto, ad un più elevato rischio di sviluppare artrite psoriasica².

La sede dello scalpo è molto spesso presente nei pazienti di sesso femminile ed è per molti bambini la prima sede di manifestazione della patologia. In particolare, è opportuno esaminare la sede dell'attaccatura dei capelli e la regione occipitale ed è possibile evidenziare la presenza di placche o di squame argentee spesse adese al capello nel quadro di pseudotinea amiantacea.

La psoriasi dell'area del pannolino è la forma più frequente nel bambino di età inferiore a 2 anni e si manifesta, in quanto forma di psoriasi inversa, con chiazze eritematose a limiti netti senza la componente squamosa che caratterizza la psoriasi a placche³.

Altre sedi che assumono particolare rilevanza nei bambini sono: la regione retro-auricolare, ombelicale e la regione del volto. Quest'ultima sede è tipica dell'età pediatrica e spesso tra le varie aree del volto viene interessata la regione palpebrale e peri-palpebrale.

La psoriasi palmo-plantare si presenta nel 10-20% dei casi pediatrici ed è più frequentemente presente in placche piuttosto che nella variante pustolosa³.

Nei bambini spesso infezioni intercorrenti sono fattori scatenanti, primo tra tutti lo streptococco beta-emolitico di gruppo A per la forma guttata. Se non vi è evidenza di infezioni precedenti/intercorrenti a livello delle alte vie respiratorie, è consigliabile effettuare un attento esame obiettivo analizzando altre possibili sedi di infezione, come la regione peri-ale e la regione genitale.

Raramente i farmaci possono essere fattori scatenanti, mentre un altro fattore scatenante frequente nei bambini è il traumatismo, che provoca lo sviluppo di lesioni psoriasiche in sede di trauma (denominato "fenomeno di Koebner")². Quest'ultimo aspetto è particolarmente rilevante nei bambini, in quanto la mag-

gior parte dei pazienti pediatrici lamenta prurito e pertanto è soggetto a possibile fenomeno di Koebner scatenato dal grattamento.

Le diagnosi differenziali possono essere molteplici e differenti in base al tipo di psoriasi. Per la psoriasi a placche possiamo considerare principalmente le seguenti diagnosi differenziali: eczema, tinea corporis, lichen planus e pitiriasi rubra pilare. La psoriasi guttata entra in diagnosi differenziale con la pitiriasi lichenoidale, la pitiriasi rosea e le eruzioni cutanee post-infettive o correlate all'assunzione di farmaci. La psoriasi dell'area del pannolino può simulare la dermatite irritativa, la candidosi, l'acrodermatite enteropatica da deficit di zinco, la dermatite seborroica e l'istiocitosi a cellule di Langerhans. In regione palmo-plantare la psoriasi deve essere differenziata dalle cheratodermie palmo-plantari, dalla tinea manuum/pedis e dall'eczema. In caso di psoriasi a livello delle pieghe, tinea corporis ed eritrasma risultano le principali diagnosi differenziali. Per quanto riguarda la sede dello scalpo, la tinea capitis e la dermatite seborroica possono presentarsi con caratteristiche simili alla psoriasi ed in caso di psoriasi delle unghie, onicomicosi e patologie infiammatorie ungueali possono mimare per alcuni aspetti la psoriasi³.

Le terapie in età pediatrica si suddividono in topiche e sistemiche. La fototerapia può essere valutata come opzione terapeutica negli adolescenti.

Le terapie topiche sono la prima linea terapeutica e principalmente includono corticosteroidi, emollienti, inibitori della calcineurina, analoghi della vitamina D e cheratolitici. Nella maggior parte dei casi pediatrici la terapia topica è sufficiente a controllare la patologia, con effetti collaterali locali minimi ed un ottimo profilo di sicurezza².

Gli steroidi topici vengono frequentemente utilizzati come primo approccio, considerate le proprietà anti-infiammatorie, la rapidità d'azione e l'effetto positi-

vo sul controllo del prurito. Gli steroidi a potenza molto alta vengono utilizzati per sedi speciali, come la psoriasi palmo-plantare, mentre per le altre sedi sono più indicati steroidi a media e moderata potenza. La terapia deve essere impostata a lungo termine, pertanto è necessario programmare un corretto schema terapeutico, in modo da evitare la comparsa di complicanze locali come l'atrofia cutanea^{2,3}. Gli inibitori della calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) si utilizzano più spesso in aree selezionate, come il volto (in particolare la regione peri-oculare), i genitali e le pieghe. Presentano un ottimo profilo

di sicurezza, ma possono provocare una sensazione di bruciore nella sede di applicazione, pertanto, lo schema di applicazione deve essere adattato in base alla tollerabilità^{2,3}.

L'utilizzo dell'acido salicilico come cheratolitico non deve essere utilizzato in età pre-scolare, per il rischio di assorbimento⁷. E' possibile in età pediatrica, inoltre, utilizzare il ditranolo, che però può risultare irritante⁸. Gli analoghi della vitamina D sono ben tollerati ed efficaci nei casi di psoriasi media-moderata. In caso di sovradosaggio si può sviluppare ipercalcemia, pertanto, si consiglia di non superare la dose massima

di 50 gr. a settimana nei bambini > 6 anni e di 75 gr. a settimana nei bambini > 12 anni³. Come farmaci sistemici è possibile utilizzare la ciclosporina, il metotrexato e l'acitretina. In alcune nazioni è inoltre possibile l'utilizzo degli esteri dell'acido fumarico³.

Infine, terapie biologiche con farmaci anti-TNF (adalimumab nei bambini >4 anni; etanercept nei bambini >6 anni) o anti-IL12/23 (ustekinumab nei bambini >12 anni) possono essere considerate in casi selezionati di psoriasi moderata-severa, in pazienti che hanno effettuato in precedenza altre terapie.

Bibliografia

1. Kravvas G, Gholam K. Use of topical therapies for pediatric psoriasis: A systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2018. [Epub ahead of print].
2. Tangtato JAA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(4):434-442.
3. Mahé E. Childhood psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2016;26(6):537-548.
4. Tollefson MM, Van Houten HK, Asante D, et al. Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):286-292.
5. Kaine J, Song X, Kim G, et al. Higher Incidence Rates of Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with the General Population Using U.S. Administrative Claims Data. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;25:1-11. [Epub ahead of print].
6. Popadic S, Nikolic M. Pustular psoriasis in childhood and adolescence: a 20-year single-center experience. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(5):575-9.
7. Sticherling M, Augustin M, Boehncke WH, et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence - a German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:815-23.
8. De Jager ME, De Jong EM, van de Kerkhof PC, et al. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):1013-30.

Le patologie dell'area genitale

Ruggiero G.

Responsabile Nazionale Area Dermatologia F.I.M.P., Vicepresidente Nazionale S.I.Der.P

Si calcola che approssimativamente il 30% di tutti i pazienti che si presentano a una visita pediatrica, che siano malati o meno, abbiano un problema dermatologico.

La cosa migliore, è possedere una nostra conoscenza pratica della dermatologia pediatrica.

Più cose vediamo più aumenta la nostra competenza, e il solo fatto di vedere è un modo piacevole di acquisire una utile conoscenza pratica in questo campo.

Le patologie dell'area genitale sono fonte di preoccupazione costante per i genitori, problemi di pratica quotidiana per il pediatra, problemi delicati anche per il dermatologo. Alcune patologie sono legate direttamente alle condizioni ambientali della pelle nell'area addominale-perineale-glutea (incontinenza e pannolini), e determinano la "Dermatite da Pannolino" (DdP). Altre sono affezioni che interessano preferibilmente, o eventualmente, questa regione corporea. Altre patologie possono essere presenti anche in questa zona del corpo, ma "normalmente" interessano altri distretti corporei.

Le manifestazioni cutanee che possono interessare questa sede possono:

- Mantenere le caratteristiche tipiche della malattia di base (ad esempio scabbia, impetigine)
- Aumentare il rischio di complicanze dovute alla presenza del pannolino (ad

esempio emangiomi > ulcerazioni)

- Presentarsi con lesioni atipiche per morfologia (ad esempio psoriasi > perdono la componente desquamativa)
- Assumere significato diagnostico, precedendo le manifestazioni tipiche della patologia di base (ad esempio acrodermatite enteropatica,)

Le dermatiti che possono interessare l'area genitale sono molteplici; nella tabella 1 un possibile elenco:

- Dermatite atopica
- Scabbia
- Piodermite
- Acrodermatite enteropatica
- Psoriasi
- Dermatite seborroica
- Napkin psoriasis
- Sudamina
- Istiocitosi x
- Dermatite streptococcica perianale
- Verruche anogenitali
- Mollusco contagioso
- Apec
- Pitiriasi rosea di Gibert
- Herpes zoster
- Dermatite pigmentaria e ipercheratolica
- Lucky-Luke dermatitis
- Acrodermatite di Gianotti-Crosti
- Lichen sclero atrofico

Tab. 1.

Nel corso saranno proposti, attraverso casi clinici interattivi, quesiti diagnostici e soluzioni terapeutiche, alla luce della più ampia discussione e risoluzione clinica, tenendo presente le più recenti pubblicazioni scientifiche sulle patologie oggetto di trattazione.

Rare ma non troppo: le malattie dermatologiche che il pediatra non deve ignorare

Oranges, T.

Dipartimento di Dermatologia, Università di Pisa, Pisa; Dipartimento di Scienze della Salute – Dermatologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

Le patologie rare vengono spesso diagnosticate tardivamente, considerata la bassa prevalenza della patologia, cui consegue una ridotta diffusione della conoscenza della stessa e, quindi, della capacità di gestione del paziente.

In particolare, nel settore delle patologie rare con interessamento dermatologico è importante che la conoscenza di queste venga divulgata all'interno dei vari settori medici specialistici, essendo l'esame obiettivo della cute spesso determinante per un corretto inquadramento del paziente.

Molte delle patologie rare della cute rientrano nel gruppo delle genodermatosi, ma vi sono anche patologie di natura infiammatoria e quadri sindromici che non rientrano in questo gruppo, in quanto non associati ad un'alterazione costituzionale del patrimonio genetico dell'individuo affetto.

Per quanto concerne le genodermatosi, alcune delle patologie rilevanti sono: le ittiosi, la neurofibromatosi 1, la sclerosi tuberosa, le epidermolisi bollose ereditarie, la sindrome di Goltz e l'incontinentia pigmenti. Inoltre, tra le sindromi associate ad anomalie vascolari, è opportuno evidenziare la sindrome di Sturge-Weber.

Le ittiosi possono essere suddivise in due gruppi principali: sindromiche e non sindromiche.

Le ittiosi non sindromiche includono le ittiosi comuni, le ittiosi congenite autosomiche recessive (ARCI) e le ittiosi cheratinopatiche (KPI). La più comune è l'ittiosi volgare, che rientra nel gruppo delle ittiosi comuni ed è dovuta a mutazioni del gene della filaggrina, spesso associata alla presenza di dermatite atopica¹.

La neurofibromatosi 1 (NF1) è la più frequente malattia neurocutanea ed è una patologia a trasmissione autosomica do-

minante. I criteri diagnostici includono: la presenza di almeno 6 macchie caffelatte (>5mm di diametro in età pre-puberale; >15mm di diametro in età post-puberale), la presenza di lentiginosi ascellare e/o inguinale, il glioma ottico, la presenza di almeno 2 noduli di Lisch (amartomi iridei), 1 neurofibroma plessiforme o almeno 2 neurofibromi di qualsiasi natura, lesioni ossee peculiari (es. displasia dello sfenoide o pseudoartrosi della tibia), familiarità per NF1 (parenti di primo grado). Se sono presenti almeno 2 tra questi criteri la diagnosi clinica può essere formulata².

La sclerosi tuberosa è una genodermatosi caratterizzata dall'impegno prevalente della cute e del sistema nervoso centrale, ma con possibile interessamento di altri organi, come il rene, il cuore e l'occhio.

Tra i molteplici criteri diagnostici quelli di interesse prevalente in dermatologia sono: la presenza di più di 3 chiazze ipocromiche (di diametro superiore a 5mm), la presenza di più di 3 angiofibromi, la placca fibrosa cefalica, la placca zigirinata ed i fibromi ungueali³.

Le epidermolisi bollose ereditarie (EB) costituiscono un gruppo molto vasto di patologie, la cui gravità può variare da quadri lievi a quadri letali.

Principalmente si possono considerare suddivise in 4 gruppi: EB semplici, EB giunzionali, EB distrofiche e la sindrome di Kindler⁴.

La distribuzione delle lesioni nelle genodermatosi è spesso un elemento chiave per formulare una corretta ipotesi diagnostica e, a tal proposito, le linee cutanee di Blaschko possono essere di notevole supporto. In situazioni come per esempio la sindrome di Goltz (anche detta ipoplasia focale dermica) e l'incontinentia pigmenti, patologie X-linked con mutazioni rispettivamente del gene PORCN e del

gene NEMO/IKK-gamma, la distribuzione blaschkoide delle lesioni può aiutare nella formulazione della corretta diagnosi.

Prendendo in considerazione il gruppo delle anomalie vascolari, la sindrome di Sturge-Weber deve essere sospettata in caso di malformazioni capillari color vino porto (dette "port wine-stain"), localizzate a livello della fronte⁵.

Altre patologie rare rilevanti, incluse in questo gruppo, sono le sindromi che possono associarsi alla presenza di emangiomi infantili segmentali, essendo l'emangioma infantile il tumore benigno più frequente dell'infanzia. Quest'ultime sono: la sindrome PHACES (P: malformazione della fossa cranica posteriore; H: emangioma infantile; A: anomalie delle arterie, C: difetti cardiaci e dell'aorta; E: anomalie oculari; S: difetti sternali o del rafe sopraombelicale), la sindrome LUMBAR (L: emangioma infantile delle regioni inferiori del corpo; U: anomalie urogenitali, ulcerazione; M: mielopatia; B: anomalie dello scheletro; A: malformazioni anorettali, anomalie arteriose, R: anomalie renali), la sindrome SACRAL (S: disrafismo spinale; A: anomalie anogenitali; C: anomalie cutanee; R: anomalie renali o urologiche; AL: emangioma infantile della zona lombosacrale) e la sindrome PELVIS (P: emangioma infantile del perineo; E: malformazioni dei genitali esterni; L: lipomielomeningocele; V: anomalie vescico-renali; I: ano imperforato; S: lesioni cutanee).

Infine, la conoscenza di patologie infiammatorie come l'idrosadenite suppurativa, il pioderma gangrenoso e la sindrome di SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite) permette una diagnosi precoce e quindi un trattamento tempestivo nei pazienti affetti da queste patologie, spesso diagnosticate tardivamente.

Bibliografia

1. Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J Dermatol.* 2016;43(3):242-51.
2. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):98-104.
3. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243-54.
4. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):1103-26.
5. Waelchli R, Avlett SE, Robinson K, et al. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Br J Dermatol.* 2014; 171(4):861-7.

Allergia ai FANS

Dello Iacono I, Caropreso M, La Marca A, Parente C.

UOS Pediatria Ospedale Fatebenefratelli Benevento

I farmaci antiinfiammatori, analgesici ed antipiretici, sono un gruppo eterogeneo di composti, spesso chimicamente non correlati (sebbene molti di essi siano acidi organici), che tuttavia condividono alcune azioni terapeutiche ed effetti collaterali. Il prototipo è l'*aspirina*; pertanto, questi composti sono spesso considerati *aspirina-simili*. Vengono frequentemente chiamati **FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI** o **FANS**.

Cenni storici

Già nel '400 a.C. Ippocrate considerava le foglie di salice un rimedio per le partorienti alle quali consigliava, per vincere il dolore delle doglie, di bere un infuso di tali foglie o la linfa estratta dalla corteccia dell'albero. Nel 1828 Johann Andreas Buchner, professore di farmacologia, estrasse dalla corteccia del salice un composto che chiamò salicina; negli anni successivi si dimostrò che nell'organismo la salicina viene trasformata in acido salicilico. Nel 1893 Felix Hoffman, chimico della Bayer, esterificò il gruppo fenolico dell'acido salicilico creando l'acido acetil-salicilico che, testato in trials clinici, dimostrò di presentare la stessa efficacia dell'acido salicilico con meno effetti collaterali. A questo farmaco nel 1899 venne dato il nome di Aspirin ("a" = acetilazione, "spir" = fiore da cui si ricava l'acido salicilico *Ulmeria Spiroea*, "in" = suffisso usato per i farmaci di quell'epoca). Il meccanismo di azione dei FANS è stato scoperto solo nel 1971, quando Vane e collaboratori e Smith e Willis dimostrarono che basse concentrazioni di aspirina e indometacina inibivano la sintesi di prostaglandine.

Meccanismo di azione dei FANS

I FANS sono in grado di provocare uno shunt del metabolismo dell'acido arachidonico, inibendo l'attività enzimatica delle ciclossigenasi (COX) e provocando di conseguenza l'aumento della attività delle 5-lipossigenasi. Gli effetti finali sono la diminuita sintesi di prostaglandine (PG) e di

trombossani (importanti mediatoridell'infiammazione) e l'aumentata produzione di leucotrieni e di acido 5-idrossieicosatetraenoico (HETE). Le COX nell'organismo sono presenti in due differenti isoforme: una forma costitutiva (ciclossigenasi 1: COX-1), presente fisiologicamente nella mucosa gastrica, bronchiale, parenchima renale e sangue, e una forma inducibile (ciclossigenasi 2: COX-2), la cui produzione viene indotta nei macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali e monociti durante i processi flogistici (Fig. 1). L'acido acetilsalicilico (ASA) inibisce entrambe le COX mediante inattivazione irreversibile e la sua durata d'azione è correlata al turnover di tali enzimi, diverso nei vari tessuti (Fig. 2).

Gli altri FANS invece inibiscono le COX competitivamente: tale azione è reversibile e in questo caso la durata dell'effetto terapeutico è correlata alla farmacocinetica di ciascun farmaco.

I FANS possono essere classificati sia in base alla struttura chimica che in base alla selettività di azione (Tab. 1 e II).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce Reazioni Avverse ai Farmaci (RAF) tutte le conseguenze non terapeutiche di un farmaco, ad eccezione dei fallimenti terapeutici, degli avvelenamenti intenzionali o accidentali, degli errori di somministrazione e dell'abuso. Le RAF si distinguono in:

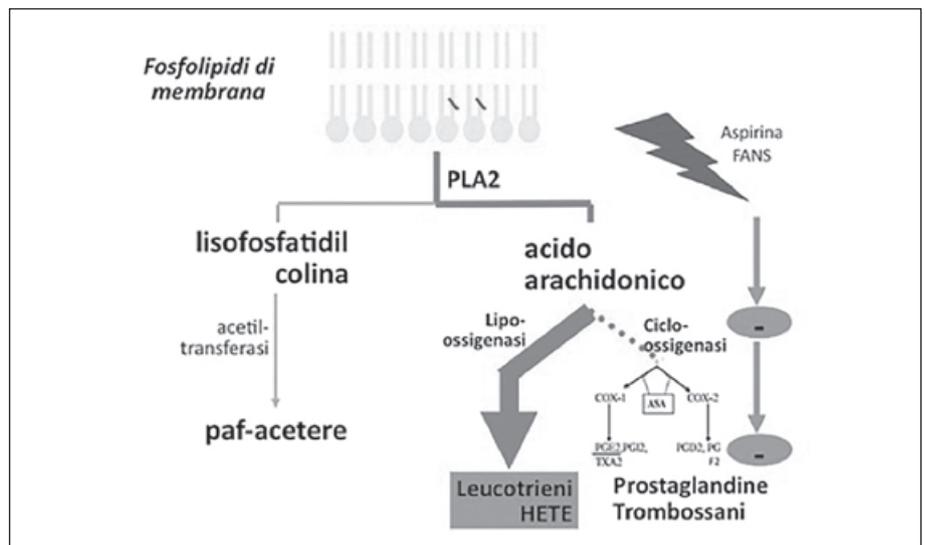


Fig. 1. - Meccanismo d'azione dell'aspirina e FANS (tratta da RIAP 04/2012; p.4-12)

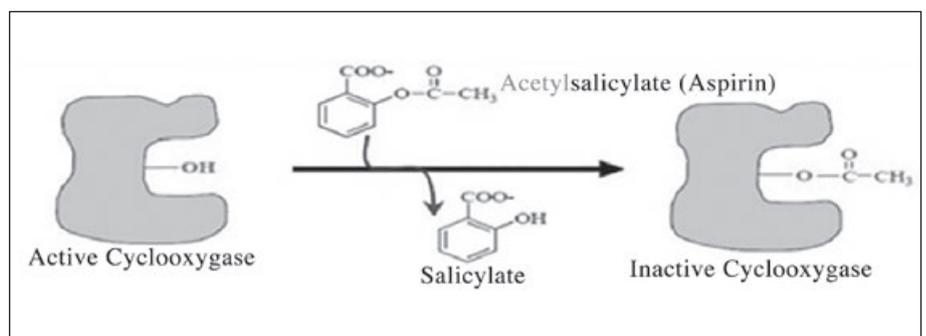


Fig. 2. - Meccanismo d'azione dell'acido acetilsalicilico

Chimica	
Salicilici	Ac. Acetilsalicilico, acetilsalato di lisina, diflusina, imidazolo 20H benzoato, benorilato
Pirazolonici	Fenilbutazoni, aminofenazone, ossifenilbutazone, pirasone, metamizolo, bumadizone, feprazone
Indolici	Indometacina, glucametacina, proglucometacina, sulindoc, tolmetin, oxametacina, protacina
Fenamati (derivati fenil antranilici)	Ac. Flufenamico, ac. Mefenamico, ac. Meclofenamico, ac. miflumico
Arilpropionici	Ibuprofene, ketoprofene, fenprofene, piroprofene, naprossene, suprofen, flurbiprofene, flumoxaprofene, piroprofene, piroprossene, ac. tiaprofenico, ibuproxan, piperazina propionato
Oxicam Para-aminofenolici Aril-acetici Piranocarbossilici Sulfanilamidi Coxib	Piroxicam, cinnoxiam, tenoxicam, meloxicam Paracetamolo Diclofenac, fentiazac Etodolac, ketorolac Nimesulide Etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib

Tab. 1. - Classificazione chimica dei FANS

Inibizione delle COX	
COX-1 + COX-2	Piroxicam, indometacina, sulindac, tolmetina, diclofenac, naprossene, ibuprofen, ketoprofen, flubiprofen, ketorolac, fenilbutasone
COX-1 + COX-2 (debole)	Paracetamolo
COX-2 selettivi	Rofecoxib, celecoxib, etoricoxib
COX-2 relativi	Nimesulide, meloxicam

Tab. 2. Classificazione dei FANS in base alla selettività di azione

PREVEDIBILI o di TIPO A (Augmented) --> dose-dipendenti, correlate all'azione farmacologica e che si verificano in soggetti normali. Appartengono a questo gruppo gli effetti collaterali,

NON PREVEDIBILI o di TIPO B (Bizarre)--> dose-indipendenti, non correlate all'azione farmacologica, ma in rapporto con la risposta individuale di soggetti predisposti. Appartengono a questo gruppo le Reazioni da Ipersensibilità Allergica e Non-Allergica.

Effetti collaterali dei FANS

Nonostante siano ben tollerati, i FANS possono provocare una serie di effetti collaterali, legati all'azione di inibizione delle COX. Queste sono reazioni prevedibili, dose-dipendenti e riconducibili all'azione farmacologica. Bisogna considerare che la COX-1 è un enzima costitutivo, sempre attivo nell'organismo, responsabile della sintesi delle prostaglandine ed in particolare

della conversione dell'acido arachidonico in prostaglandina H₂. La COX-2 è una delle forme isoenzimatiche della prostaglandina-endoperossidosintasi, conosciuta come prostaglandina-endoperossidosintasi 2. Al contrario della Cox-1 è un enzima inducibile, non costitutivo, presente solo nei tessuti colpiti da infiammazione. L'inibizione della COX-1 causa vasodilatazione, ridotta perfusione renale, ridotta aggregazione piastrinica, broncocostrizione ed attività lesiva sulla mucosa gastrica che rappresenta l'effetto collaterale più comune dei FANS. Si manifesta con nausea, dolore o bruciore epigastrico, ulcera peptica che possono essere mitigati dall'assunzione a stomaco pieno o in associazione con antiacidi o gastro-protettori. Altri effetti collaterali dei FANS possono essere nefriti interstiziali, epatiti, anemia. Inoltre, nei bambini, qualora vengano somministrati in concomitanza di infezioni delle prime vie aeree, possono determinare una rara forma di encefalopatia acuta associata

a degenerazione epatica (Sindrome di Reye) . I farmaci che inibiscono selettivamente le COX-2, riducendo la sintesi di prostaglandine e proteasi, posseggono potente azione antidolorifica ed antinfiammatoria ma il loro uso è gravato da un aumentato rischio di trombosi e di eventi cardiovascolari, benché posseggono un migliore profilo di tolleranza gastrica. Il Paracetamolo è un debole inibitore di COX 1-2 ma è in grado di inibire la COX-3, presente a livello del SNC, l'ultima delle forme di COX identificate che si considera una variante della COX -1. Queste isoforme sono codificate dallo stesso gene ma l'RNAm subisce uno splicing alternativo per dare origine, con il processo di traduzione, alla COX-3. Il Paracetamolo, pertanto, ha un debole effetto antinfiammatorio, non determina irritazione gastrica, non interferisce sulla funzione piastrinica, non è associato con la sindrome di Reye, ha una emivita di 2-3 ore ed ha una tossicità epatica.

Reazioni da ipersensibilità ai FANS

Le reazioni da ipersensibilità ai FANS si verificano dopo l'esposizione a dosi di farmaco normalmente tollerate da soggetti non ipersensibili e sono imprevedibili. L'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha suggerito di classificare tali reazioni in:

REAZIONI DA IPERSENSIBILITA' ALLERGICA. Si tratta di reazioni in cui è implicato un meccanismo immunologico e si distinguono in:

- IgE-MEDIATE (immediate)
- Non IgE-MEDIATE (ritardate)

REAZIONI DA IPERSENSIBILITA' NON ALLERGICA in cui non è possibile dimostrare anticorpi e/o linfociti T diretti contro il farmaco o i suoi metaboliti.

In base all'intervallo temporale tra assunzione del farmaco e insorgenza della sintomatologia, le reazioni di ipersensibilità a FANS possono essere distinte in immediate e ritardate. Le reazioni immediate si verificano da pochi minuti fino a 24 ore dopo l'ingestione del farmaco, quelle ritardate insorgono dopo 24 ore, spesso dopo giorni o settimane dall'assunzione. Sono descritte reazioni immediate "late" e reazioni ritardate "accelerated" (Fig.1)

Reazioni da ipersensibilità allergica

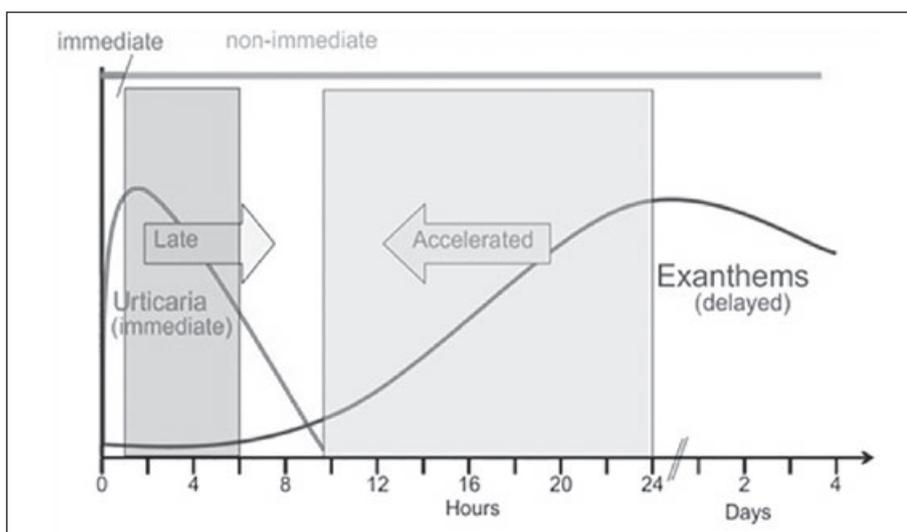


Fig.1.: Schema rappresentativo delle reazioni avverse ai FANS in relazione al tempo di comparsa dei sintomi dopo l'assunzione del farmaco.

-REAZIONI IgE-MEDIATE: Sono rari i casi in cui si riscontrano reazioni di ipersensibilità IgE-mediata nei riguardi di singoli FANS, anche se in tali occasioni le reazioni possono essere molto gravi. Le manifestazioni cliniche possono essere orticaria/angioedema, rino-congiuntivite, difficoltà respiratoria fino alla anafilassi. Non vi è cross-reattività tra i vari FANS. Oltre a poter causare anafilassi, l'aspirina può facilitare l'anafilassi indotta da alimenti, in particolare se scatenata dallo sforzo. Questi effetti potrebbero essere dovuti all'aumentata permeabilità intestinale indotta dal farmaco, che comporta un maggior passaggio degli allergeni alimentari dalla mucosa alla sottomucosa intestinale, ricca di cellule immuno-competenti.

Le reazioni da ipersensibilità immediate a FANS rappresentano la seconda causa più comune di reazioni di ipersensibilità a farmaci, dopo quelle ad antibiotici. La prevalenza di tali reazioni negli adulti va dal 4,3% all'11% nei pazienti con asma e dal 27 al 35% in quelli con orticaria cronica. La prevalenza delle reazioni all'ASA nella popolazione generale va dallo 0,5% all'1,9% e può arrivare al 25% nei pazienti con asma associata a poliposi nasale. I dati epidemiologici per l'età pediatrica non sono molto differenti, in quanto variano dallo 0,3% della popolazione normale al 4% degli atopici, mentre in bambini con asma la prevalenza di reazioni di ipersensibilità indotte da ASA è superiore al 10%. I composti arilacetici sembrano i maggiori responsabili di reazioni anafi-

lattiche, mentre gli inibitori selettivi delle COX-2 rappresentano farmaci più sicuri, essendo in causa solo nello 0.008% dei casi.

-REAZIONI NON IgE-MEDIATE: Le reazioni ritardate a FANS sono mediate dalla attivazione di meccanismi citotossici di tipo cellulare mediato (tipo IV), di cui sono stati descritti diversi sottotipi (IVa, IVb, IVc e IVd) in base alle cellule effettrici coinvolte nella reazione (monociti, eosinofili, linfociti CD4 o CD8, neutrofili). La attivazione di cellule T farmaco specifiche comporta sia una attività citotossica nei confronti dei cheratinociti, sia una flogosi cutanea, mediata dalla produzione di citochine. Lo sviluppo di una reazione ritardata prevede una fase iniziale di sensibilizzazione (che dura 3-4 giorni e avviene a livello linfonodale) e altre tre fasi successive: presentazione del peptide antigenico nell'ambito del sistema di istocompatibilità (MHC) attivazione di cellule T in grado di riconoscere il complesso MHC/farmaco un addizionale segnale di pericolo o di stress cellulare. La necessità di quest'ultimo segnale deriva dalla osservazione che le reazioni di tipo ritardato a farmaci sono molto più frequenti in corso di virusi o di malattie autoimmuni sistemiche.

L'interessamento prevalentemente cutaneo durante queste reazioni è dovuto alla frequente espressione da parte delle cellule T attivate del recettore di *homing* cutaneo (CLA: cutaneous lymphocyte associated antigen), che polarizza la reazione immunitaria a livello dell'epidermide. Non è conosciuta la prevalenza delle reazioni di ipersensibilità ritardate ai FANS. Le manifestazioni cliniche più frequenti sono:

a. Eruzioni cutanee fisse

L'eritema fisso da farmaci costituisce una manifestazione cutanea correlata alla somministrazione dei FANS che tende a persistere nelle stesse sedi nel tempo e a recidivare sempre nel medesimo punto ogni volta che si ripete l'assunzione del farmaco responsabile, anche se il numero delle aree colpite può aumentare nel tempo. Le lesioni sono rappresentate da placche eritemato-edematose rotondeg-

gianti o ovalari, spesso iperpigmentate, talora con evoluzione bollosa. Le sedi più comuni sono gli arti (in particolare in sede palmo-plantare), i genitali, le aree perineali; sono possibili localizzazioni mucose. Il meccanismo patogenetico è cellulo-mediato; nelle zone colpite sono presenti infiltrati perivascolari e dermo-epidermici di cellule T (CD4 e CD8). Gli agenti eziologici più frequenti tra i FANS sono i pirazolonici, anche se possono essere in causa un gran numero di altri composti tra cui nimesulide, paracetamolo, piroxicam. È stata riportata cross reattività tra piroxicam, tenoxicam e droxicam, ma non tra naproxene e altri derivati dell'acido propionico (Fig. 2).



Fig. 2: Eritema fisso da farmaco

b. Esantemi maculo-papulari

Rappresentano le più comuni reazioni di ipersensibilità ritardata a FANS, anch'esse mediate da meccanismi T cellulari. Le manifestazioni cliniche sono costituite da rash cutanei di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme. Talora si evidenziano eruzioni papulose, più raramente macule estese, policicliche. Le mucose sono in genere rispettate. Le lesioni cutanee possono accompagnarsi a febbre, prurito, eosinofilia, trombocitopenia, leucocitopenia.

La distribuzione delle lesioni è per lo più simmetrica coinvolgendo il tronco e le estremità.

Ibuprofene, pirazoloni, flurbiprofene rappresentano i FANS più frequentemente in causa (Fig.3).



Fig. 3: Esantema maculo-papulare

c. Esantemi bollosi

Appartengono a questo gruppo di reazioni da ipersensibilità ritardata la S. di Stevens Johnson e la S. di Lyell. Si tratta di rari ma gravi quadri cutanei associati ad alta mortalità, che insorgono da una a otto settimane dopo l'assunzione del farmaco. Sono reazioni caratterizzate da ampia necrosi dei cheratinociti, determinata dalla azione dei linfociti T citotossici con attivazione dei recettori di apoptosi (FAS e FAS ligando). I FANS più spesso in causa sono rappresentati dagli oxicam, fenilbutazone e anche gli inibitori della COX-2 (Fig. 4).



Fig. 4: Sindrome di Stevens Johnson

d. Pustolosi esantematosa acuta generalizzata (*Acute Generalized Exanthematous Pustolosis: AGEP*)

Si tratta di una rara manifestazione cutanea caratterizzata da pustole sterili disseminate. Generalmente la pustolosi inizia al viso e alle aree flessorie delle pieghe, diventando rapidamente diffusa e com-

plicandosi con febbre, leucocitosi massiva e talora eosinofilia. Le pustole sono intra-epidermiche e contengono granulociti neutrofilici, circondati da un infiltrato di T linfociti. Sono descritti casi associati a celecoxib e ibuprofene (Fig. 5).

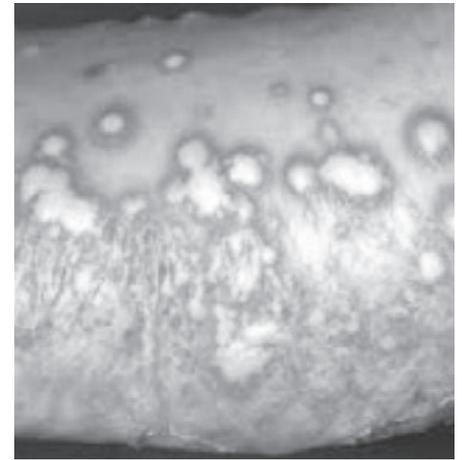


Fig. 5: AGEP

Reazioni da ipersensibilità non allergica

1) Malattia respiratoria esacerbata da Aspirina (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: AERD)

Tale patologia (definita anche triade di intolleranza all'aspirina, Sindrome di Widal, Sindrome di Samter) è di raro riscontro in età pediatrica. L'insorgenza immediata di tale complicanza dopo l'assunzione del farmaco ha fatto ritenere per molto tempo che fosse in causa una reazione IgE mediata, anche se tale ipotesi contrastava col fatto che la stessa reazione poteva insorgere anche con FANS chimicamente molto diversi tra loro. La scoperta del meccanismo patogenetico della maggior parte delle reazioni di ipersensibilità non allergica è dovuto a Szczeklik, che scoprì che i FANS erano in grado di provocare uno shunt del metabolismo dell'acido arachidonico, inibendo l'attività enzimatica delle ciclossigenasi (COX) e provocando di conseguenza l'aumento della attività delle 5-lipossigenasi.

I pazienti affetti presentano storia di asma e/o di rinosinusite cronica, spesso complicata dalla presenza di poliposi nasale (la cosiddetta triade ASA: poliposi nasale, sinusite, asma). La patologia asmatica è generalmente moderata o

grave, spesso steroideo-dipendente. L'approccio diagnostico si basa sul quadro clinico e sul test di provocazione, che può essere effettuato per via orale, nasale, bronchiale o endovenosa. I vari test possiedono analoga sensibilità (80-90%) ma il test per via orale è considerato il "gold standard", mentre il test per via nasale va riservato ai soggetti affetti da asma severo.

2) Orticaria-angioedema in pazienti con orticaria cronica

Nei pazienti affetti da orticaria cronica la assunzione di FANS può provocare esacerbazioni, anche severe, dell'orticaria, sia nei pazienti in remissione sia soprattutto in quelli con malattia in fase attiva. Il fatto che le riacutizzazioni sono scatenate da FANS COX-1 inibitori porta a ritenere che il meccanismo patogenetico sia analogo a quello descritto per la AERD. Circa il 90% di questi pazienti presenta positività al test cutaneo con siero o plasma autologo; tale evidenza depone per una associazione tra orticaria cronica, autoimmunità e ipersensibilità all'aspirina. Per la diagnosi spesso è sufficiente l'anamnesi, ma talvolta è necessario ricorrere al test di provocazione orale, che deve essere eseguito nei periodi di remissione dell'orticaria (se possibile di almeno 1-2 settimane). Rispetto ai pazienti con AERD sono mediamente necessarie dosi più alte di FANS per scatenare le esacerbazioni della malattia. La maggior parte di questi pazienti tollera il paracetamolo.

3) Orticaria-angioedema indotto da più di un FANS

Si tratta di reazioni di orticaria/angioedema indotte da più FANS in pazienti sani, senza storia anamnestica né di orticaria cronica né di altre patologie. L'angioedema facciale rappresenta la più comune manifestazione clinica. Queste reazioni si verificano più spesso in soggetti atopici affetti da rinite e/o asma, e circa un terzo dei pazienti svilupperà orticaria cronica in futuro. L'osservazione che orticaria e angioedema sono provocati da farmaci che condividono l'azione di inibizione delle COX-1 suggerisce che

anche in questo caso sia in causa una reazione di ipersensibilità non allergica. Pertanto, per la diagnosi è spesso sufficiente la storia clinica e solo raramente è necessario il test di provocazione. Naprossene, ibuprofene e diclofenac rappresentano i FANS più spesso in causa: circa l'80% dei pazienti tollera il paracetamolo o la nimesulide.

Diagnosi delle reazioni avverse ai FANS

Test cutanei a lettura immediata per i FANS (prick, intradermoreazione) non sono standardizzati e possiedono una sensibilità bassa e variabile da un farmaco a un altro. Anche i **test cutanei a lettura ritardata**, (intradermoreazione e patch test), nonostante possiedano un valore diagnostico migliore, non sono validati.

Test in vitro: IgE specifiche sieriche per FANS sono state identificate solo in rari casi, per cui non è possibile determinare la sensibilità e la specificità di questo test. Il valore diagnostico del test di liberazione dell'istamina, del test di liberazione dei leucotrieni (CAST: cellular antigen stimulation test) e del test di attivazione dei basofili (BAT), è scarso. L'utilità diagnostica dei test in vitro che esplorano le reazioni di ipersensibilità ritardata, quali i test di proliferazione/trasformazione linfocitaria per i FANS non è nota.

Test di provocazione orale: Rappresenta il *gold standard* diagnostico. I test di provocazione possono essere eseguiti sia per la conferma diagnostica di una sospetta reazione di ipersensibilità a un FANS, sia per la ricerca di farmaci alternativi nei pazienti con allergia documentata. Vanno effettuati in ambiente ospedaliero, per via orale nella maggior parte dei casi. Il test consiste nella somministrazione di dosi progressivamente crescenti del farmaco da testare. Nel bambino i dosaggi da utilizzare non sono standardizzati, per cui ci sembra ragionevole soprattutto nel bambino della prima infanzia utilizzare la dose cumulativa standard di 10mg/kg per ASA, paracetamolo e ibuprofene e di 2,5 mg/kg per nimesulide. Il test viene

iniziato somministrando 1/10 della dose cumulativa e successivamente si procede con aumenti ogni 30 minuti pari a 2/10 e poi 7/10 della cumulativa. In caso di anamnesi di reazioni anafilattiche si parte da dosi inferiori (pari a 1/100 o a 1/1.000 della dose cumulativa) e si procede con incrementi più graduali. Dopo l'ultima dose è necessario tenere il bambino in osservazione per almeno 3 ore. L'anamnesi positiva per angioedema impone un periodo di osservazione più lungo (almeno 6 ore), mentre quella per reazioni asmatiche rende necessario integrare il test con la misurazione della funzionalità respiratoria. Il valore predittivo negativo del test di provocazione orale con FANS è eccellente.

Quando e con quale farmaco procedere al test di provocazione

Se il bambino ha una storia certa di reazione avversa dopo assunzione di due o più FANS non appartenenti allo stesso gruppo chimico, la diagnosi è fortemente suggestiva di ipersensibilità farmacologica. Occorre considerare se i sintomi sono stati chiaramente descritti da un medico o dai familiari e sono legati all'assunzione di un unico farmaco entro 6 ore dalla comparsa della reazione. In questi casi, il challenge con il farmaco è spesso positivo, anche con reazioni gravi. E quindi opportuno testare un farmaco strutturalmente diverso e dotato di scarsa attività COX-1-inibitrice o con preferenziale attività inibitrice dei COX-2 (es. come analgesico e antipiretico: paracetamolo, o negli adolescenti nimesulide e meloxicam; come antiinfiammatori dopo i 12 anni COX-2 inibitori selettivi o coxib) così da individuare molecole che possano essere usate con sicurezza in caso di necessità. L'uso di inibitore selettivo anti-COX-2 risulta essere un'alternativa sicura nella maggioranza dei pazienti con ipersensibilità multipla ai FANS. Tuttavia recentemente, Dona et al. hanno descritto una alta percentuale di ipersensibilità agli anti-COX-2 inibitori (25%) nei pazienti che presentavano ipersensibilità multipla a FANS e paracetamolo rispetto a coloro che invece tolleravano il paracetamolo (6%).

Il rischio di ipersensibilità ai FANS aumenta in maniera significativa in presenza di orticaria cronica spontanea o di malattia respiratoria esacerbata da FANS.

In tal caso il *challenge* con il farmaco in causa va evitato e va condotto con un farmaco alternativo con scarsa attività COX-1-inibitrice.

Quando il rapporto tra l'assunzione del farmaco e la reazione è dubbio e la reazione non sia stata grave o con sintomi sistemici è indicato un test di provocazione con il medesimo farmaco. In caso di risposta positiva può essere poi eseguito un test di provocazione con un farmaco inibitore della COX-1, che sia strutturalmente diverso. Se il test è positivo, il bambino ha una forma di ipersensibilità farmacologica a multipli FANS e dovrà essere testata la tolleranza a farmaci con scarsa attività di inibizio-

ne sulla COX-1.

Come procedere nei pazienti che reagiscono ai farmaci con scarsa attività di inibizione sulla COX-1

Un recente studio suggerisce di ripetere il *challenge* premedicando il paziente con un antistaminico di seconda generazione (es. cetirizina) per prevenire lievi reazioni di ipersensibilità. In caso di TPO negativo si può suggerire al paziente di limitare, per quanto possibile, l'uso dei FANS e, in caso di necessità di utilizzare il farmaco assumendo prima un antistaminico. In alcuni casi, somministrando basse dosi di FANS, c'è la possibilità di non avere reazioni mantenendo l'efficacia terapeutica. Si può infine ricorrere a farmaci alternativi senza attività

COX-1-inibitrice, come il tramadolo, analgesico ad azione sul SNC, *off-label* sotto i 12 anni.

In pazienti in cui sia necessario un trattamento continuativo con FANS (ad esempio in caso di malattie reumatologiche, ischemia coronarica) è possibile ricorrere a metodiche di desensibilizzazione, indicate nei pazienti affetti da AERD o da reazioni di ipersensibilità causate da un singolo FANS.

La desensibilizzazione non trova invece indicazione nei pazienti con orticaria cronica esacerbata da FANS e in quelli con orticaria indotta da più di un FANS. Per mantenere la tolleranza sono comunque necessarie assunzioni giornaliere del farmaco, in quanto spesso la tolleranza scompare per interruzioni di somministrazione superiori a 2-5 giorni. (Fig. 6)

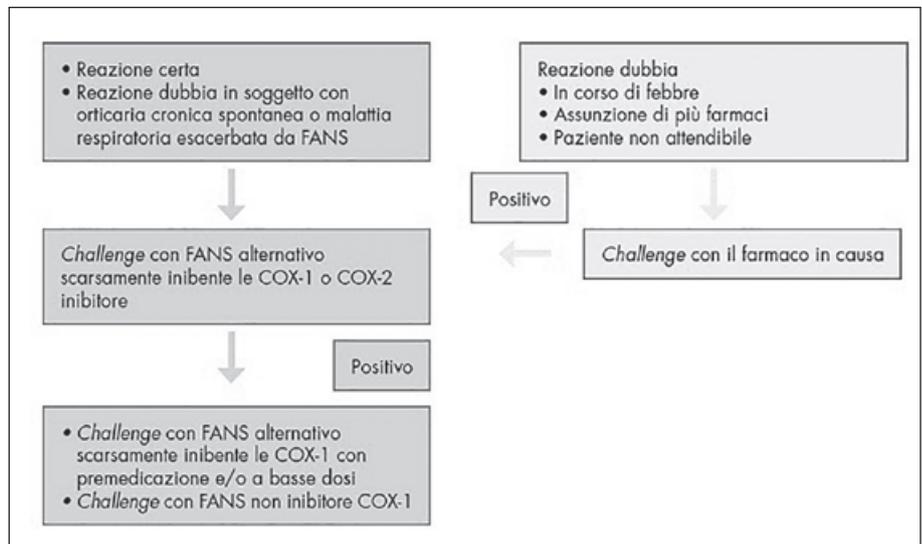


Fig. 6: Flow chart del work-up allergologico di un paziente con sospetta reazione di ipersensibilità ai FANS.

Bibliografia

- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:S2-8.
- Capriles-Beherens E, Caplin J, Sanchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10:277-9.
- Johansson SGO, Houihane JOB, Bousquet J. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24
- Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to non steroidal anti-inflammatory drugs among young, asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675-80.
- Quiralte J, Blanco C, Delgado J, et al. Challenge based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug induced reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;35:713-6.
- Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Allergy* 2007;37:989-99.
- Kowalski LM, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/ HANNA. *Allergy* 2011;66:818-29.
- Caimmi S, Franceschini F, Caffarelli C et al. Le reazioni di ipersensibilità agli antinfiammatori non steroidei. *RIAP* 04/2012; p. 4-12
- P. Demoly , N. F. Adkinson, K. Brockow et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420–437.
- Caimmi S, Bottau P, Peroni GD et al. Il bambino con ipersensibilità multipla agli antiinfiammatori non steroidei. *RIAP* 02/2014 • 31-38
- Guida pratica sulle allergie SIPPS-SIAIP. Dicembre 2015 EDITEAM ISBN 88-6135-181-6

Allergia agli antibiotici

Diaferio L,^{1,2} Palladino V,² Trovè L,² Miniello VL.²

¹Unité d'allergologie, Département de Pneumologie et Addictologie, CHU de Montpellier, Université de Montpellier; ²Unità Operativa di Nutrizione- Università di Bari

Le reazioni avverse a farmaci, indicate con l'acronimo anglosassone ADRs (Adverse Drug Reactions) sono una realtà sempre più frequente nella pratica medica quotidiana, specie nei Paesi industrializzati, in cui costituiscono una delle principali problematiche sanitarie e sociali.

La WHO (World Health Organization) definisce "reazione avversa ad un farmaco" ogni risposta indesiderata che faccia seguito alla somministrazione di un farmaco alle dosi usualmente utilizzate a fini diagnostici, terapeutici o di profilassi.¹

Si calcola che l'incidenza dei pazienti ricoverati per ADRs è intorno al 3% e che dal 10 al 20% dei pazienti, ospedalizzati per altre cause, manifesta una ADR durante il ricovero.²Tutti i farmaci possono causare potenziali effetti indesiderati, ma non tutti questi sono necessariamente di natura allergica. Altre reazioni sono idiosincratice, pseudo-allergiche o causate da un'intolleranza a un determinato farmaco.

Gli antibiotici (in particolar modo le penicilline e le cefalosporine) e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono le sostanze più comunemente causa di ADRs.

L'ipersensibilità di tipo allergico è sempre associata a un meccanismo immuno-mediato dimostrabile

attraverso l'evidenza di anticorpi farmaco-specifici o di linfociti T attivati.³Le reazioni da ipersensibilità a farmaci, DHRs, interessano oltre il 7% della popolazione generale e richiedono la sospensione del farmaco in quanto responsabili anche di manifestazioni gravi, a rischio per la vita.

La reale incidenza delle DHRs in generale e delle forme allergiche in particolare non è del tutto accertata e varia a seconda dei setting analizzati.⁴Nella popolazione pediatrica, le reazioni ad antibiotici riportate dai genitori sono del 2,5-10,2%, quando viene dimostrato un ben definito meccanismo immunologico, queste reazioni possono essere classificate quali allergiche. In letteratura la prevalenza di reazioni di ipersensibilità ad antibiotici, appartenenti a tutti i 4 tipi della classificazione di Gell e Coombs, si aggira su valori di 5,24%⁵ e la molecola maggiormente implicata è l'amoxicillina, da sola o associata all'acido clavulanico.

Una classificazione clinica basata sul timing di insorgenza sintomatica in corso di trattamento distingue le DHRs in reazioni immediate e ritardate.⁶

Le DHRs immediate, generalmente indotte da un meccanismo IgE mediato, si manifestano entro 1-6 ore dalla somministrazione del farmaco ed entro la prima ora dopo la prima somministrazione di un nuovo ciclo di trattamento.

Quelle ritardate, linfocito-mediate, insorgono successivamente e spesso dopo giorni dall'assunzione della molecola. Le manifestazioni allergiche ai farmaci sono l'espressione di reazioni immunologiche d'ipersensibilità.

Secondo il tipo d'ipersensibilità scatenata dai farmaci in causa, le manifestazioni cliniche compariranno dopo un lasso di tempo più o meno ampio rispetto all'assunzione del farmaco.

Si evince pertanto che le manifestazioni da DHRs possono essere molto variabili nella loro espressione clinica: da eruzioni orticarioidi lievi sino a casi letali.

I sintomi e i segni indicativi di una reazione immediata IgE mediata a un farmaco possono essere cutanei (orticaria e/o angioedema), respiratori con interessamento sia delle alte vie aeree (rinocongiuntivite, raucedine, tosse roca), che delle basse vie (sibili, affanno, tosse secca), gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali) fino all'anafilassi.

I sintomi e i segni delle reazioni ritardate a farmaci sono per la maggior parte localizzati alla cute e comprendono più spesso esantemi maculo papulari, esantemi bollosi (sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell), pustolosi esantematosa acuta generalizzata (PEAG), DRESS.

Un fattore confondente che può portare ad una falsa diagnosi di allergia agli antibiotici, soprattutto in età pediatrica, è la frequente comparsa di eruzioni cutanee in corso di infezioni virali.

Difatti, le infezioni delle vie respiratorie possono causare rash tardivi e lievi che vengono confusi con reazioni ai farmaci utilizzati per curare l'infezione stessa^{7,8}. Le caratteristiche dell'eruzione allergica e di quella virale sono spesso sovrapponibili. Basti pensare al rash orticarioide in corso di infezione da virus di Epstein-Barr o all'eruzione morbilliforme da trimetoprim-sulfametossazolo.

La sospetta reazione di ipersensibilità a farmaci (DHR) deve essere confermata da una dettagliata storia clinica, procedure in vivo (test cutanei) e, quando questi dovessero risultare negativi, da test di provocazione.

Benchè sia imperativo escludere una forma allergica in un paziente pediatrico, una corretta e completa

indagine allergologica è in realtà una procedura complessa, che richiede tempo e a volte può risultare

anche pericolosa, oltre a variare ampiamente da centro a centro, nonostante gli sforzi europei per standardizzare le procedure.

Un'anamnesi ben condotta rimane il cardine di tutto l'iter diagnostico, sia nella fase acuta che in quella di remissione.

La Società Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha realizzato un lavoro multidisciplinare (ENDA, European Network for Drug Allergy) per standardizzare la diagnosi di allergia a farmaci, allestendo un questionario ed elaborando raccomandazioni diagnostiche.^{9,10}

L'importanza diagnostica dei test cutanei per le reazioni ritardate (patch test, intradermoreazioni

a lettura ritardata) è scarsa, in quanto gravata da scarsa sensibilità (4-9%).¹¹Nel caso di reazioni immediate i tests cutanei (prick test, intradermoreazioni a lettura immediata) rappresentano invece l'approccio diagnostico validato.

Vanno realizzati dopo almeno 4-6 settimane dalla manifestazione allergica e in assenza di assunzione di farmaci che possano interferire con i risultati (esempio: antistaminici).

In caso di negatività del prick test si procede con le intradermoreazioni, utilizzando gli stessi farmaci a diluizioni scalari della dose soglia (1:100, 1:10 e non diluiti).

Il test di provocazione con l'antibiotico

implicato nella storia clinica (DPT, Challenge o Drug Provocation Test) rappresenta il gold standard diagnostico, sia per le reazioni immediate sia per le ritardate. Deve essere eseguito con il farmaco sospetto a distanza dall'episodio acuto (almeno di un mese), utilizzando la stessa via di somministrazione e in centri specializzati associati a un reparto di rianimazione.¹²

E' indicato nei pazienti con anamnesi suggestiva di allergia al farmaco e negatività dei test in vivo e in vitro.

Il farmaco va somministrato a dosi crescenti a intervalli di 30 minuti; la tolleranza viene confermata in caso di assenza di reazioni cliniche al raggiungimento di una dose cumulativa del farmaco corrispondente alla dose terapeutica.¹³

Bibliografia

1. WAO. International drug monitoring. The role of the hospital. World Health Organization Technical Report Series 1969; 425: 5-24.
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 309-16.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69:420-37.
4. Torres MJ, Romano A, Celik G, Demoly P. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy*. 2017 Mar 13; 7:7.
5. Diaferio L, Anca M Chiriac et al. Skin tests are important in children with beta-lactams hypersensitivity, but may be reduced in number. *Clin Exp All* in press .
6. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: S67-73.
7. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics*. 1999;104:e45.
8. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 218-22.
9. Demoly P, Kropf R, Bircher et al. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy*. 1999; 54: 999-1003.
10. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69:420-37.
11. Lamintausta K, Kortekangas- Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 968-74.
12. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 1001-6.
13. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, et al. Oral challenges are needed in the diagnosis of betalactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 185-90.

Ipersensibilità e Vaccini: cosa è utile sapere e saper fare

Bernardini R.

Struttura Organizzativa Complessa Pediatria San Giuseppe, Empoli, Azienda USL Toscana Centro

Introduzione

Le reazioni da ipersensibilità ai vaccini sono rare, il rischio di anafilassi in seguito a vaccinazione è pari a 1,31 (IC al 95%, 0,90-1,84) per milione di dosi di vaccino.

Non sono state segnalate reazioni da ipersensibilità fatale dovute a vaccino, comunque la possibilità, anche se remota, della comparsa di reazioni allergiche gravi dopo vaccinazione, impone che in ogni ambulatorio dove si eseguono vaccinazioni siano presenti attrezzature di primo soccorso.

Le reazioni da ipersensibilità ai vaccini possono essere di tipo immediato (tabella I) o ritardato.

1. Sintomi cutanei: eritema, prurito, edema, angioedema del volto e della bocca, orticaria.
2. Sintomi respiratori: congestione nasale, starnuti, stridore, difficoltà a respirare, dispnea con respiro sibilante.
3. Sintomi cardiovascolari: tachicardia, ipotensione grave fino allo stato di shock.
4. Sintomi intestinali: nausea, vomito, diarrea, crampi addominali.
5. Anafilassi.

Fondamentale è porre diagnosi differenziale, nell'ambito delle reazioni immediate dopo vaccinazione, con altri sintomi/quadri clinici quali spasmi respiratori o affettivi, crisi di ansia, reazioni vaso-vagali, ipotonia-iporesponsività, che niente hanno a che vedere con le reazioni da ipersensibilità. Infatti, tali reazioni non richiedono indagini allergologiche o di altra natura, le vaccinazioni possono essere continuate e ripetute nell'ambiente vaccinale (locale idoneo all'esecuzione delle attività vaccinali per struttura, attrezzature e dotazione farmacologica, comprensivo di carrello di pronto intervento per il trattamento delle emergenze come primo soccorso).

Importante è quindi riconoscere tali manifestazioni che di seguito sono specificate:

1. Spasmo respiratorio (o affettivo): compare in lattanti, bambini piccoli (presente nel 5% di bambini tra i 6 mesi e i 5 anni di età), di solito scatenato da spavento, accesso di rabbia, capriccio, dolore; comparsa, dopo pianto intenso, di una crisi di apnea con associati rossore del viso e/o cianosi periorale, vi possono essere breve perdita di coscienza, irrigidimento con opistotono e mioclonie isolate (la risoluzione è spontanea, in pochi minuti);
2. Crisi di ansia: compare a qualsiasi età; si manifesta con pallore, sudorazione profusa, tremori diffusi, tachicardia e/o palpitazioni, ottundimento del sensorio, iperventilazione, flushing, sono riferiti stordimento-nodo alla gola, sensazione di mancanza di respiro con/senza dolore toracico: risoluzione spontanea in 10-20 minuti;
3. Reazione vaso-vagale: causata dallo stimolo doloroso dell'iniezione; si manifesta con pallore, sudorazione, ipotensione, vertigini, breve perdita di coscienza con o senza movimenti tonico-clonici, bradicardia, respirazione spesso rallentata con apnee di pochi secondi e con caduta e possibile conseguente trauma;
4. Ipotonia-iporesponsività: compare 1-24 ore dopo la vaccinazione, il bambino presenta irritabilità o febbre, diminuzione o perdita acuta del tono muscolare, pallore o cianosi, mancata risposta agli stimoli o torpore prolungato.

Le reazioni da ipersensibilità non immediate, ritardate, possono essere generalizzate e si manifestano solitamente con orticaria, esantema maculo-papulare, eritema multiforme, oppure possono essere locali (si manifestano con dolore, desquamazione cutanea, indurimento nella sede dell'iniezione, noduli pruriginosi persistenti e presenti anche per mesi, granulomi nella sede dell'iniezione). Tali reazioni locali sono dovute ad alluminio, thiomerosal, agenti antimicrobici, fenossietanolo, formaldeide o ad antigeni vaccinali (la loro frequenza correla con il numero delle somministrazioni del vaccino e con il livello

degli anticorpi protettivi nel siero).

Cause di reazioni da ipersensibilità

Le cause possono essere gli antigeni microbici per i quali si vaccina, le proteine dell'uovo, del latte, della gelatina, gli antimicrobici, gli adiuvanti, i conservanti, i residui, sostanze esterne, proteine trasportate.

Antigeni microbici:

Un'ipersensibilità ai componenti microbici per i quali si vaccina è rara anche se sono state segnalate reazioni da tossoide tetanico e difterico, da pneumococco e da Bordetella pertussis; la ricerca di IgE sieriche specifiche per l'antigene vaccinale non è raccomandata nell'iter diagnostico nel sospetto di reazione IgE mediata, sia perché la produzione di IgE specifiche può essere parte della normale risposta immunitaria del vaccino, sia perché non sono disponibili in commercio kit per la ricerca di IgE sieriche specifiche per antigeni vaccinali.

Proteine dell'uovo:

Proteine dell'uovo possono essere presenti in varie preparazioni vaccinali poiché è possibile una contaminazione del vaccino da parte dei mezzi di coltura. Per la preparazione del vaccino per la febbre gialla si utilizza embrione di pollo (possibilità di presenza di proteine dell'uovo, in ciascuna dose di vaccino, in quantità $\leq 16 \mu\text{g}$), per il vaccino anti-influenzale si utilizzano uova embrionate di pollo (possibilità di presenza di proteine dell'uovo, in ciascuna dose di vaccino, in quantità $\leq 1,6 \mu\text{g}$), per il vaccino anti morbillo, rosolia e parotite si utilizza una cultura cellulare di fibroblasti di pollo (possibilità di presenza di proteine dell'uovo, in ciascuna dose di vaccino, in quantità $\leq 1 \mu\text{g}$).

La presenza di sensibilizzazione alle proteine dell'uovo non è una controindicazione alla vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia. I vaccini antinfluen-

zali a virus inattivati (split o a sub unità) possono essere somministrati nei soggetti con storia di allergia alle proteine dell'uovo. Le attuali raccomandazioni 2017-2018 per la vaccinazione dei pazienti con allergie all'uovo affermano che la maggior parte dei pazienti può ricevere qualsiasi vaccino antinfluenzale adatto all'età e raccomandato e non è necessario monitorarli per più di 30 minuti dopo la vaccinazione.

La somministrazione è considerata sicura anche nei pazienti con storia di allergia severa alle proteine dell'uovo (ad esempio ipotensione, dispnea, nausea, vomito, reazioni che hanno richiesto la somministrazione di adrenalina), tuttavia in questi casi è bene eseguire la vaccinazione dopo una consulenza da parte del pediatra allergologo. Speciali precauzioni dovrebbero essere seguite solo in caso di soggetti che abbiano presentato reazioni sistemiche gravi con rischio della vita (dispnea grave, stridore, cianosi, alterazioni dello stato di coscienza, ipotensione). L'anamnesi positiva per allergie o per reazioni allergiche minori non sono controindicazioni alle vaccinazioni.

Proteine del latte:

Possono essere usate come stabilizzanti in alcuni vaccini (la caseina è presente in quantità variabile tra 8,1-18,3 nanogrammi/ml in alcuni vaccini per difterite tetano e pertosse; l'alfa-lattoalbumina è presente in vaccino antipolio orale, Sabin), pertanto è possibile, in soggetti con allergia grave alle proteine del latte, la comparsa di reazioni da ipersensibilità IgE mediate a tali proteine dopo vaccinazione con vaccini che le contengono.

Proteine della gelatina:

La gelatina di origine bovina o suina è aggiunta a vaccini vivi e inattivati come agente stabilizzante e può essere responsabile, in soggetti allergici a essa, di reazioni IgE mediate (orticaria, tosse, ostruzione delle vie aeree, ipotensione) e da ipersensibilità ritardata (rossore e edema nella sede d'inoculazione, rash generalizzato, febbre da 3 a 48 ore dopo la inoculazione).

Antimicrobici:

La gentamicina, la tetraciclina, la neo-

micina, la streptomycin e la polimixina B sono utilizzate durante il processo di produzione di vaccini per prevenire la crescita batterica o fungina. Sebbene la maggior parte di questi antimicrobici sia rimossa durante il processo di purificazione, in alcuni vaccini possono rimanere piccole quantità. Reazioni allergiche associate alla presenza, anche in piccole quantità, di tali antibiotici nei vaccini potrebbero verificarsi, pertanto pazienti che hanno avuto reazioni allergiche a questi antibiotici devono essere valutati da un pediatra allergologo prima della somministrazione dei vaccini che li contengono.

Adjuvanti:

L'idrossido di alluminio e il fosfato di alluminio sono gli adjuvanti più comunemente utilizzati nei vaccini. Non sono state documentate reazioni di ipersensibilità immediata a questi adjuvanti; tuttavia, piccoli granulomi o noduli con orticaria persistente nel sito di inoculazione possono verificarsi dopo vaccinazione con vaccini contenenti alluminio.

Conservanti:

Il timerosal, il 2-fenossietanolo e il fenolo sono utilizzati in vaccini per prevenire la crescita batterica e possono essere potenzialmente responsabili di reazioni da ipersensibilità ritardata.

Residui (lievito):

Se un paziente ha una storia di grave reazione al lievito, è raccomandata la valutazione dell'allergologo prima della somministrazione di vaccino contro l'epatite B e il papilloma virus umano.

Sostanze esterne (latice come contaminante):

In soggetti con riferita allergia al latice è necessario richiedere una valutazione da parte del pediatra allergologo prima della vaccinazione.

Proteine trasportate:

La proteina carrier CRM (197), un mutante non tossico della tossina difterica, è stata prospettata essere fattore scatenante la comparsa di anafilassi dopo somministrazione di vaccino pneumococcico coniugato (13-valente) viste le positività

del test cutaneo e del test di attivazione del basofilo. Anche se raramente, queste proteine devono essere considerate come potenziali responsabili di reazioni allergiche in pazienti con ipersensibilità a vaccini coniugati o combinati contenenti proteine di trasporto.

Come vaccinare, rivaccinare

In caso di precedente reazione di ipersensibilità di tipo ritardato locale non è necessaria alcuna particolare precauzione. In pratica è possibile continuare le vaccinazioni in ambulatorio vaccinale con le regole e le precauzioni seguite per tutte le vaccinazioni.

In caso di sospetta reazione di ipersensibilità immediata (IgE mediata) al vaccino stesso, è necessario eseguire una corretta anamnesi per individuare quale potrebbe essere il fattore eziologico scatenante. Se necessario, è possibile, quando disponibili e indicate, ricercare le IgE sieriche specifiche per l'agente eziologico ritenuto responsabile della reazione avversa.

E' necessario eseguire test cutanei (skin prick test e intra dermo reazioni) utilizzando il vaccino ritenuto responsabile della reazione (figura 1).

Se i test cutanei sono negativi, il bambino sarà vaccinato secondo le normali regole seguite presso gli ambienti vaccinali.

Se i test cutanei sono positivi, vi sono tre possibilità:

- a. Non vaccinare, se sono presenti anticorpi protettivi;
- b. Vaccinare, se disponibile vaccino analogo senza i componenti risultati positivi con la ricerca di IgE sieriche specifiche e considerati responsabili della reazione avversa;
- c. Vaccinare, secondo schema di desensibilizzazione (figura 1) in un centro dove la vaccinazione è eseguita con la supervisione di personale medico che sappia intervenire con assistenza cardio-polmonare avanzata (ambiente protetto).
- d. In caso di precedente episodio di anafilassi e in caso di asma bronchiale grave non controllato, è necessario vaccinare il bambino in ambiente protetto.

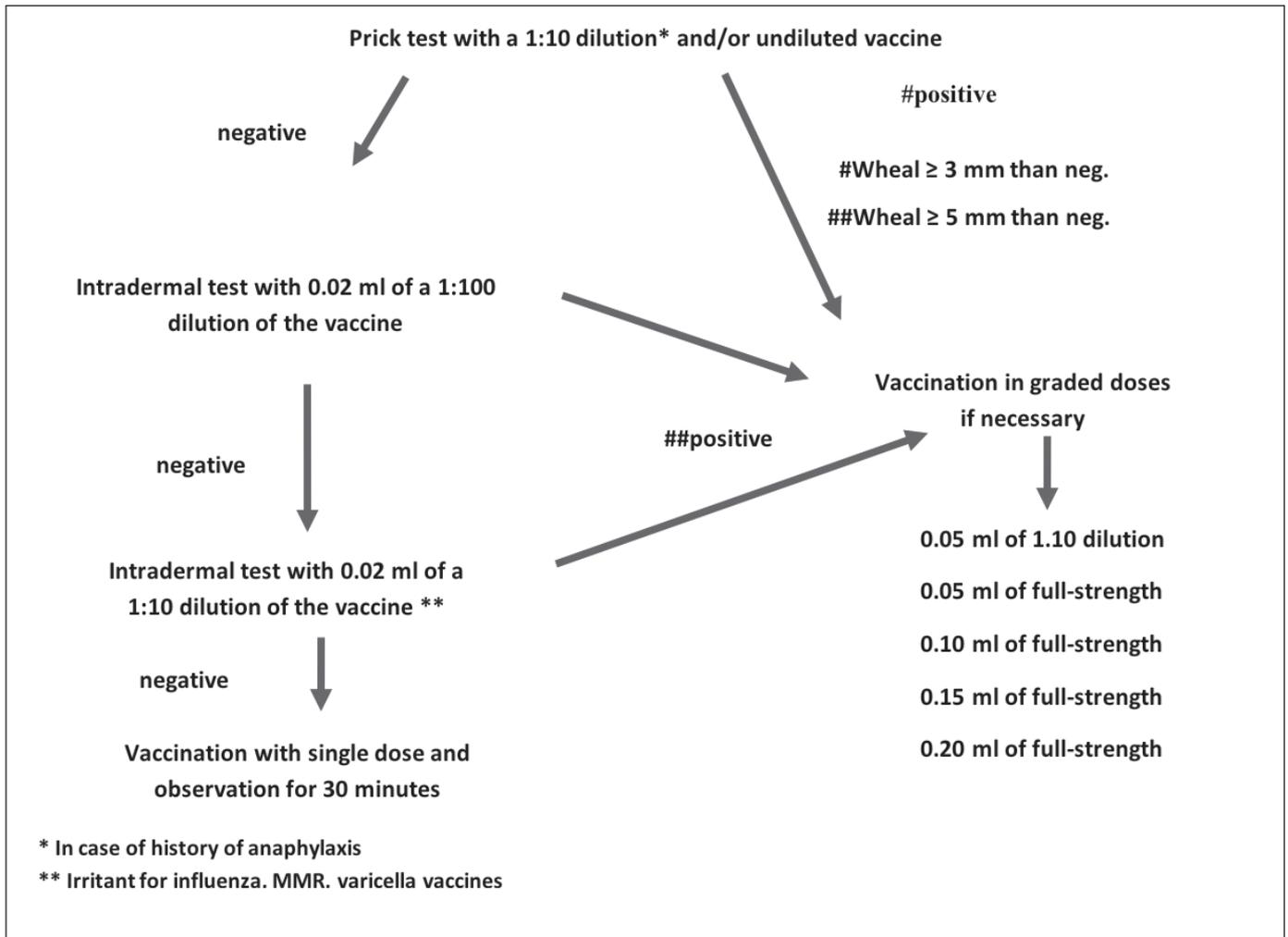


Figura 1. VACCINE SKIN TESTING and VACCINATION in graded doses

Conclusioni

Le vaccinazioni sono un fondamentale intervento preventivo in termini di sanità pubblica e grazie a esse si è ottenuta la scomparsa o la rilevante diminuzione di molte gravissime malattie.

Le reazioni da ipersensibilità anche gravi dopo vaccinazione sono rarissime e mai hanno determinato eventi fatali.

Non esistono controindicazioni in caso di allergie, anche gravi, a eseguire vaccinazioni purché queste siano eseguite in ambiente protetto e da personale idoneo

con conoscenze specifiche in ambito diagnostico allergologico e con esperienza nel saper gestire eventuali eventi avversi gravi.

Bibliografia

1. "CHOOSING WISELY" ovvero Le cose da fare ma soprattutto da non fare. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, Supplemento 1, 01/2014, pagine 1-6 (www.riaponline.it)
2. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, et al. Come riconoscere le reazioni di ipersensibilità a vaccini e proseguire le vaccinazioni. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, quattro 2016, 3-11.
3. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Quinta edizione - Luglio 2017. A cura di Giovanni Gallo, Rosanna Mel, Elisa Ros e Antonietta Filia. Pagine 1-199.
4. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;128:215-8.
5. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2018;141(2):463-72.
6. Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. Pediatr Allergy Immunol 2017;28(7):628-40.
7. Parisi CA, Smaldini PL, Gervasoni ME, et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 2013;43(2):249-54.
8. Wood RA. Allergic reactions to vaccines. Pediatr Allergy Immunol 2013;24(6):521-6.

L'alba del neuro sviluppo e dell'intelligenza

Disturbi del neurosviluppo: dalla genetica all'epigenetica

Burgio E,¹ Lucangeli D.²

¹ECERI - European Cancer and Environment Research Institute; ²Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo, Università di Padova

Sulla quasi totalità dei libri di testo e persino su gran parte degli articoli più recenti si legge che i disturbi del neurosviluppo e tra questi, in particolare, i disturbi dello spettro autistico (DSA) avrebbero una forte componente genetica come, del resto, alcune tra le principali patologie neuropsichiatriche e in particolare la schizofrenia. D'altro canto, in tutto il mondo, si segnala da alcuni decenni un aumento costante e significativo di tali patologie e questo mette fortemente in discussione la tesi dell'origine genetica delle stesse, visto che, almeno nell'ambito dell'attuale modello genomico, le variazioni significative e stabili della sequenza del DNA in grado di determinare variazioni in senso patologico del nostro fenotipo sarebbero tutto sommato fortuite (stocastiche) e rare. Per affrontare criticamente tale difficile problematica è quindi necessario chiarire alcuni punti fondamentali concernenti da un lato l'attuale modello genomico (per così dire DNA-centrico o addirittura gene-centrico) e le sue possibilità e modalità di trasformazione, dall'altro i principali modelli neuro-bio-psicologici concernenti tali patologie e i fattori di rischio e di danno che potrebbero innescarle e determinarne il continuo, rapido incremento.

Dati epidemiologici

Nel novembre 2006, sulle pagine dell'autorevole rivista *The Lancet*, un pediatra, Philip J. Landrigan ed un epidemiologo Philippe Grandjean, entrambi della Harvard School of Public Health, ponevano con forza il problema di una *pandemia silenziosa* di disturbi del neurosviluppo che si starebbero diffondendo, nell'indifferenza generale, in tutto il Nord del pianeta. All'origine di tale allarmante incremento, ci sarebbero: l'aumento continuo delle nascite pre-termine; condi-

zioni persistenti di stress materno-fetale e/o infantile precoce; infiammazioni, infezioni subacute e croniche e patologie autoimmuni materne (con inevitabile passaggio placentare di citochine ed anticorpi in grado di interferire con lo sviluppo delle reti neuronali fetali); la presenza in placenta e cordone ombelicale di centinaia di molecole di sintesi e dei prodotti di scarto delle reazioni termo-chimiche sempre più diffuse in ambiente a causa del traffico veicolare onnipervasivo e dell'utilizzo di pesticidi in agricoltura, di insetticidi nelle abitazioni, di plastificanti e di altre molecole in grado di interferire nell'adulto sul sistema psico-neuro-immuno-endocrino (interferenti o perturbatori endocrini) e di agire sull'embrione e sul feto da *pseudo-morfogeni*, trattandosi di molecole mimetiche in grado di disturbare i processi di differenziazione cellulare e quindi la programmazione di tessuti ed organi (*fetal programming*). Negli anni successivi i dati epidemiologici e tossicologici in grado di confermare la tesi della pandemia silenziosa di disturbi del neurosviluppo, ma anche di disturbi neuropsichiatrici maggiori (depressione major) e di patologie neurodegenerative (malattia di Alzheimer) si sono andati accumulando e nel 2014 gli stessi autori hanno pubblicato, questa volta su *Lancet Neurology*, una ricca e documentata revisione della letteratura sottolineando, ancora una volta, come all'origine di tutto questo potrebbe esserci la continua diffusione in ambiente di agenti neurotossici e in particolare di metalli pesanti nell'aria delle grandi città e di pesticidi nelle catene alimentari.

In realtà, per quanto concerne i dati epidemiologici ufficiali nei vari paesi del mondo e la loro interpretazione, esiste un certo dissenso, soprattutto per quanto concerne la reale consistenza dell'incremento. Le motivazioni principali ad-

dotte da chi nega l'aumento, si fondano essenzialmente sulla tesi del miglioramento diagnostico. Ma in molti paesi, in particolare nei paesi anglosassoni, i dati epidemiologici sembrano essere chiari e allarmanti. Per quanto concerne, in particolare, i disturbi dello spettro autistico, negli USA si è passati da una prevalenza di circa un bambino su 1500 (1:1500) negli anni '70-'80 a 1:150 nei primi anni di questo secolo, a 1:68 nel 2014 e infine a 1:59 oggi. In California è stato osservato un aumento di incidenza del 600% tra i bambini < 5 anni di età nati nel periodo 1990-2001 ed è stato calcolato che tutt'al più un terzo di questo aumento potrebbe essere spiegato da fattori quali la modifica dei criteri diagnostici e l'età inferiore al momento della diagnosi. Bisogna soprattutto notare come dati assolutamente concordanti si siano verificati in paesi caratterizzati da analoghe condizioni di vita e ambientali e in particolare in Gran Bretagna dove il dato 2014 è 1:59.

E' altrettanto importante sottolineare come un incremento significativo si sia registrato, negli ultimi decenni, non solo per tutti i disturbi del neurosviluppo (oggi 1:6 bambini ricevono questo inquadramento diagnostico negli Usa), ma anche a carico delle patologie neuropsichiatriche maggiori (soprattutto per la *depressione major* e in particolare per la *depressione giovanile*), così che oggi si tende a parlare di uno *spettro unico* di disturbi di ambito neuropsichico e, come vedremo, si tende a inquadrarli tutti come disturbi dello sviluppo neuronale precoce (della fase costruttiva - neurogenesi, sinaptogenesi e programmazione precoce delle reti neuronali - per quanto concerne i disturbi del neurosviluppo propriamente detti; della fase selettiva, di ri-definizione/ri-pulitura dei circuiti stessi, per quanto concerne i disturbi psichiatrici

maggiori). Infine, secondo alcuni autori, non bisognerebbe dimenticare che negli stessi anni si è registrato un aumento altrettanto significativo e continuo di patologie endocrino metaboliche (pandemia di obesità e diabete 2 giovanile), infiammatorie e immunomediate (allergie e patologie autoimmuni), tumorali e neurodegenerative che sembrano configurare una vera e propria *transizione epidemiologica* maggiore e che, soprattutto, sembrano condividere un'origine precoce nell'alterata programmazione fetale di tessuti e organi (disturbata probabilmente dagli stessi fattori succitati) e, di conseguenza, una continua anticipazione nell'età di insorgenza del quadro sintomatologico. In tale contesto andrebbe collocato e spiegato perfino l'incremento continuo delle malattie neurodegenerative e in particolare della malattia di Alzheimer, relativamente rara fino a pochi decenni fa e in continuo incremento in tutto il Nord del mondo con ritmi e, soprattutto, proiezioni altrettanto preoccupanti di quelle concernenti i disturbi del neurosviluppo, non spiegabili né sulla base dell'incremento dell'età media, né sulla base dei miglioramenti diagnostici. È evidente che tutto questo necessita di un inquadramento nosologico complessivo e, in particolare, come cercheremo di dimostrare, di modelli neurobiologici molto diversi da quelli oggi dominanti.

Verso un nuovo paradigma: dalla genetica lineare alla genomica sistemica (epigenetica, metagenomica, ologenomica)

Negli ultimi decenni e in particolare negli ultimi 10 anni le nostre conoscenze nel campo della biologia molecolare e in particolare della genomica, dell'epigenetica e della metagenomica (lo studio del microbioma) sono aumentate in modo esponenziale e stanno contribuendo a delineare un nuovo modello di genoma sistemico, fluido, interattivo con l'ambiente, in particolare nella sua componente più dinamica, che alcuni biologi molecolari hanno definito il *software* del DNA: l'epigenoma.

Per quasi mezzo secolo, infatti, si è pensato al DNA come a una sorta di serbatoio di informazioni, frutto di milioni di anni di evoluzione molecolare, quasi immutabile nel tempo e quindi, per il 99% identico nei membri di una stessa specie (e in particolare di *Homo sapiens sapiens*) e molto simile in specie affini, strettamente imparentate cioè sul piano filogenetico (in particolare i genomi dello scimpanzé e di *Homo sapiens* condividerebbero il 98% della sequenza, almeno per la parte codificante le proteine, che nel modello dominante è quella più importante). Soprattutto si pensava che il DNA contenesse una sorta di programma-base per la costruzione di un dato organismo (genotipo → fenotipo); che appunto la parte codificante le proteine fosse quella fondamentale (e per questo "altamente conservata nel corso dell'evoluzione"); che bastasse studiare a fondo tale sequenza e le sue minime variazioni per così dire para-fisiologiche (polimorfismi) o potenzialmente patogene (mutazioni) per spiegare le modifiche del nostro fenotipo e in particolare la genesi e il suo accennato incremento delle patologie croniche, degenerative, infiammatorie, neoplastiche. Questa era in pratica la filosofia del più grande progetto di ricerca in campo biomedico degli ultimi decenni: Progetto Genoma. È però importante notare che i risultati di questo grande progetto di ricerca sono stati profondamente diversi da quelli attesi e stanno costringendo i ricercatori da un lato a capire che le origini delle suddette patologie e del loro incremento non si trovano tanto nelle modifiche più o meno accidentali della sequenza del DNA, quanto nelle variazioni del suo *software* epigenetico, che si formano nel primo periodo della vita di ogni singolo individuo (*ontogenesi*) e che sono almeno potenzialmente adattative, se non disturbate dai fattori ambientali che abbiamo precedentemente elencato (*fetal programming*); dall'altro a delineare un modello di genoma, come detto, assai diverso, complesso, sistemico e, soprattutto, aperto e interattivo nei confronti delle informazioni provenienti dall'ambiente (sia dal microambiente interno all'organismo stesso, sia dall'ambiente esterno).

È estremamente importante comprendere la differenza tra questo nuovo modello genomico sistemico e quello tradizionale, DNA-centrico o addirittura gene-centrico tuttora dominante.

Se infatti nel modello tradizionale la sequenza del DNA è ancora vista come il programma genetico individuale di base e si cerca nelle modifiche della sequenza l'origine delle variazioni sia fisiologiche che patologiche del fenotipo - sulla base del cosiddetto *dogma centrale* della biologia molecolare secondo cui l'**informazione** viaggia essenzialmente dal DNA all'RNA messaggero e quindi alle proteine che rappresentano l'essenza strutturale e funzionale del fenotipo stesso e non può tornare indietro (se non in casi particolari), nel nuovo modello il DNA (come detto prodotto della filogenesi e quasi uguale in tutti i membri della nostra specie) è una sorta di *database* o appunto, per mantenere la metafora summenzionata, una sorta di *hardware* essenzialmente stabile nel tempo, mentre le altre componenti della cromatina e in particolare le "code" terminali delle proteine istoniche, alcuni enzimi fondamentali per la continua ri-modulazione del *software* epigenetico specifico di ogni cellula e tessuto e i cosiddetti RNA minori o non codificanti, che rappresentano la stragrande maggioranza del prodotto molecolare del DNA stesso (> 90% rispetto al 2%, rappresentato dalle proteine), costituiscono un vero e proprio **sistema molecolare complesso, aperto e reattivo alle informazioni** provenienti dall'ambiente e in grado di determinare le modifiche morfo-funzionali specifiche che determinano il destino e il comportamento dei trilioni di cellule che costituiscono il nostro fenotipo fin dalle prime fasi dell'ontogenesi embrio-fetale (differenziazione cellulare/programmazione fetale) e per la vita intera.

Dovrebbe essere evidente come in questo nuovo modello, che sta emergendo dagli studi di biologia molecolare, soprattutto a partire dall'ultima fase di Progetto Genoma (*Encode*), il **flusso dell'informazione** non può essere più descritto come lineare e predetermina-

to, dal DNA alle proteine, ma andrebbe configurato come sistemico a partire dall'ambiente e, in particolare, dal microambiente interno all'organismo stesso, e trasmesso dalle reti molecolari segnaltiche inter-cellulari e intracellulari, al su descritto *network* epigenetico e infine al DNA. Ma soprattutto: le continue modifiche epigenetiche (sia nell'assetto tridimensionale della cromatina; sia nelle modifiche molecolari delle code istoniche: in particolare acetilazioni e deacetilazioni; sia nelle marcature del DNA stesso: in particolare metilazioni) dovrebbero essere riconosciute come reattive e potenzialmente adattative e le stesse modifiche del DNA verrebbero a configurarsi come modifiche attive e almeno potenzialmente difensive della sequenza base. Le patologie croniche, degenerative, infiammatorie e neoplastiche, infine, verrebbero a configurarsi come il prodotto di un lungo processo reattivo, adattativo e, in ultima analisi, potenzialmente difensivo sempre più disturbato, in particolare nelle prime fasi della vita, da un ambiente in continua trasformazione nella sua stessa componente chimica (molecolare) e fisica (campi elettromagnetici, radiazioni ionizzanti).

Filogenesi e ontogenesi: genetica ed epigenetica

Già da quanto abbiamo detto fin qui dovrebbe essere evidente che è in atto un cambiamento radicale di paradigma che interessa *in primis* il campo della biologia molecolare e quindi della genetica, della genomica e dell'epigenetica, ma è destinato ad estendersi all'ambito della biologia dello sviluppo, della biomedicina e, in particolare, della biologia evolutiva. Si tratta evidentemente di una problematica di vastissima portata e complessità, che non possiamo qui trattare per esteso. È però necessario almeno accennare ad alcune modifiche di base del modello dominante concernenti sia il campo della biologia evolutiva e quindi della filogenesi, sia il campo della biologia dello sviluppo e quindi dell'ontogenesi individuale, senza le quali sarebbe impossibile spiegare, almeno dal nostro punto di vista,

ciò che sta avvenendo nel campo della salute umana e in particolare nel campo dei disturbi del neurosviluppo e delle malattie neuropsichiche e neurodegenerative.

Il biologo e genetista sovietico Teodosij Grigor'evic Dobzanskij, uno dei padri della moderna sintesi neo-darwiniana affermò che nulla può essere compreso in ambito biologico a prescindere dalla teoria evolutiva. Questa frase, citata da molti in modo più o meno corretto, applicata in ambito biomedico risulta particolarmente illuminante, nel senso che dovremmo sempre ricordare che il nostro organismo è il prodotto, per così dire, di due percorsi e di due processi evolutivi tra loro strettamente interconnessi almeno sul piano concettuale: la filogenesi (intesa come il processo di ramificazione delle linee di discendenza evolutiva delle varie specie) e l'ontogenesi (l'insieme dei processi che permettono lo sviluppo biologico del singolo organismo vivente dallo zigote, all'embrione, al feto e fino all'individuo completo). Il nesso tra filogenesi e ontogenesi è stato lungamente definito mediante la famosa locuzione di Ernst Haeckel "l'ontogenesi ricapitola la filogenesi", secondo cui l'ontogenesi ricapitolerebbe nelle prime fasi della vita l'intero processo filogenetico. Questa "Teoria della ricapitolazione" o "Legge biogenetica fondamentale" è stata lungamente discussa, aspramente criticata e infine abbandonata, almeno nella sua formulazione originaria. Ne è stata per contro riconosciuta la notevole forza euristica, nel senso che un parallelismo tra i due processi sussiste realmente, ma andrebbe considerato in modo differente. In sintesi, possiamo dire che l'embriologia e la biologia dello sviluppo sono state lungamente trascurate nell'ambito della biologia evolutiva, soprattutto a causa dell'affermarsi, negli anni '20 del secolo scorso (con gli studi fondamentali di Morgan), della genetica nell'ambito della sintesi neo-darwiniana. Negli anni 30 alcuni embriologi, in particolare Gavin de Beer, cercarono di reinserire l'embriologia e la biologia dello sviluppo in ambito evolutivo, ma ci vollero altri 60 anni perché i teorici della

cosiddetta teoria *evo-devo* (*Evolutionary Developmental Biology*) la rimettessero al centro della ricerca oltre che della speculazione teoretica, riproponendo in chiave diversa il parallelismo tra l'ontogenesi e la filogenesi, quanto meno nel senso che taluni eventi molecolari e cambiamenti funzionali nel controllo e nella regolazione dei geni che controllano lo sviluppo embrionale potrebbero avere un ruolo fondamentale in ambito evolutivo, determinando l'insorgenza di nuovi caratteri fenotipici trasmissibili alla progenie.

Non è possibile, in questa sede, affrontare la problematica concernente le grandi potenzialità di queste nuove teorie che secondo alcuni autori metterebbero in secondo piano il ruolo della *selezione naturale*, riconoscendo da un lato le grandi possibilità di mutamento reattivo-adattativo intrinseche al genoma, dall'altro il possibile ruolo dell'ambiente come induttore di modifiche potenzialmente evolutive soprattutto nelle prime fasi dello sviluppo embrio-fetale caratterizzate da massima plasticità epigenetica. Ci è sufficiente, ma anche necessario, sintetizzare i punti chiave di questa trasformazione concettuale, almeno per quanto attiene all'evoluzione del cervello umano, al suo rapidissimo sviluppo in epoca fetale e neonatale, al ruolo fondamentale delle informazioni provenienti dall'ambiente che in questo nuovo contesto avrebbero un ruolo, assai maggiore, di induzione dei cambiamenti o addirittura di istruzione dell'intero sistema e non soltanto un ruolo selettivo nei confronti di variazioni più o meno casuali. Semplificando al massimo potremmo dire che come il **DNA**, anche il **cervello** è, nella sua struttura fondamentale, praticamente identico in tutti gli individui della nostra specie: non soltanto le cosiddette 51-52 aree della nostra corteccia descritte circa un secolo fa dal neurologo tedesco Brodmann sono, infatti, a grandi linee le stesse sia sul piano morfologico e funzionale in ogni membro della nostra specie, ma è sempre più evidente che anche le principali reti neuronali che le collegano formano una sorta di **cablaggio ancestrale, ereditario e comune a tutti noi**. Tale cablaggio

ancestrale collega le suddette aree corticali tra loro e con la parte più antica dei sistemi nervosi centrale e periferico: cioè con la parte veramente ancestrale del sistema, in larga parte comune a tutti gli animali, almeno nella sua organizzazione di base, a partire dai rettili e, per certi versi, addirittura dai plattelminti. Per converso, ognuno di noi è anche dotato di un **cablaggio o connettoma individuale** che concerne esclusivamente il telencefalo e in particolare la corteccia ed è costituito dai trilioni di collegamenti sinaptici che si formano negli ultimi mesi dell'ontogenesi fetale e nei primi anni di vita post-natale: queste sono le **reti neuronali** propriamente dette, che determinano la vera base della nostra individualità, che già a questo punto possiamo definire come **epigeneticamente istruita/modulata nel corso dell'ontogenesi**, piuttosto che **geneticamente programmata/trasmessa nel corso della filogenesi**.

Dobbiamo, infine, almeno accennare al fatto che recentissimamente è stata dimostrata la trasmissibilità almeno parziale di un **connettoma per così dire familiare** dai genitori ai figli: è troppo presto per valutare la portata, potenzialmente rivoluzionaria, di tale scoperta, che permetterebbe almeno di ipotizzare l'esistenza di una via di trasmissione intergenerazionale del fenotipo comportamentale diretta, rapidissima e del tutto inattesa.

Per tornare alla metafora iniziale possiamo dunque sintetizzare quanto detto fin qui dicendo che come il **DNA** rappresenta una sorta di *hardware* molecolare specie-specifico, prodotto da miliardi di anni di (co)evoluzione molecolare (filogenesi), quasi identico in tutti noi e molto simile in tutti i primati, così il **cervello** può essere configurato come un *hardware* specie-specifico, prodotto da milioni di anni di (co)evoluzione probabilmente istruttivo-costruttiva oltre e più che selettiva, molto simile in tutti noi per quanto concerne la struttura e il cablaggio di base. E, per analogia, possiamo dire che come l'**epigenoma** rappresenta una sorta di *software* molecolare individuale, per la gran parte gene-

rato durante l'ontogenesi embrio-fetale in risposta, potenzialmente adattativa, alle informazioni provenienti dall'ambiente attraverso la madre, così le **reti neuronali**, che costituiscono il **connettoma** individuale, sono il prodotto di processi istruttivo-costruttivi oltre e più che selettivi, incredibilmente rapidi e complessi che si verificano essenzialmente durante l'ontogenesi embrio-fetale, sotto **controllo epigenetico e non genetico**, in risposta alle informazioni di varia e complessa natura provenienti dall'ambiente attraverso la madre, ma anche proseguono, sia pur con gradienti di velocità e complessità decrescente, praticamente per tutta la vita.

Per sintetizzare ulteriormente quanto detto fin qui potremmo anche dire che se il cervello rappresenta l'*hardware* comune all'intera specie e solo in parte modificabile (ma gli studi di *neuro-imaging* ormai dimostrano come persino la struttura macroscopica e le dimensioni e le connessioni neuronali tra le varie aree corticali si modificano nel nostro cervello continuamente in relazione alle diverse esperienze di vita e, per così dire, all'uso che ne facciamo), le reti neuronali e quindi la nostra mente/psiche rappresentano un *software* incredibilmente complesso e raffinato in grado di **auto-modificarsi** continuamente e per tutta la vita (*neuro/psico-plasticità*). Da quanto detto fin qui, possiamo meglio intendere la portata di questa rivoluzione concettuale che sta trasformando l'intero cosmo della biologia (biologia molecolare, biologia dello sviluppo, biologia evolutiva) e che di conseguenza trasformerà il panorama biomedico nei prossimi decenni.

In particolare, possiamo meglio intendere come e perché se *da un lato* il programma genetico potenziale contenuto nel DNA e, di conseguenza, le strutture anatomiche e le caratteristiche fisiologiche proprie della nostra specie sono relativamente stabili (essendo il prodotto di milioni di anni di lenta co-evoluzione adattativa in un ambiente relativamente costante sul piano chimico-fisico, come attesta il fatto che negli ultimi 6-8 milioni di anni la sequenza del DNA pro-

pria dei primati è cambiata assai poco, in particolare per quanto concerne la componente codificante le proteine), *dall'altro* la drammatica trasformazione chimico-fisica dell'ambiente indotta dall'uomo in pochi decenni (un lasso di tempo del tutto irrilevante in ambito bio-evolutivo) sembra poter determinare una sorta di *stress* epigenetico e, di conseguenza, una vera e propria instabilità genomica non solo e non tanto a carico dei tessuti più sollecitati o più direttamente esposti negli organismi maturi (con azione pro-cancerogena), ma anche soprattutto negli organismi in via di sviluppo, in relazione alla maggiore plasticità epigenetica e genomica delle cellule poco differenziate (cellule embrionali e gameti).

Se dunque nei prossimi anni risulterà in modo sempre più chiaro che l'ambiente è in grado di trasformare il nostro fenotipo, tanto in senso fisiologico che patologico, inducendo le continue modifiche reattivo-adattative del nostro (epi)genoma (facendo leva, nel breve periodo, sul *software* epigenetico, ma agendo nel medio lungo termine sullo stesso DNA) e se sarà definitivamente dimostrato che almeno una parte di queste modifiche genomiche (soprattutto quelle concernenti lo sviluppo embrionale fetale, evidenziate dalle teorie evo-devo) si trasmette verticalmente da una generazione all'altra, anche la medicina dovrà riconoscere all'ambiente e, in particolare, alla drammatica trasformazione chimico-fisica di tutti i comparti dell'ecosfera (atmosfera, idrosfera, litosfera, biosfera e catene alimentari) che l'uomo ha determinato in pochi decenni un ruolo fondamentale.

Per limitarci all'ambito che ci interessa in questa sede possiamo sottolineare come, già sulla base di quanto detto fin qui, l'incremento continuo e rapido dei principali disturbi del neurosviluppo e delle malattie neuropsichiatriche maggiori vada interpretato come la diretta conseguenza di un'esposizione sempre più precoce e massiva dell'embrione, del feto e del bambino ai fattori ambientali potenzialmente (epi)genotossici che abbiamo precedentemente elencato,

piuttosto che di un improvviso e difficilmente spiegabile incremento di mutazioni stocastiche del DNA. Per dirla in altri termini e per riprendere le metafore che abbiamo utilizzato fin qui possiamo dire che tali patologie andrebbero considerate, almeno per la parte in continuo aumento, **disturbi del software epigenetico e connettomico** (e come tali prevenibili e reversibili), piuttosto che come il prodotto di danni irreversibili dell'**hardware genetico e cerebrale**.

A questo punto possiamo tornare alla problematica che abbiamo enunciato nelle prime righe di questo documento. La nostra relazione verterà su questa complessa tematica. A tal fine dovremo analizzare brevemente quelli che sembrano essere i maggiori fattori di rischio e di danno all'origine della "pandemia silenziosa" di disturbi del neurosviluppo. Cercheremo poi di dare una risposta al fatto che la gran parte della letteratura scientifica sull'argomento continua a sostenere che le due principali forme di disturbo del neurosviluppo infantile e adolescenziale, i disturbi dello spettro autistico e la schizofrenia, avrebbero origine genetica. Infine proporremo alcune strategie di prevenzione primaria e diagnostica precoce fondamentali per meglio affrontare, nei prossimi anni, il problema.

I fattori di rischio

Sempre più numerose sono le ricerche che dimostrano la maggior sensibilità di alcuni periodi critici dello sviluppo fetale e infantile (*windows of exposure*) alle informazioni e sollecitazioni provenienti dall'ambiente. Nella nuova prospettiva epigenetica, particolare attenzione deve essere prestata all'ultimo periodo di gestazione e alla prima fase di vita dei bambini (primi 1000 giorni di vita), poiché è in questo periodo che la plasticità di sviluppo è massima e l'individuo programma epigeneticamente i propri tessuti ed organi, e, in particolare, il proprio *connettoma*.

Tra i possibili meccanismi patogenetici implicati bisogna distinguere quelli le-

gati alle caratteristiche neurotossiche proprie di alcune sostanze (pesticidi e metalli pesanti come il piombo e il mercurio sono emblematici in tal senso) e quelli più complessi di tipo epigenetico che sono, per definizione, particolarmente significativi nelle prime fasi della vita, di per sé caratterizzate da massima plasticità dello sviluppo.

Che un'esposizione precoce a piombo, mercurio, arsenico, toluene, PCBs o IPA possa danneggiare seriamente il cervello è noto ormai da decenni e non sono pochi gli studi che hanno messo in relazione l'incremento drammatico delle malattie del neuro-sviluppo registrato negli ultimi anni con la diffusione sempre più capillare di queste sostanze in atmosfera (sia in ambito *indoor*, che *outdoor*), falde idriche, catene alimentari. È importante sottolineare come la diffusione praticamente ubiquitaria di inquinanti potenzialmente sinergici, di decine di migliaia di molecole di sintesi e di prodotti di scarto dei processi termochimici (traffico veicolare, impianti di incenerimento installati a ridosso dei centri urbani) rappresenti una novità praticamente assoluta nella storia umana, in particolare per ciò che concerne l'embrione, il feto e il bambino in genere. A questo proposito è anche opportuno ricordare come, se per ogni altro organo o tessuto esiste una specifica finestra di esposizione embrio-fetale abbastanza delimitata in cui la sensibilità a fattori stressanti e/o tossici è massima, per quanto concerne il cervello la fase precoce di iper-sensibilità a fattori epigenotossici concerne l'intera vita fetale e si protrae nei primi 2 anni di vita: praticamente l'intero arco di tempo destinato alla costruzione delle reti neuronali, cioè del *connettoma*. Forse il più noto di questi agenti inquinanti è il piombo, la cui azione neuro-lesiva anche a dosi infinitesimali, la decennale persistenza nei tessuti adiposo e osseo della madre e la capacità di oltrepassare il filtro placentare e la barriera ematoencefalica sono largamente provate. Notevolmente ridotto nell'aria delle grandi città, il piombo rimane un inquinante diffuso sia nelle catene alimentari che *indoor*. Un altro metallo pesante e neurotossico è il

mercurio, che analogamente al piombo interferisce con la differenziazione neuronale, la mielinizzazione, la sinaptogenesi e che è tuttora un inquinante ubiquitario, principalmente quale prodotto di scarto nei processi termochimici.

Che il ruolo neurotossico di molti inquinanti ambientali sia stato lungamente sottovalutato lo dimostra ancor meglio il caso dei pesticidi. Sappiamo da tempo che molte molecole utilizzate come tali, specie in ambito agricolo, ma anche casalingo, agiscono come veri e propri neuro-veleni e che anche in altri mammiferi l'esposizione prenatale agli antiparassitari organoclorurati dieldrin e lindano altera le sinapsi, riducendo l'espressione, la conformazione e le capacità di legame del recettore GABA-A del tronco encefalico. Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato come sia l'esposizione prenatale quella da temere maggiormente. Uno studio recente ha dimostrato, utilizzando le stime di esposizione tratte da un *database* storico, che i bambini nati da madri maggiormente esposte in gravidanza a insetticidi organoclorurati hanno 7,6 volte più probabilità di essere diagnosticati con sindromi dello spettro autistico rispetto ai figli di madri che hanno vissuto nel quartile più basso di esposizione. In un altro studio prospettico di coorte è stato osservato un aumento del 230% di sintomi tipici dei disturbi pervasivi dello sviluppo per aumenti di 10-nM/L dei livelli materni prenatali di metaboliti urinari di insetticidi organofosfati.

Nel giugno 2000, l'Agenzia americana per la Protezione dell'Ambiente (Environmental Protection Agency, EPA) ha annunciato il divieto di commercializzare, a partire dal 31 dicembre 2001, il clorpirifos, un insetticida organofosfato tra i più utilizzati per uso residenziale. Nell'ambito di uno studio di coorte prospettico iniziato nel 2003 livelli rilevabili di clorpirifos erano stati trovati in tutti i campioni di aria indoor e nel 60-70% di campioni di sangue raccolti da madri e neonati al momento del parto. Inoltre i livelli ematici materni e quelli dei neonati risultavano fortemente correlati, il che indicava che il pesticida attraversa

facilmente e rapidamente la placenta. Gli effetti sullo sviluppo motorio e cognitivo dell'esposizione prenatale furono valutati in 254 bambini, nei primi tre anni di vita, in funzione dei livelli di clorpirifos nel plasma del cordone ombelicale e i risultati furono pubblicati nel 2006 su *Pediatrics*: a tre anni di età i bambini più esposti presentavano un punteggio significativamente più basso rispetto ai meno esposti nella valutazione delle capacità mentali e motorie; nel tempo i deficit cognitivi e psicomotori aumentavano; disturbi dello spettro autistico e Sindrome da Difetto di Attenzione e Iperattività (ADHD) a tre anni erano infine più frequenti nei bambini con maggiore esposizione.

Per quanto concerne i meccanismi epigenetici in atto, le ipotesi concernenti il nesso tra esposizione ambientale precoce ad agenti neurotossici e continuo incremento di disordini dello spettro autistico e, più in generale, di patologie del neurosviluppo, neuropsichiche e neurodegenerative, sono molto complesse, ma sempre meglio comprese nell'ambito della cosiddetta teoria delle origini embrio-fetali delle malattie croniche dell'adulto, che spiega appunto come, nelle primissime fasi della vita, le informazioni provenienti dall'ambiente possano indurre modificazioni reattivo-adattive e persino predittive nel genoma fetale (*fetal programming*) che possono poi avere un impatto di lungo termine tanto per l'organismo direttamente interessato, quanto per le generazioni successive.

Infiammazione e autoimmunità materna ed effetti psico-neurotossici sul feto

Data l'importanza delle finestre di vulnerabilità in epoca embrio-fetale, grande attenzione è stata rivolta alla possibile interferenza di un'attivazione immunologica materna (MIA) durante la gestazione. Uno studio di coorte danese ha valutato la correlazione tra la diagnosi di autismo e i ricoveri ospedalieri materni per infezioni contratte durante la gravidanza. È risultato aumentato il

rischio di autismo nei figli di madri che avevano contratto infezioni virali nel primo trimestre di gravidanza o infezioni batteriche nel secondo trimestre. In uno studio condotto per valutare la possibile correlazione tra infezione materna da virus influenzale e rischio di ASD per figlio, la correlazione non è risultata con l'aver contratto l'influenza durante la gestazione, bensì con l'insorgenza di episodi febbrili, in particolare se non modulati dall'assunzione di antipiretici. Oltre agli effetti dell'attivazione immunitaria su base infettiva, è stato ipotizzato un ruolo dell'autoimmunità materna: ipotesi confermata dagli studi epidemiologici di Sweeten et al.

In particolare, è stata evidenziata una correlazione con tiroidite autoimmune, febbre reumatica, artrite reumatoide, celiachia, colite ulcerosa, psoriasi.

Un altro aspetto relativo alla possibile influenza del sistema immunitario materno durante la vita intrauterina riguarda la produzione di autoanticorpi diretti verso antigeni del SNC del feto. La letteratura riporta numerosi riscontri di autoanticorpi diretti verso antigeni cerebrali in bambini e adulti con ASD. Il fatto che le positività riguardino differenti antigeni, potrebbe essere dovuto a un'attivazione policlonale analoga a quanto si osserva nelle malattie autoimmuni, in cui la distruzione tissutale rende «visibili» alcuni epitopi normalmente non accessibili nel tessuto integro: in questo caso, la produzione di autoanticorpi sarebbe conseguenza e non causa di danno a livello del SNC. Attualmente non c'è consenso circa il possibile ruolo degli autoanticorpi riscontrati in soggetti con ASD e non si dispone di evidenze sufficienti per stabilire se alcuni di essi abbiano un ruolo patogenetico, ad esempio, bloccando una funzione recettoriale o inducendo un'attivazione neurogliale o un danno cellulare.

Diverso è il discorso per gli anticorpi materni trasmessi per via trasplacentare. La presenza di anticorpi materni diretti verso antigeni cerebrali del feto è stata riscontrata nel 12% delle madri di figli con autismo, mentre non è sta-

ta rilevata nelle madri di bambini con sviluppo tipico. Il dato suggerisce un possibile ruolo attivo di questi anticorpi nell'alterazione del neuro-sviluppo fetale, con conferma in modelli animali.

Patologie metaboliche materne ed effetti psico-neurotossici sul feto

Esistono numerose evidenze scientifiche che suggeriscono come i disordini metabolici materni provochino alterazioni dei meccanismi epigenetici, in grado di contribuire alle anomalie dello sviluppo neurologico e del metabolismo nella prole. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato che i feti esposti a condizioni metaboliche materne alterate sono maggiormente a rischio di sviluppare patologie dello spettro autistico, ritardi dello sviluppo, ADHD e inoltre disordini alimentari e disturbi psicotici più avanti nella vita. Ne consegue che l'intervento precoce nella gestione dei disordini metabolici in fase di pre-concepimento è uno dei passaggi precauzionali necessari per mitigare gli effetti negativi sul feto in via di sviluppo.

Il diabete mellito gestazionale è una condizione caratterizzata da valori di glicemia oltre la norma, suggestivi di diagnosi di diabete, che si instaura durante la gravidanza in donne che, prima di essa, non erano diabetiche. Il considerevole aumento della sua incidenza (le stime parlano del 2,2% nel 2000 fino al 4,4% nel 2030) è imputato prevalentemente ai cambiamenti nello stile di vita, all'obesità ed altri fattori che metterebbero le donne in età fertile a rischio di sviluppare il diabete durante la gravidanza.

È stato dimostrato che il diabete materno induce lo stress ossidativo e l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che a loro volta alterano lo stato di metilazione del DNA nell'embrione. È stata inoltre documentata l'alterata espressione di diversi fattori di trascrizione implicati in segnali coinvolte nello sviluppo del cervello negli embrioni di gravidanza diabetica nei topi, suggerendo che il diabete mater-

no possa interferire con la segnalazione molecolare. Alcuni studi hanno recentemente dimostrato che l'iperglicemia in topine gravide perturba i meccanismi epigenetici embrionari alterando l'organizzazione della cromatina, le marcature istoniche, le metilazioni del DNA e l'espressione degli RNA minori e interferendo sulla differenziazione del sistema nervoso centrale.

È importante capire in che modo l'iperglicemia alteri questi meccanismi molecolari epigenetici durante lo sviluppo fetale che possono avere un'influenza pesante sullo sviluppo psico-neurologico della prole. Recentemente, molti studi hanno tentato di comprendere i meccanismi molecolari ed epigenetici delle malformazioni cerebrali indotte dal diabete. Poiché alcuni di questi cambiamenti epigenetici sono inoltre ereditabili, tutto ciò è di grave preoccupazione a causa dei possibili effetti transgenerazionali. Pertanto, la diagnosi precoce e il controllo stretto dei livelli di glucosio nel sangue materno devono essere considerati fondamentali per ridurre il rischio di sviluppare disordini del neurosviluppo nella prole di madri diabetiche.

L'obesità materna, come anche l'eccessivo aumento di peso durante la gravidanza, determina un aumento sistemico degli acidi grassi e del glucosio insieme ad un'alterata produzione di neuro-ormoni e citochine infiammatorie. Attraversando la placenta, queste molecole entrano nella circolazione fetale, determinando cambiamenti nell'ambiente neuroendocrino e disturbando il normale sviluppo dei circuiti neurali. È stato anche dimostrato che uno squilibrio nell'ambiente nutrizionale materno influisce sugli enzimi coinvolti nelle modulazioni dell'epigenoma fetale. Una serie di sperimentazioni condotte sui topi ha evidenziato l'esistenza di un legame tra tali cambiamenti epigenetici indotti dall'alimentazione e disturbi del neurosviluppo nella progenie. In particolare l'aumento dell'indice di massa corporea delle madri sembra produrre una diminuzione della metilazione del DNA nella prole. Inoltre, l'obesità materna innesca

o comunque favorisce l'insorgenza di altri stati metabolici alterati, come ad esempio il diabete.

In alcuni casi le anomalie dello sviluppo neuropsichico infantile sembra tuttora essere connesso a problemi di ipotiroidismo congenito: i bambini nati da madri che presentano una condizione di ipotiroidismo subclinico durante la gestazione mostrano anomalie nello sviluppo intellettuale e motorio a 25-30 mesi di età. Tali risultati sono stati confermati anche nei topi di laboratorio: ratti femmine alimentate con una dieta povera di iodio dal periodo pre-gestazionale fino alla fine dell'allattamento hanno mostrato una riduzione significativa dell'ormone T4 che ha causato ritardi significativi dello sviluppo cerebrale fetale.

Stress materno-fetale ed effetti psico-neurotossici sul feto

È importante ricordare come lo stress materno-fetale e perinatale persistente giochi un ruolo di prim'ordine nella alterata programmazione epigenetica di fondamentali aree del cervello e del cosiddetto asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico del feto. Vari studi, tanto sperimentali su animali che epidemiologici, hanno dimostrato come i soggetti che abbiano sofferto durante l'infanzia maltrattamenti, isolamento sociale e gravi carenze affettive corrano seri rischi di andare incontro, anche dopo decenni, a depressione maggiore, alterazioni permanenti dell'asse dello stress, e persino lesioni irreversibili dell'ippocampo e delle arborescenze dendritiche dei neuroni della corteccia frontale. È importante ricordare come, in questi stessi soggetti, siano evidenziabili un incremento significativo dei marcatori di neuro-infiammazione cronica e disturbi endocrino-metabolici quali obesità, diabete 2-ipercolesterolemia-ipertensione (sindrome metabolica), malattie cardiovascolari e polmonari croniche, cancro e come il meccanismo eziopatogenetico di base sembri consistere in lesioni epigenetiche, genetiche o addirittura cromosomiche, la più rivelante delle quali è forse la "fragilizzazione" dei telomeri

che apre la strada a senescenza precoce, malattie croniche e cancro.

Nascite pretermine e infiammazioni placentari ed effetti psico-neurotossici sul feto

Oggi un bambino su dieci nasce da gravidanze pre-termine e si assiste ad un aumento significativo dei cosiddetti "grandi prematuri". Inoltre è stato recentemente segnalato in tutto il mondo un incremento significativo di placente patologiche, tendenzialmente invasive nei confronti dell'endometrio e, in taluni casi, del miometrio e di altri tessuti ed organi pelvici materni (placente accretae, incretae, percretae). È stato ipotizzato che all'origine di questi fenomeni possa esserci una riduzione dei meccanismi di tolleranza materno-fetale ed un incremento dei fenomeni flogistici locali e sistemici. Abbiamo già visto come stati di infiammazione materno-fetale persistente possano interferire negativamente con lo sviluppo del cervello. Bisogna però sottolineare come la prematurità di per sé sembri rappresentare un fattore di rischio importante per ciò che concerne i disturbi del neurosviluppo per il semplice fatto che la parte finale dello sviluppo cerebrale avviene nel nato prematuro in un ambiente estremamente diverso da quello uterino. Per capire l'importanza di tutto questo è sufficiente ricordare come il cervello cresca ad un ritmo sorprendente sia durante lo sviluppo embriofetale, sia nel corso dei primi anni di vita. È stato calcolato che circa 250.000 neuroni vengono aggiunti ogni minuto, ma è bene sottolineare che si tratta soltanto di una cifra indicativa e che negli ultimi due mesi il tasso di proliferazione cellulare è molto maggiore: alla nascita sono infatti presenti nella sola corteccia circa 30 miliardi di neuroni, ognuno dei quali presenta circa 2500 sinapsi. Questo significa che buona parte dello sviluppo cerebrale si verifica negli ultimi due mesi della vita fetale: per questo motivo il cervello al sesto mese è ancora praticamente liscio, visto che le principali circonvoluzioni si formano in relazione al ridursi progressivo degli

spazi di crescita. Tutto questo significa, appunto, che soprattutto nei "grandi prematuri" questa fase fondamentale dello sviluppo cerebrale avviene in condizioni e con modalità molto differenti da quelle che sono state "naturali" per milioni di anni. Si tratta di un dato non trascurabile: se è vero che oggi si registrano circa 15 milioni di parti prematuri è evidente che questo rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio anche per ciò che concerne i disturbi del neurosviluppo.

Un altro periodo estremamente delicato per ciò che concerne uno sviluppo fisiologico e patologico del cervello è rappresentato dall'adolescenza. A questo proposito occorre ricordare che all'età di 2 anni il cervello ha raggiunto circa l'80% della dimensione adulta e presenta un numero veramente esorbitante di connessioni sinaptiche (circa 10-12 mila per ogni neurone), parte delle quali dovrà essere eliminata per "apoptosi selettiva" (in proporzione inversa al tasso di utilizzo) negli anni successivi. Tale fenomeno, denominato *potatura* (*pruning*), raggiunge il suo acme durante l'adolescenza, notoriamente un momento di trasformazione radicale e a volte drammatico del "carattere". Sembrerebbe che, se all'origine dei disturbi del neurosviluppo potrebbero esserci problemi di alterata sinaptogenesi e disturbi nella costruzione delle reti neuronali, uno dei

meccanismi neurobiologici fondamentali nella genesi delle patologie neuropsichiatriche maggiori e in particolare della schizofrenia potrebbe essere proprio un'alterazione dei meccanismi di *pruning* (in entrambi i casi si tratta evidentemente di processi fisiologici sotto controllo epigenetico).

Epigenetica versus genetica

A questo punto possiamo dare una prima risposta critica all'interpretazione, tuttora prevalente in letteratura, delle principali forme di disturbo del neurosviluppo infantile e adolescenziale, i disturbi dello spettro autistico e la schizofrenia, come patologie con origine essenzialmente genetica.

A questo fine è utile *in primis* ricordare che molte delle modifiche genetiche recentemente segnalate come associate sia ad autismo, sia a schizofrenia, e in particolare le cosiddette *copy number variations* (alterazioni del numero di copie di un tratto di DNA: duplicazioni, delezioni, moltiplicazioni o inserzioni) sono per la quasi totalità variazioni *de novo*, presenti cioè nel genoma del bambino malato (e a volte nei gameti parentali), ma non nel DNA dei genitori. Non si tratta quindi di mutazioni ereditarie, bensì di modifiche genomiche

reattive e comunque di recentissima acquisizione, perfettamente compatibili con il nuovo modello, ma assai difficili da spiegare sulla base del vecchio paradigma delle mutazioni stocastiche. Bisognerà, per meglio comprendere l'intero quadro, collegare questi dati genetici agli studi più recenti che mostrano le modifiche epigenetiche reattive alle diverse esposizioni ambientali precoci e le interferenze di queste modifiche molecolari sulla struttura connettomica in rapidissimo sviluppo nel feto, nel bambino e nell'adolescente.

Possiamo sintetizzare quanto detto fin qui sottolineando che se è vero che l'ultima parte del periodo embrio-fetale rappresenta quello maggiormente dipendente dalle informazioni provenienti dall'esterno (controllo epigenetico *versus* programmazione genetica), più sensibile alle possibili interferenze ambientali negative e fondamentale per ciò che concerne la sinaptogenesi e la costruzione delle reti neuronali (perturbate nei disturbi del neurosviluppo), sarà sempre più importante puntare la nostra attenzione su questa fase fondamentale della vita, alla ricerca dei principali fattori di rischio e per la messa in campo di precise strategie di *prevenzione primaria* basate sulla riduzione dell'esposizione materno-fetale ai suddetti fattori di rischio.

Febbre e dolore nel bambino: il ruolo della compliance per l'efficacia terapeutica

Miraglia del Giudice M.

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

La febbre è un problema frequente nei bambini di ogni età e rappresenta il principale motivo di accesso al pronto soccorso in età pediatrica. La corretta gestione del bambino con febbre rappresenta quindi un problema quotidiano per il pediatra. Sono state recentemente pubblicate le linee guida sulla febbre dalla Società Italiana di Pediatria allo scopo di uniformare i comportamenti tra i medici e diffondere i corretti comportamenti anche tra i genitori e le famiglie. Secondo le linee guida la febbre andrebbe trattata con farmaci antipiretici solo in presenza di malessere generale del bambino. La febbre favorisce un'efficace risposta contro le infezioni e per tale motivo non andrebbe trattata. Gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica sono paracetamolo e ibuprofene. Mentre alcuni studi hanno riportato un'efficacia superiore di ibuprofene rispetto a paracetamolo, in nessuno studio paracetamolo è risultato avere un'efficacia superiore a ibuprofene. In questi studi ibuprofene ha dimostrato maggiore rapidità d'azione (agisce in soli 15 minuti) rispetto al paracetamolo, con maggiore durata dell'effetto antifebbrile (fino a 8 ore) e maggiore efficacia nel sollievo dal malessere del bambino.

Le dosi raccomandate sono per ibuprofene, 20-30 mg/kg/die suddivisa 3 volte al giorno a intervalli di 6-8 ore mentre per paracetamolo 40 mg/kg/die suddivisa 4 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore.

La compliance alla terapia è un fattore fondamentale per assicurare l'ottimale efficacia del trattamento prescritto. Per ottenere una buona compliance è importante fornire ai genitori indicazioni chiare in merito alla formulazione prescritta e al dosaggio raccomandato

E' altrettanto importante la scelta del principio attivo e della formulazione più adatta alle esigenze del bambino. Tra i fattori che influenzano la compliance vi sono infatti la forma farmaceutica, la palatabilità del farmaco, il volume di farmaco somministrato e il numero di somministrazioni per giorno. In pediatria è cruciale la disponibilità di formulazioni differenti per uno stesso principio attivo, per consentire una somministrazione semplice, accurata e sicura con il minore impatto sul bambino. Una delle questioni più importanti da considerare nello sviluppo di medicinali per i pazienti pediatrici è la **forma di dosaggio** che deve essere la più appropriata in relazione all'età, alle condizioni cliniche e alle esigenze del bambino.

Più il farmaco è **palatabile**, più elevata sarà la compliance alla terapia. Questo punto è particolarmente importante per l'accettabilità delle formulazioni liquide (le più appropriate per i pazienti pediatrici più giovani) o in altre formulazioni orali come le formulazioni masticabili o orodispersibili.

Riguardo il **volume di farmaco** somministrato e la **frequenza di somministrazione** giornaliera, la somministrazione di volumi elevati, così come un elevato numero di somministrazioni giornaliere, possono influire sia sul bambino che sui genitori. Per aumentare la compliance è utile ridurre al minimo il volume di liquido da somministrare e la frequenza di somministrazione giornaliera.

In conclusione, le formulazioni liquide, come le sospensioni orali, risultano essere le più appropriate e accettate in età pediatrica. Tra i fattori critici da considerare c'è il volume che deve essere ridotto, soprattutto nei bambini più grandi e di peso superiore. Le formulazioni rettali sono indicate in caso di somministrazione orale mal tollerata o in presenza di nausea e/o vomito e generalmente maggiormente accettate nei bambini più piccoli.

Le formulazioni masticabili insieme alle sospensioni orali risultano essere tra le forme di somministrazione più accettate nei bambini in età scolare dai 6 ai 12 anni.

Tra le formulazioni orali, quelle orodispersibili risultano essere la forma di somministrazione di scelta nella fase adolescenziale dai 12 ai 16/18 anni.

Reflusso gastroesofageo ed asma: nuove evidenze

Miraglia del Giudice M, Indolfi C, Campana G, Noschese I, Decimo F.

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica - Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

Nel XVIII secolo, un medico svedese, Nicholas Rosen von Rosenstein, fu il primo a ipotizzare una correlazione tra tosse e abitudini alimentari.

Questa teoria fu ripresa quasi un secolo dopo da Sir William Osler, sottolineando che "un sovraccarico dello stomaco, specie nel pasto serale, porterebbe in alcuni soggetti predisposti ad una sintomatologia asmatica". Successivamente, in epoche più recenti, una revisione di 20 studi osservazionali analizzanti pazienti con possibile associazione asma/reflusso, riportò una prevalenza di 22,8% di pazienti asmatici di età compresa dai 2 ai 17 anni una condizione di RGE, confermando quindi la possibilità di una correlazione delle due patologie, senza tuttavia prove utili per spiegare il rapporto causa-effetto. Tuttavia, una relazione causale tra queste due patologie risulta oggi ancora controversa.

Ipotesi patogenetiche

Sono state formulate due teorie:

1. "Reflux Theory" dove il danno a livello dell'albero respiratorio è mediato dal fenomeno della microaspirazione: uno degli studi più convincenti è stato eseguito da Tuchman e colleghi che, in una cavia di gatto, iniettando 10 ml di acido nell'esofago, hanno riscontrato un aumento della resistenza polmonare di 1,5 volte, comparandolo all'instillazione di 50 μ L di acido in trachea che determinerebbe un aumento della resistenza polmonare di ben 5 volte. Per di più, è stata riconosciuta una risposta vago-mediata all'acido in quanto l'effetto dell'acido a livello tracheale è stato totalmente abolito nelle cavie vagotomizzate. All'uomo è stata eseguita una pH-metria a livello faringeo, al di sopra dello sfintere esofageo superiore, e contemporaneamente una a livello dell'esofago distale riscontrando che il 5% degli episodi di reflusso sono accompagnati da un ab-

bassamento del pH a livello della sonda faringea, ipotizzando quindi una microaspirazione dalla faringe verso le vie respiratorie. Il passo successivo fu il monitoraggio contemporaneo del pH esofageo e tracheale in pazienti affetti da asma scarsamente controllato. Da questa prova è scaturito che il 13,5% dei pazienti che hanno avuto un reflusso maggiore di 5 minuti, il pH tracheale ha subito un calo, riscontrando inoltre una riduzione marcata del PEF. Da queste prove abbiamo la conferma che un'esposizione all'acido delle vie respiratorie provocherebbe un significativo deterioramento della funzionalità respiratoria.

2. "Reflex Theory": la broncocostrizione è il risultato dell'attivazione di vie nervose da parte dell'acido a livello esofageo. Questi neuroni sensori trasmettono un segnale ai neuroni presenti a livello del midollo allungato i quali, a loro volta, regolano le stimolazioni vagali efferenti. Gli stessi neuroni sensori esofageo possono proiettare fibre assoniche a livello delle vie respiratorie, permettendo il rilascio di neuropeptidi e modulando lo stato di eccitabilità dei neuroni dei gangli del parasimpatico, provocando di conseguenza contrazione delle fibrocellule muscolari e broncocostrizione. I protoni che giungono alle vie respiratorie stimolerebbero direttamente le cellule nervose capsaicino-sensibili promuovendo broncocostrizione e la cosiddetta "neurogenic inflammation".

Sontang e Harper dimostrarono che la pressione dello sfintere esofageo inferiore nei soggetti asmatici era più bassa dei soggetti sani, molto probabilmente dovuta al fenomeno dell'intrappolamento dell'aria che si verifica in questa patologia, che determinerebbe un abbassamento del diaframma.

Per di più, la tosse e gli sforzi respiratori determinati dall'asma porterebbero

ad un aumento del gradiente pressorio a livello diaframmatico, dovuto ad una diminuzione della pressione intratoracica ed un aumento di quella intra-addominale, con possibile generazione di un'ernia iatale che comprometterebbe ulteriormente la continenza dello sfintere stesso.

Gli effetti della terapia con inibitori di pompa protonica sono stati valutati in 27 pazienti pediatrici con asma non controllato dalla comune terapia. I risultati hanno dimostrato una riduzione della necessità di farmaci antiasmatici dopo un anno di trattamento combinato esomeprazolo/metoclopramide e, nei sei mesi successivi, hanno dichiarato una riduzione degli accessi asmatici.

Nuove evidenze

Abbiamo recentemente condotto uno Studio Multicentrico, Prospettico, Comparativo, Randomizzato-Controllato, con l'obiettivo primario di valutare, in una popolazione di bambini affetti da asma scarsamente controllato, l'efficacia del Magnesio Alginato somministrato random in aggiunta alla normale terapia antiasmatica, versus il Lansoprazolo versus un gruppo di controllo.

Sono stati reclutati 122 pazienti rivalutati dopo 4 e 8 settimane dall'inizio del trattamento. Ogni paziente è stato sottoposto a valutazione clinica e spirometrica, con registrazione dei dati riportati sul diario clinico e dello score sintomatologico mediante ACQ ed ACT. L'Asthma Control Test (ACT) e l'Asthma Control Questionnaire (ACQ) sono i questionari utilizzati per la valutazione del controllo dell'asma. L'ACT prevede 5 domande riguardanti l'effetto dell'asma sulla qualità della vita del paziente. L'ACQ è costituito da 6 domande sull'intensità e la frequenza dei sintomi di asma associate alla valutazione dei parametri spirometrici. I risultati dello studio hanno mostrato una riduzione del punteggio ACQ e ACT sta-

tisticamente significativa già dopo 4 settimane nel gruppo trattato con Magnesio Alginato rispetto al lansoprazolo e ai controlli. Tale miglioramento è risultato

essere ancora più marcato dopo le 8 settimane di terapia. In conclusione quindi i nostri dati hanno evidenziato che il Magnesio Alginato, in aggiunta alla terapia

antiasmatica, si è dimostrato efficace nel controllo dell'asma in una popolazione di bambini affetti da asma scarsamente controllato.

Vitamine di Gruppo B: cosa c'è di nuovo

Bona G, Savastio S.

Clinica Pediatrica - Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Il complesso vitaminico B comprende un gruppo di vitamine, che il nostro corpo non è in grado di sintetizzare e che pertanto vanno assunte attraverso l'alimentazione.

Una delle caratteristiche che accomuna quasi tutte le vitamine del gruppo B è la termolabilità, eccezion fatta per le vitamine B2, B3 e (parzialmente) la B12: la cottura degli alimenti riduce il contenuto vitaminico complessivo. Alcune vitamine del complesso B sono anche fotosensibili (vitamina B2, B6); pertanto, la loro presenza nei cibi dipende dall'esposizione di questi ultimi alla luce e dalla lunghezza e/o metodo di conservazione. Inoltre, diversi tipi di farmaci (antimalarici, antitubercolari, inibitori di pompa e farmaci anticonvulsivanti), riducono la biodisponibilità delle vitamine di gruppo B e ne ostacolano l'utilizzo da parte dell'organismo.

Una alimentazione ricca di carne, cereali integrali, verdure a foglia verde, semi oleosi, frutta secca e legumi ci assicura una dose sufficiente della maggior parte di queste vitamine. Le dosi giornaliere consigliate dai LARN (livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana) variano a seconda dell'età della persona o di particolari condizioni cliniche.

Il complesso vitaminico B partecipa a importanti reazioni enzimatiche necessarie per differenti processi metabolici, in grado di ricavare energia, partecipare allo sviluppo cellulare e alla modulazione del sistema nervoso.

In particolare una carenza di vitamina B1 e B3 determina alterazioni del sistema nervoso centrale. La Vitamina B5 (acido pantotenico), la vitamina B8 (biotina) e la vitamina B3 (niacina) agiscono come coenzimi per alcune carbossilasi, coinvolte nel metabolismo energetico, sintesi degli acidi grassi, catabolismo degli aminoacidi. La vitamina B6 o piridossina è un cofattore nel ciclo dei folati e nella sintesi di neuro-

trasmettitori quali dopamina, serotonina, GABA, noradrenalina e melatonina. Una sua carenza è rara, determina anemia, alterazione del comportamento, declino cognitivo, neurite periferica, dermatite.

Le vitamine B9 o acido folico e B12 o cobalamina sono forse le più note e studiate vitamine del gruppo B. L'acido folico è una vitamina idrosolubile necessaria per reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA, per il metabolismo dell'omocisteina e per altre importanti reazioni di divisione cellulare in caso di crescita rapida. Negli ultimi decenni, l'acido folico è stato riconosciuto come essenziale nella prevenzione delle malformazioni congenite del tubo neurale.

La vitamina B12 contribuisce alla sintesi del DNA e dell'emoglobina ed è fondamentale per tenere ai giusti livelli l'omocisteina, tossica a livello endoteliale. Per le persone onnivore è difficile risultare in carenza di B12 (ad eccezione delle persone anziane), diverso invece il discorso per i vegani a cui è consigliata l'integrazione o attraverso alimenti fortificati o con veri e propri integratori. Gli alimenti che contengono vitamina B12 sono soprattutto quelli di origine animale. La carne è quello che ne contiene la maggiore quantità, con al primo posto il fegato di ovino, seguono altri tipi di carne come il vitello, il pollo, il tacchino, ma anche pesci come lo sgombrò, il salmone, il polpo, e mitili come cozze e ostriche. Altri alimenti che contengono cobalamina (in concentrazioni molto inferiori rispetto alla carne), sono le uova (di gallina, di oca, di anatra) e i formaggi (parmigiano, caciotta, mozzarella).

La carenza di questa vitamina è assolutamente da non sottovalutare, dato che può portare a danni neurologici permanenti, oltre che anemia megaloblastica, disturbi a livello cognitivo e ad accumulo di omocisteina, con aumentato rischio di insorgenza di attacchi cardiaci, ictus e trombosi vascolare.

Recentemente si sta indagando in ambito pediatrico su deficit di acido folico e vitamina B12 in diverse popolazioni a rischio quali bambini obesi o con malattie infiammatorie croniche.

Dati in letteratura evidenziano come uno stato di obesità sia correlato a un deficit di vitamina B12 e folati e una supplementazione con vitamina B12 sembrerebbe un intervento efficace nella riduzione dell'iperomocisteinemia.

Lavori su soggetti adulti hanno evidenziato una correlazione inversa tra BMI e livelli di vitamina B12 con più bassi valori di acido folico e B12 negli obesi e sovrappeso, soprattutto se ipertesi, rispetto ai controlli normopeso e un aumento dei livelli di omocisteina.

Pochi sono gli studi in età pediatrica. Dati in letteratura hanno evidenziato come anche nei bambini tra i 9 e i 13 anni bassi livelli di vitaminemia B12 siano associati ad aumentati valori di omocisteina e livelli di acido folico e cianocobalamina siano inversamente correlati con il BMI. Elevate concentrazioni di vitamina B12, inoltre, sembrerebbero protettivi per obesità, a indicare come questi micronutrienti potrebbero giocare un ruolo nell'adipogenesi e nel rischio di obesità in età pediatrica.

Recentemente si sta indagando anche l'associazione tra acido folico e malattie infiammatorie del sistema respiratorio in presenza o meno di atopia. Dai dati ottenuti dallo studio NHANES su soggetti adulti e bambini, i livelli di acido folico sono risultati inversamente correlati ai livelli totali di IgE, con un rischio di IgE totali elevate, atopia e wheezing: maggiori livelli di acido folico ridurrebbero quindi il rischio di atopia. Altri studi portano dati contrastanti.

Da nostri dati preliminari su livelli di vitamina B12, acido folico e omocisteina, i bambini obesi e atopici con infezioni re-

spiratorie ricorrenti, mostrano alterazioni dei livelli di vitamina B12, acido folico e omocisteinemia, che potrebbero favorire lo stress ossidativo, lo sviluppo di aterosclerosi e malattie cardiovascolari e aumentare la risposta allergica.

Questi dati smentiscono una falsa informazione relativa ad un possibile ruolo

delle vitamine del gruppo B nel favorire un aumento di peso e confermano dati riscontrati nell'adulto in merito ad una associazione tra una scorretta alimentazione e uno stato di disvitaminosi, così come situazioni di atopia e di infezioni respiratorie ricorrenti sono inversamente correlate ad alterati valori di vitamine del gruppo B.

E' quindi auspicabile che in età evolutiva, soprattutto nelle fasi di rapida crescita o di stress psico-fisico, sia fornito un apporto adeguato di questi micronutrienti, non sempre possibile con la sola alimentazione, in ragione della termolabilità di molte delle vitamine considerate.

Bibliografia

- AAVV. Diete vegetariane in gravidanza ed in età evolutiva. Position Paper 2017. Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale 2017;Anno XII, numero 3(Suppl):120-193.
- AAVV. Vitamine Integratori Supplementi. Consensus 2017. Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale 2017;Anno XII, numero 3(Suppl):195-378.
- Agrawal S, Agrawal A, Said HM. Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;311:C386-91.
- Hilger J, Goerig T, Weber P et al. Micronutrient intake in healthy toddlers: a multinational perspective. *Nutrients* 2015;7:693855.
- Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. *Nutrients* 2016;8:68.
- LARN. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione - 2014.
- Le vitamine di gruppo B nell'ambulatorio del pediatra. *Il Medico Pediatra* 2017;3(Suppl):1-38.
- Sassooun CS, Zhu E, Fang L, et al. Inhibition of Intestinal Thiamin Transport in Rat Model of Sepsis. *Crit Care Med* 2016;44:e875-81.
- Savastio S, Donis M, Grasso N et al. Vitamin B12, folate and homocysteine status in obese and atopic children: a preliminary. *Min Ped* 2017
- Swaminathan S, Thomas T, Kurpad AV. B vitamin interventions for women and children in low income populations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:295306.
- Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51:301-23.

Stato dell'arte sulla ricerca in Low Dose Medicine e possibili applicazioni in Pediatria

Bona G, Savastio S.

Clinica Pediatrica - Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

La Low Dose Medicine (LDM) nasce dal connubio tra Biologia Molecolare e Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (P.N.E.I.) ed è in continuo sviluppo, sostenuta dai risultati della ricerca nel campo della farmacologia dei bassi dosaggi.

La LDM introduce un punto di vista innovativo nel campo medico: ripristinare le condizioni fisiologiche in un organismo malato mediante la somministrazione delle molecole biologiche (signaling molecules) che, in condizioni fisiologiche di salute, guidano e gestiscono le funzioni cellulari, tissutali e d'organo o apparato. In presenza di una condizione patologica, le signaling molecules risultano sovente alterate nella loro espressione quali-quantitativa.

Appartengono alla macro-categoria delle signaling molecules i neuropeptidi, gli ormoni e le citochine, insieme ai fattori di crescita.

La somministrazione orale delle signaling molecules a basse dosi fisiologiche (sub-nanomolari, nell'ordine dei nanogrammi-femtogrammi) è resa possibile dall'applicazione della tecnologia SKA (Sequential Kinetic Activation) standardizzata nei Laboratori Guna di Milano, un innovativo sistema di rilascio di farmaci che consente alle concentrazioni sub-nanomolari di essere attive anche al di sotto della dose minima efficace considerata effettiva, con risultati terapeutici paragonabili a quelli indotti da alte concentrazioni. Il meccanismo d'azione delle citochine, degli ormoni, dei neuropeptidi e dei fattori di crescita low dose SKA si fonda sulla modulazione della risposta dei corrispondenti recettori cellulari e plasmatici, ottenuta sfruttando l'elevata diluizione delle molecole stesse, equiparabile al range di lavoro fisiologico delle signaling molecules.

Sulla base di queste premesse, i possibili approcci terapeutici LDM contemplano:

- il ripristino dell'omeostasi stimolando specifici pathways cellulari patologica-

mente alterati utilizzando le stesse citochine, ormoni, neuropeptidi o fattori di crescita (low dose SKA), che risultano fisiologicamente coinvolti nella segnalazione cellulare,

- l'utilizzo di signaling molecules con funzione di antagoniste, per riequilibrare i livelli di molecole sovra-esprese patologicamente, sfruttando quindi i meccanismi fisiologici di controllo a feedback negativo.

Dal 2009, anno di pubblicazione del primo articolo sulla LDM su una rivista internazionale indexata sono ormai trascorsi quasi dieci anni di ricerca scientifica nel campo della medicina dei bassi dosaggi, ricerca che ha dimostrato la validità dell'approccio concettuale, l'efficacia e la sicurezza dell'intervento terapeutico basato sulla somministrazione orale di basse dosi sub-nanomolari di signaling molecules. Oggi possiamo affermare che la letteratura medica supporta l'approccio terapeutico della LDM e che non è più solo una teoria scientifica, ma può essere la base per un nuovo paradigma di trattamento, in particolare in campo pediatrico. Negli ultimi dieci anni, la letteratura scientifica suggerisce di perseverare in questa direzione, sulla base in particolare dell'elevata sicurezza ed efficacia dei farmaci low dose nel mantenere un basso livello di attività della malattia in pazienti con quadri patologici cronici e complessi. Le terapie a basso dosaggio sono particolarmente utili nei trattamenti a lungo termine, grazie all'assenza di effetti avversi e fenomeni di sovraccarico.

icompromesse, in cui i sistemi di regolazione omeostatica e biologica sono profondamente modificati, la farmacologia a basse dosi non può raggiungere gli effetti sperati, essa rappresenta una delle novità più interessanti in ambito farmacologico. Nel prossimo futuro, la medicina low dose ci aiuterà a capire come agire sulle cause di molte patologie - specialmente quelle

infiammatorie - che riconoscono la propria origine nell'alterazione della comunicazione tra le diverse cellule del sistema immunitario. Infatti non è casuale che gravi e sempre più frequenti condizioni patologiche quali le malattie infiammatorie croniche intestinali, l'artrite reumatoide, la psoriasi, la dermatite atopica, le allergie e persino l'artrosi, abbiano l'infiammazione quale base patogenetica comune.

Oltre dieci anni di ricerca in LDM hanno consentito a sperimentatori e clinici di raccogliere una messe rilevante di dati di base e clinici in grado di dimostrare:

- L'approccio overlapping
- L'utilizzo nei trattamenti long-term e per tenere bassa l'attività di malattia
- L'intelligenza biologica delle low dose
- La possibilità di uso combinato di citochine
- La necessità della preparazione SKA
- L'effetto carry over
- La possibilità di riempire i vacuum terapeutici

La clinical safety

La bontà dell'approccio overlapping tra LDM e terapie convenzionali e l'efficacia sul lungo periodo delle signaling molecules low dose SKA nel mantenere bassa l'attività di malattia sono bene esemplificati dallo studio di Martin-Martin LS e Colleghi (1), i quali hanno altresì evidenziato come l'uso di citochine e anticorpi low dose SKA rappresenti una nuova opportunità nel trattamento dei soggetti affetti da artrite reumatoide.

L'"intelligenza biologica" delle signaling molecules low dose SKA risalta nello studio di ricerca di base condotto da Lucia D'Amico e Coll. (2) i quali hanno dimostrato come l'attività modulatrice di IL-12 sul Sistema Immunitario, in particolare l'aumento del numero dei linfociti Th1 CD4⁺ e dei linfociti citotossici CD8⁺ in popolazioni linfocitarie T derivate da tumore del polmone non a piccole cellule, sia ottenuta unicamente attraverso l'utilizzo di IL-12

low-dose SKA, mentre la stessa citochina a dosaggi elevati deprime l'espansione di entrambi i cloni linfocitari.

Le prime evidenze circa la possibilità di uso combinato di citochine sono descritte nel lavoro di Silvia Gariboldi e Coll. (3) i quali hanno dimostrato l'effetto non solo additivo ma sinergico dell'uso di IL-12 e IFN- γ low dose SKA in un modello animale di asma allergico. In questo stesso articolo, come nel successivo studio condotto da Diego Cardani e Coll. (4) in un modello animale di IBSs, emerge chiaramente la fondamentale importanza dell'applicazione della tecnologia SKA nella preparazione delle signaling molecules low dose: in entrambi i lavori infatti si evidenzia che le signaling molecules low dose non attiva-

te secondo le procedure SKA non hanno mostrato alcuna attività biologica ed effetto terapeutico.

L'effetto carry-over, ovvero da parte delle signaling molecules low dose di indurre immunomodulazione anche nei periodi di non-assunzione del trattamento è chiaramente emerso dallo studio clinico condotto da Rossella Carello e Coll. (5) su pazienti pediatrici affetti da Dermatite Atopica, in cui è evidente il mantenimento della capacità immunomodulante di IL-12 e IFN- γ low dose SKA durante il periodo di follow-up. Torello Lotti e Coll. (6) hanno invece condotto uno studio clinico con signaling molecules low dose (IL-4; IL-10 Anti-IL-1; b-FGF) su un ampio numero di pazienti affetti da vitiligine, patologia per la quale

non esiste attualmente una terapia farmacologica gold standard e per la quale gli approcci utilizzati presentano parecchie limitazioni. I dati positivi emersi da questo studio osservazionale retrospettivo hanno evidenziato le possibilità dell'approccio LDM nel colmare un vacuum terapeutico per una specifica patologia.

La clinical safety della LDM emerge chiaramente da tutti gli studi clinici ed è supportata anche dalle evidenze sperimentali degli studi di base. Nel corso degli anni si sono dunque confermati i primi fondamentali dati raccolti da Silvia Gariboldi e Coll. (3), i quali per primi avevano messo in luce come l'utilizzo di signaling molecules low dose in vivo non induca l'insorgenza di significativi eventi avversi.

Bibliografia

1. Martin-Martin LS, Giovannangeli F, Bizzi E, Massafra U, Ballanti E, Cassol M, Migliore A. An open randomized active-controlled clinical trial with low-dose SKA cytokines versus DMARDs evaluating low disease activity maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:985-994.
2. D'Amico L, Ruffini E, Ferracini R, Roato I. Low Dose of IL-12 stimulates T Cell response in cultures of PBMCs derived from Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Journal of Cancer Therapy* 2012;3:337-342.
3. Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Dusio GF, Mauro V, Solimene U et al. Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:497-510.
4. Cardani D, Dusio GF, Luchini P, Sciarabba M, Solimene U, Rumio C. Oral Administration of Interleukin-10 and Anti-IL-1 Antibody Ameliorates Experimental Intestinal Inflammation. *Gastroenterology Research* 2013;6:124-133.
5. Carello R, Ricottini L, Miranda V, Panei P, Rocchi L, Arcieri R, Galli E. Long-term treatment with low-dose medicine in chronic childhood eczema: a double-blind two-stage randomized control trial. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):78.
6. Lotti T, Hercogova J, Wollina U, et al. Vitiligo: successful combination treatment based on oral low dose cytokines and different topical treatments. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(1 Suppl):53-8.

Corretta idratazione in età evolutiva

Vania A.

Responsabile Centro di Dietologia e Nutrizione Pediatrica, Policlinico Umberto I / Sapienza Università di Roma

L'organismo umano, com'è noto, è costituito prevalentemente da acqua. Concetto di per sé ovvio, sia tenendo conto della nostra origine evolutiva – nel mare primordiale si sono formate le prime creature dotate di vita autonoma – sia considerando che, nella vita basata sul carbonio, l'acqua è assolutamente indispensabile. Indispensabile innanzitutto perché qualsiasi reazione biochimica, anabolica o catabolica, avvenga, ma anche, in organismi complessi quale l'essere umano, per eliminare minerali e sostanze organiche in eccesso o inutili o di scarto, per contribuire a regolare la temperatura corporea (si pensi alla sudorazione), per far sì che avvengano tutti i processi digestivi (assorbimento di nutrienti, loro trasporto nel lume intestinale e successiva utilizzazione, regolarità dell'alvo), per lubrificare articolazioni e tessuti, per mantenere elasticità e compattezza di cute e mucose, ecc.

Meno ovvio è il concetto che la quantità d'acqua nel nostro organismo vari in funzione dell'età: così, se un anziano contiene circa il 50% del suo peso in acqua, questa percentuale era di circa il 60% quando, anni prima, era un adulto sano, ed era ancora maggiore nelle età precedenti: il 75% da bambino piccolo, e ben l'85% quando era solo un feto.

Dunque quanto più il bambino è piccolo tanta più acqua contiene. Non solo, ma per la legge di proporzione tra superficie e volume (tanto minore è il volume di un solido, tanto maggiore – in proporzione – è la sua superficie), il bambino piccolo perde più acqua per evaporazione attraverso la cute e per la maggior dispersione di calore; ma ne perde di più anche per l'ancora imperfetta maturità renale, il che fa sì che, per kg di peso, elimini attraverso l'emuntorio renale più liquidi dell'adulto. Si aggiunga che i processi metabolici intensi che caratterizzano la sua rapida crescita necessitano di maggiori quantità di energia rispetto al peso, e dunque di maggiori quantità di acqua, e si capirà perché il sistema abbia

una sua intrinseca fragilità, che si riduce progressivamente negli anni a venire. Ultimo concetto da tenere a mente per comprendere questa relativa fragilità è il *turn-over* molto più rapido dell'acqua nel bambino (circa il 15% del peso corporeo) rispetto all'adulto (3-4%). Semplificando molto, quello che possiamo dire è che il bambino si disidrata oltre tre volte più rapidamente dell'adulto.

Per valutare le necessità di acqua di un bambino si fa solitamente riferimento al cosiddetto **"fabbisogno idrico"**. Ma che cos'è realmente il fabbisogno idrico, cioè che cosa comprende? Esso include com'è ovvio l'acqua che assumiamo come tale, ma comprende anche l'acqua che già contenuta negli alimenti. Il che significa che quando leggiamo nell'edizione 2014 dei LARN che un bambino tra uno e tre anni necessità di circa 1200 ml di acqua al giorno (come assunzione adeguata, o AI), questo non significa che dovrà "bere" 1200 ml, ma molto meno in realtà, poiché 300-500 ml gli saranno assicurati dal latte assunto durante la giornata, e almeno altri 300 ml saranno contenuti nei cibi che mangia. Dunque, l'acqua assunta come tale, a quell'età e in condizioni ambientali normali, sarà circa 400-600 ml.

Abbiamo detto "a quell'età e in condizioni ambientali normali", proprio perché il fabbisogno idrico totale giornaliero è influenzato da tanti fattori: primi tra tutti proprio età, temperatura corporea e temperatura e umidità ambientali, ma anche contenuto proteico e minerale (sale da cucina e sale degli alimenti!) della dieta, intensità e tipo di attività fisica, vestiario, stato di salute o di malattia, in quest'ultimo caso con variazioni importanti collegate anche al tipo di malattia (si pensi solo a diabete, gastroenteriti, fibrosi cistica, malattie renali, ecc.).

In pratica, se si considera nel lattante un fabbisogno di acqua di 1,5 ml per ogni kcal introdotta, e di 1 ml/kcal nel bambino più grande – così come nell'adulto – si può fare un calcolo abbastanza preciso del fabbisogno giornaliero totale.

Siamo spesso convinti del fatto che il fisiologico meccanismo della sete, regolato centralmente dall'omonimo centro cerebrale, sia sufficiente a garantire a chiunque una buona protezione verso la disidratazione. Purtroppo non è così: sia pure per ragioni del tutto diverse, né l'anziano né il bambino sentono molto lo stimolo della sete, che comunque ha un tempo di risposta fisiologicamente lento, e un'efficienza piuttosto contenuta, particolarmente nel bambino piccolo, per cui accade spesso che un bimbo esprima "sete" quando ormai la perdita d'acqua è stata tale da provocare i primi effetti negativi. Ciò è anche collegato ai limiti molto ristretti del bilancio idrico, che può oscillare senza danni appena dello 0,2% rispetto al peso corporeo. Superati questi limiti, avvengono alcuni fenomeni la cui intensità aumenta progressivamente coll'aggravarsi dello stato di disidratazione: si riducono sudorazione e volume urinario, aumenta la frequenza cardiaca, compaiono sensazione di freddo, mal di testa (altri due sintomi spesso ignorati dal bambino, soprattutto se impegnato a far altro, come giocare), nausea, crampi muscolari.

Ma anche senza arrivare a sintomi importanti, una perdita di peso da disidratazione pari ad appena il 3% comporta effetti negativi sulle *performance* del bambino, del ragazzo e dell'adolescente: sia le *performance* fisiche che quelle mentali vengono alterate, e se la disidratazione arriva al 5% del peso corporeo la capacità performante scende al 70% del suo valore iniziale. Diminuisce infatti la capacità di concentrazione, con conseguente goffaggine e difficoltà di esecuzione di compiti ed esercizi; aumenta la fatica, con conseguente riduzione della *endurance*, o resistenza; si riduce anche la capacità di valutazione degli ostacoli (ad es., valutare correttamente le distanze, o la posizione degli avversari, in uno sport, o degli oggetti nella vita di tutti i giorni); si allungano, infine, i tempi di recupero. Abbiamo a disposizione strategie efficaci

per evitare o almeno limitare i danni da disidratazione, ed assicurare viceversa al bambino una corretta idratazione?

Teniamo in considerazione innanzitutto che l'unico periodo in cui – sempre, ovviamente, in condizioni di normalità sia personale che ambientale – possiamo stare davvero tranquilli che la disidratazione non ci sarà sono i primi 6 mesi di vita: con l'allattamento, sia al seno che eventualmente artificiale con formula, il lattante assume tutta l'acqua di cui ha bisogno, dato che il latte è per la massima parte (circa 90%) composto di acqua.

Ma dopo questa prima fase la disidratazione è sempre in agguato, ed è pertanto indispensabile mettere in atto innanzitutto una corretta **educazione all'idratazione**: è dunque necessario insegnare al bambino anche molto piccolo che durante i pasti diversi dal latte è sempre opportuno bere, cosa che si fa offrendogli spesso dell'acqua durante tali pasti. Ma l'acqua ai pasti può non bastare, anzi spesso non basta proprio.

Ecco dunque che l'educazione all'idratazione copre l'intera giornata e, poiché si impara più dall'esempio che dalle parole, è necessario che i genitori per primi (così come gli altri *care-taker*) siano d'esempio, bevendo spesso durante la giornata, avendo sempre con sé una boccetta d'acqua, e offrendola anche al bambino. Ancora, l'adulto può e deve enfatizzare il ruolo unico dell'acqua come sorgente di liquidi, egli stesso non facendo uso di altre bevande (*soft-drink* soprattutto se dolcificati, succhi di frutta, ecc.), e scoraggiandone l'accesso anche al bambino.

È anche molto utile insegnare al bambino, appena svezzato definitivamente dal pannolino, a fare anche da solo il "test della pipì": se la pipì è scura, è necessario bere subito, se è chiara o quasi trasparente invece si è a posto, almeno per il momento.

Ma i bambini più grandi spesso non sono attratti in sé dall'acqua, e la sirena delle bevande dolci o dolcificate è sempre lì ad attrarli molto più di quel liquido insipido che mamma e papà vogliono propinarli... Ecco allora qualche altra utile strategia:

- scegliere acque che siano più gradite al bambino, sia per sapore (c'è chi apprezza di più un'acqua che sappia di qualcosa, e chi invece ama acque pressoché prive di gusto) che per "consistenza" (acque con bollicine o senza); usare borracce e bicchieri allegri e colorati;
- usare cannuccie e ghiaccioli dalle forme strane, dai colori vivaci, e comunque divertenti e attraenti.

Ma anche trasformare il bere dell'acqua in un gioco, insegnare ai bambini a servirsi da soli senza il terrore che "bagnino per terra", essere per primi dei modelli in questo senso, sono tutte altre strategie molto utili.

Un ruolo particolare lo ha poi la scuola, anche se purtroppo nell'esperienza comune è spesso e tuttora più un ruolo negativo che positivo. Nonostante l'impegno di molte società scientifiche, la SIPPS in primis, e di molte organizzazioni, sono infiniti i racconti aneddotici che i pediatri si sentono fare dai genitori, di scuole dove viene **proibito** di portare la bottiglietta d'acqua da casa ("perché sennò poi sporcano, o si fanno scherzi") o di andare a bere in bagno al di fuori della ricreazione, quando invece i bambini pensano piuttosto a giocare ("non possono mandarli a bere al bagno perché la prendono come una scusa per stare fuori della classe / perché stanno spiegando o facendo degli esercizi / perché l'andirivieni disturba la concentrazione"). Questo pessimo atteggiamento diseducativo – ma la scuola non dovrebbe essere votata all'educazione a 360°? – deve essere contrastato con forza dai genitori, per-

ché potenzialmente lesivo della salute di bambini e ragazzi, e i pediatri devono far di tutto perché i genitori diventino parte attiva nel promuovere la corretta idratazione anche a scuola.

Un ultimo punto da prendere in considerazione riguarda il bambino/ragazzo/adolescente che fa sport, soprattutto se in pre-agonismo o agonismo.

Per tutto quanto detto è evidente come questa categoria abbia ancora maggiori esigenze rispetto alla media. Certamente impossibile esaminare caso per caso, ma alcune indicazioni di massima, valide tal quali soprattutto per l'adolescenza, possono essere date:

- un paio d'ore prima dell'inizio dell'attività – gara o allenamenti che siano – è bene che il ragazzo assuma circa mezzo litro di acqua
- ...seguiti, un quarto d'ora rima dell'effettivo inizio, da un ulteriore quarto di litro;
- durante l'attività sportiva, i liquidi vanno reintegrati con circa 150 ml ogni 15-20 minuti (mantenendo un limite massimo di 800 ml/ora);
- al termine dell'allenamento o gara, sarebbe bene che il ragazzo si pesasse: per ogni mezzo chilo di peso perso, infatti, il reintegro in acqua necessario viene calcolato sui 750 ml;
- il liquido da utilizzare, normalmente, è la semplice acqua. Le bevande arricchite con zucchero e sali minerali – da usare soprattutto al termine dello sport – andrebbero riservate a casi speciali, quali quelli di un allenamento particolarmente intenso che duri oltre un'ora.

Serve appena ricordare che nel bambino più piccolo, dunque anche di dimensioni inferiori rispetto ad un adolescente, le quantità andranno sì adattate riducendole, ma i ritmi più sopra suggeriti restano gli stessi.

Bibliografia

- AAP, Committee on nutrition. The Use and Misuse of Fruit Juice in Pediatrics. *Pediatrics* 2001;107:1210-6. reaffirmed august 2013. disponibile a: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/107/5/1210.full.pdf>
- Baker L.B., Jeukendrup A.E. Optimal composition of fluid-replacement beverages. *Compr Physiol* 2014; 4: 575-620.
- Bobulescu I.A., Moe O.W. Luminal Na(+)/H (+) exchange in the proximal tubule. *Pflugers Arch* 2009; 458(1): 5-21 doi: 10.1007/s00424-008-0595-1. disponibile a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878283/pdf/nihms194261.pdf>
- Cannella C., Balotta M. Acqua. in: Mariani Costantini A., Cannella C., Tomassi G. *Fondamenti di nutrizione umana*. il Pensiero Scientifico Ed., Roma, 1999, 335-44.
- Casa D.J., Armstrong L.E., Hillman S.K., et al. National Athletic Trainers' Association Position Statement: Fluid Replacement for Athletes. *J Ath Train* 2000;35:212-24. disponibile a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1323420/pdf/jathtrain00002-0094.pdf>
- EFSA Panel on dietetic products, nutrition, and allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for water. *EFSA J* 2010;8:1459-507. disponibile a: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/1459.pdf
- Giampietro M. *L'alimentazione per l'esercizio fisico e lo sport*. il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2005.
- Gill T.P., Rangan A.M., Webb K.L. The weight of evidence suggests that soft drinks are a major issue in childhood and adolescent obesity. *MJA* 2006;184:263-4.
- Hayajneh W.A., Jdaitawi H., al Shurman A., Hayjneh Y.A. Comparison of clinical association and laboratory abnormalities in children with moderate and severe dehydration. *J Pediatr Gastroenterol nutr* 2010;50:290-4. Disponibile a: http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2010/03000/Comparison_of_Clinical_associations_and_laboratory.10.aspx
- Linardakis M., Sarri K., Pateraki M.S., et al. Sugar-added beverages consumption among kindergarten children of Crete: effects on nutritional status and risk of obesity. *BMC Public Health* 2008;8:279-85.
- Maggioni G., Signoretti A. (a cura di). *Alimentazione del bambino sano e malato – Seconda edizione*. il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1991.
- O'Connor T.M., Yang S.J., Nicklas T.A. Beverage Intake Among Preschool Children and Its Effect on Weight Status. *Pediatrics* 2006;118:e1010-8.
- Sawka M.N., Francesconi R.P., Young A.J., Pandolf K.B. Influence of hydration level and body fluids on exercise performance in the heat. *US army research institute of Environmental Medicine, USA*, 1984. disponibile a: <http://www.dtic.mil/cgi-bin/GetTrdoc?ad=ada139284>
- SINU. LARN. *Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana*. SiCS s.r.l., Milano, 2014.
- Ustjanauskas A.E., Harris J.L., Schwartz M.B. Food and beverage advertising on children's web sites. *Pediatr obes* 2014;9:362-72. disponibile a: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2047-6310.2013.00185.x/epdf>
- WHO. *Guideline: Sugars intake for adults and children*. Ginevra, 2015. disponibile a: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf?ua=1
- Zanasi A. *Nuovi elementi per l'uso ragionato di un'acqua minerale*. Atti ESCEO13, PL2, Roma, 2013

Importanza della Vitamina D nella seconda e terza infanzia

Vierucci F.

S.C. Pediatria, Ospedale San Luca, Lucca

La vitamina D svolge un ruolo importante per la promozione della salute ossea durante tutte le epoche della vita. Tra le azioni principali della vitamina D vi sono, infatti, la promozione dell'assorbimento intestinale di calcio e fosforo e la regolazione dei processi di mineralizzazione ossea. Inoltre, negli ultimi anni sono state individuate numerose azioni extrascheletriche della vitamina D, per cui la promozione e il mantenimento di uno stato vitaminico D adeguato sono diventati importanti obiettivi di salute pubblica [1]. La profilassi con vitamina D rappresenta lo strumento più semplice, efficace e sicuro per la prevenzione del deficit di vitamina D. Numerose Società Scientifiche hanno recentemente ribadito l'importanza di sottoporre a profilassi con vitamina D tutti i bambini per almeno tutto il primo anno di vita, indipendentemente dal tipo di allattamento [1-4]. Al contrario, le indicazioni alla profilassi con vitamina D nelle epoche successive dell'età pediatrica risultano maggiormente variabili e meno definite, in particolare durante la seconda (2-6 anni) e la terza infanzia (dalla fine del 6° anno fino all'inizio della pubertà e quindi dell'adolescenza).

La valutazione dello stato vitaminico D di un individuo può essere effettuata mediante il dosaggio dei livelli circolanti di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] [5]. A oggi sono stati proposti vari cut-off per la definizione di deficit di vitamina D, variabili generalmente tra 10 e 20 ng/ml. In tabella 1 sono riportati i cut-off proposti dalla Consensus "Vitamina D in età Pediatrica" recentemente pubblicata dalla Società Italiana di Pediatria e dalla Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS), insieme alla Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) [2].

Il deficit di vitamina D è una condizione estremamente diffusa in tutto il mondo [1]. Nonostante numerose campagne di sensibilizzazione, recenti casistiche pediatriche riportano ancora dati non soddisfacenti. In particolare, per quanto riguarda i bambini durante la seconda e terza infanzia, lo studio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) condotto negli Stati Uniti nel periodo 2007-2010 ha dimostrato che il 56% dei bambini di età compresa tra 1 e 11 anni (n=3.204) presentava livelli di 25(OH)D < 30 ng/ml [6], mentre i risultati dello studio cinese CNNHS (Chinese National Nutrition and Health Survey) hanno evidenziato che il 47% dei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni (n=7.037) presentava addirittura deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] [7]. La situazione italiana risulta in linea con i dati di queste grandi casistiche internazionali. In particolare, gli studi che hanno arruolato bambini durante la seconda e la terza infanzia confermano che quasi 1 bambino su 2 presenta deficit di vitamina D e che oltre 3 bambini su 4 presentano ipovitaminosi D (Tabella 2) [8-12].

Ruolo della vitamina D durante la seconda e la terza infanzia

Lo stato vitaminico D rappresenta un importante fattore modificabile capace che influenzare significativamente i processi di acquisizione della massa ossea che iniziano durante la vita intrauterina e proseguono per tutta l'età pediatrica, fino al raggiungimento del picco di massa ossea in età giovane-adulta. La conseguenza estrema del deficit di vitamina D è rappresentata dal rachitismo carenziale, una

patologia caratterizzata da una ridotta mineralizzazione del tessuto osseo neoformato con conseguente accumulo di tessuto osteoide e da ridotta o assente calcificazione endocondrale della cartilagine di accrescimento [1]. Il deficit di vitamina D si esprime secondo uno spettro di condizioni patologiche che va da forme inizialmente asintomatiche a forme francamente patologiche (rachitismo in età pediatrica e osteomalacia in età adulta). In particolare, un deficit asintomatico di vitamina D non prontamente identificato può causare un iperparatiroidismo secondario, con possibili ripercussioni negative sui processi di acquisizione del picco di massa ossea [13]. Nel 2016 lo Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) [14] e l'European Food Safety Authority (EFSA) [15] hanno revisionato gli apporti consigliati di vitamina D per la popolazione e hanno confermato che livelli ridotti di 25(OH)D (< 10 ng/ml per il SACN e < 20 ng/ml per l'EFSA) possono influenzare negativamente la salute ossea. Inoltre, sempre nel 2016 una revisione sistematica condotta dalla National Osteoporosis Foundation ha confermato che la supplementazione con vitamina D può influenzare positivamente l'acquisizione della massa ossea in età pediatrica, in particolare nei soggetti con deficit di vitamina D [16].

Oltre alle azioni sul metabolismo osseo, negli ultimi anni è stato dimostrato che la vitamina D svolge numerose azioni extrascheletriche. Tra queste "nuove" azioni della vitamina D, la regolazione della risposta immunitaria svolge un ruolo di primo piano nel bambino, in quanto uno stato vitaminico D ottimale è risultato protettivo nei confronti di infezioni batteriche (tubercolosi) e virali (bronchiolite, wheezing

	Deficit grave	Deficit	Insufficienza	Ipoovitaminosi D	Sufficienza
25(OH)D	< 10 ng/ml (< 25 nmol/l)	< 20 ng/ml (50 nmol/l)	20-29 ng/ml (50-74 nmol/l)	< 30 ng/ml (< 75 nmol/l)	≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l)

Fattore di conversione: nmol/l = ng/ml*2,496

Tabella 1. Definizione dello stato vitaminico D [2].

Studio	Periodo di arruolamento	n	Età (range)	Città/Regione (Latitudine)	Deficit, % [25(OH)D < 20 ng/ml]	Insufficienza, % [25(OH)D: 20-29 ng/ml]
Vierucci [8]	Ott 2010-Set 2012	283	2-11 anni	Pisa (43°N)	40,3	35,0
Franchi [9]	Gen 2010-Dic 2012	1.148 (caucasici)	0-16 anni	Verona (45°N)	44,2	30,6
Ciresi [10]	Gen 2011-Dic 2012	80*	4-16 anni	Sicilia (37°N)	40,0	35,0
Stagi [11]	Set 2010-Dic 2013	679	2-18 anni	Firenze (44°N)	58,7	30,0
Prodani [12]	Lug 2009-Dic 2013	575°	6-18 anni	Novara (45°N)	46,1	37,6

* bambini affetti da deficit di ormone della crescita; ° soggetti con sovrappeso/obesità

Tabella 2. Alcuni studi italiani che hanno valutato lo stato vitaminico D in bambini durante la seconda e la terza infanzia.

pre-scolare, influenza), e si è dimostrato associato a un miglior controllo di malattie frequenti in età pediatrica come asma e dermatite atopica. A tale proposito, una recente meta-analisi ha confermato che la supplementazione con vitamina D si associava a una riduzione significativa del rischio di esacerbazioni asmatiche che richiedevano trattamento con steroidi per via sistemica [17]. Un'altra meta-analisi ha mostrato che la supplementazione con vitamina D riduceva il rischio di infezioni respiratorie. L'effetto protettivo della supplementazione con vitamina D risultava maggiormente significativo nei soggetti con deficit grave di vitamina D [livelli di 25(OH)D < 10 ng/ml] e che ricevevano la profilassi esclusivamente con dosi giornaliere o settimanali, senza ricorrere a boli di vitamina D [18]. Allo stesso modo, lo stato vitaminico D è stato posto in relazione con lo sviluppo di altre condizioni patologiche frequenti durante la seconda e la terza infanzia come le carie dentarie [19] e i dolori di crescita [20].

Quali bambini sono a rischio di deficit di vitamina D?

La definizione degli apporti giornalieri raccomandati di vitamina D è una premessa fondamentale per identificare i soggetti a rischio di deficit e per definire le migliori strategie di profilassi. L'Institute of Medici-

ne raccomanda per il primo anno di vita un apporto di 400 UI/die (Adequate Intake), da aumentare a 600 UI/die (Recommended Dietary Allowance) nelle epoche successive dell'età pediatrica (1-18 anni) [21]. I livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia consigliati per la popolazione italiana sono perfettamente in linea con queste raccomandazioni [22]. A fronte di questi fabbisogni raccomandati per la popolazione sana, l'Endocrine Society ha consigliato apporti superiori nei soggetti a rischio di deficit di vitamina D (400-1.000 UI/die nel primo anno di vita; 600-1.000 UI/die tra 1 e 18 anni) [23]. Poiché la vitamina D viene in massima parte prodotta in seguito all'esposizione della cute alla luce solare, tutte le condizioni che riducono o annullano la sintesi cutanea di vitamina D rappresentano fattori di rischio di deficit e possibili indicazioni alla profilassi (bambini di etnia non caucasica con elevata pigmentazione cutanea, bambini che per motivi culturali sono esposti raramente al sole o comunque indossano indumenti protettivi, utilizzo estensivo di filtri solari). Per quanto riguarda la realtà italiana, numerosi studi hanno dimostrato un effetto significativo delle stagioni sull'efficacia della sintesi cutanea di vitamina D. Infatti, l'intera penisola italiana si trova al di sopra dei 34°N di latitudine, zona nella quale la sintesi cutanea di vitamina D non è efficace per

tutti i mesi dell'anno, in particolare durante l'inverno [8-12]. Pertanto, in assenza di supplementazione, i livelli circolanti di 25(OH)D diminuiscono significativamente durante l'inverno. Un recente studio condotto longitudinale in Iran a una latitudine sovrapponibile a quella della Sicilia (36°N; 68 bambini e adolescenti, età 7-18 anni) ha evidenziato che i livelli di 25(OH)D misurati alla fine dell'estate diminuivano in media di circa 15 ng/ml alla fine dell'inverno [24]. Estrapolando queste considerazioni alla penisola Italiana (latitudine compresa tra 47°05'29" e 35°29'26" Nord), appare evidente che durante l'inverno i bambini italiani sono a rischio di deficit di vitamina D, in particolare se scarsamente esposti alla luce solare durante l'estate precedente.

La dieta rappresenta una fonte trascurabile di vitamina D, in quanto gli alimenti sono generalmente poveri di vitamina D salvo alcuni pesci grassi (aringa, salmone, scombro, halibut, sarda, pesce azzurro, merluzzo) raramente consumati dai bambini. Il Position Paper "Diete vegetariane in gravidanza ed età evolutiva" recentemente pubblicato da SIPPS, FIMP e Società Italiana di Medicina Perinatale ha sottolineato che sia la dieta latte-ovo-vegetariana che quella vegana rappresentano un ulteriore fattore di rischio di deficit di vitamina D, perché escludono gli alimenti naturalmente più ricchi di vitamina D,

come i pesci precedentemente citati [25]. L'obesità rappresenta un altro importante fattore di rischio di deficit di vitamina D poiché quest'ultima è liposolubile e può essere sequestrata nel tessuto adiposo [5]. Sovrappeso e obesità rappresentano condizioni patologiche ancora estremamente diffuse, al pari del deficit di vitamina D. Per tale motivo, considerando anche l'associazione fra le due condizioni, gli autori di una recente revisione hanno sottolineato come nei bambini in età scolare (6-12 anni) ci troviamo di fronte alla convergenza di due vere e proprie epidemie [26]. La prevenzione e la cura dell'obesità in età pediatrica e delle sue complicanze (compreso il deficit di vitamina D) rappresentano quindi obiettivi di fondamentale importanza.

Infine, altri fattori di rischio di deficit di vitamina D sono rappresentati da patologie croniche [insufficienza renale cronica, insufficienza epatica cronica e/o colestasi, malassorbimento] e da terapie farmacologiche [antiepilettici, corticosteroidi per via sistemica, farmaci antiretrovirali, farmaci antifungini] che interferiscono con il metabolismo della vitamina D.

La profilassi con vitamina D: indicazioni pratiche

La profilassi con vitamina D è raccomandata in tutti i bambini durante i primi 12 mesi di vita, indipendentemente dal tipo di allattamento. Dopo il compimento del primo anno di vita, la profilassi deve essere individualizzata e proposta ai bambini con fattori di rischio di deficit di vitamina D discussi precedentemente [1-4]. Le rac-

comandazioni relative alla profilassi sono piuttosto eterogenee tra paesi diversi. Ad esempio in Francia [27], in Inghilterra [28] ed in Europa Centrale [29] la supplementazione con vitamina D è raccomandata durante il periodo invernale in tutti i bambini mentre in altri paesi, compresa l'Italia, si consiglia la profilassi durante l'inverno nei soggetti con scarsa esposizione alla luce solare, in particolare durante l'estate quando la sintesi cutanea di vitamina D è maggiormente efficace [2]. La Consensus italiana raccomanda di sottoporre a profilassi con vitamina D durante la seconda e la terza infanzia i bambini con fattori di rischio di deficit, al dosaggio variabile fra 600 UI/die (ad esempio in caso di scarsa esposizione alla luce solare) e 1.000 UI/die (in presenza di multipli fattori di rischio). La profilassi giornaliera appare preferibile rispetto ad altri schemi di supplementazione, in quanto la maggior parte degli studi condotti in bambini e adolescenti hanno valutato l'efficacia di questo tipo di somministrazione [2]. Per quanto riguarda la durata della profilassi, in caso di scarsa esposizione solare durante l'estate la vitamina D dovrebbe essere somministrata nel periodo di tempo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). In caso di fattori di rischio permanenti di deficit di vitamina D, la profilassi dovrebbe essere somministrata durante tutto l'anno [2]. I soggetti obesi o in trattamento con farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D dovrebbero ricevere 2-3 volte i fabbisogni giornalieri di vitamina D raccomandati per l'età. A tale proposito, la Consensus italiana consiglia nel bambi-

no obeso la profilassi con vitamina D alla dose di 1.000-1.500 UI/die durante il periodo novembre-aprile, mentre nei soggetti obesi con ridotta esposizione solare durante l'estate la profilassi dovrebbe essere somministrata tutto l'anno [2].

Come recentemente sottolineato dalla campagna Choosing Wisely promossa dall'Accademia Americana di Pediatria, il dosaggio routinario dei livelli di 25(OH)D non è raccomandato nei bambini altrimenti sani, compresi i soggetti in sovrappeso od obesi [30]. Allo stesso modo, la valutazione dello stato vitaminico D non deve essere routinariamente eseguita prima di iniziare o durante la profilassi con vitamina D. Al contrario, appare opportuno valutare periodicamente la presenza di fattori di rischio di deficit e/o eventuali segni di carenza. La valutazione dei livelli di 25(OH)D è consigliata nel sospetto di deficit sintomatico di vitamina D e annualmente nei soggetti affetti da specifiche condizioni patologiche o in trattamento con farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D che richiedono profilassi continuativa [2]. In considerazione del ruolo significativo della vitamina D nei confronti dell'asma grave, delle infezioni respiratorie ricorrenti e dei dolori di crescita, la decisione di valutare i livelli di 25(OH)D nei bambini affetti da queste condizioni deve essere individualizzata, selezionando in particolare i bambini con fattori di rischio multipli che quindi potrebbero trovare significativo giovamento dalla profilassi/terapia con vitamina D.

Bibliografia

1. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015;174(5):565-76.
2. Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale. Consensus Vitamina D in età Pediatrica. *Pediatria Preventiva & Sociale* 2015; 3(Suppl 3):142-258. http://www.sipps.it/pdf/rivista/anno10/2_3ss_2015.pdf
3. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(2):394-415.
4. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:125-35.
5. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-55.
6. Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, et al. National estimates of serum total 25-hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the US Population during 2007-2010. *J Nutr* 2016;146(5):1051-61.
7. Hu Y, Chen J, Wang R, et al. Vitamin D nutritional status and its related factors for chinese children and adolescents in 2010-2012. *Nutrients* 2017;9(9).pii:E1024.
8. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2013;172(12):1607-17.
9. Franchi B, Piazza M, Sandri M, et al. 25-hydroxyvitamin D serum level in children of different ethnicity living in Italy. *Eur J Pediatr* 2015;174(6):749-57.
10. Ciresi A, Ciccio F, Giordano C. High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. *J Endocrinol Invest* 2014;37(7):631-8.
11. Stagi S, Pelosi P, Strano M, et al. Determinants of vitamin D levels in Italian children and adolescents: a longitudinal evaluation of cholecalciferol supplementation versus the improvement of factors influencing 25(OH)D status. *Int J Endocrinol* 2014;2014:583039.
12. Prodam F, Zanetta S, Ricotti R, et al. Influence of ultraviolet radiation on the association between 25-hydroxy vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obesity. *J Pediatr* 2016;171:83-9.e1.
13. Vierucci F, Del Pistoia M, Randazzo E, et al. The spectrum of vitamin D deficiency: description of a family. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017;125(7):478-84.
14. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Vitamin D and Health. 2016, p. 1-304. <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report>
15. European Food Safety Authority panel on dietetic products, nutrition, and allergies. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*. 2016; p. 1-179. <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf>
16. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016;27(4):1281-386.
17. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5(11):881-90.
18. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
19. Gyll J, Ridell K, Öhlund I, et al. Vitamin D status and dental caries in healthy Swedish children. *Nutr J* 2018;17(1):11.
20. McNaughten B, Speirs L, Moriarty P, Thompson A. Question 2: is vitamin D useful in the treatment of growing pains? *Arch Dis Child* 2018;103(2):203-5.
21. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press 2011.
22. Società di Nutrizione Umana (SINU). LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la Popolazione Italiana; IV Revisione. Milano: SICS 2014, pp. 1-655.
23. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
24. Shakeri H, Pournaghi SJ, Hashemi J, et al. Do sufficient vitamin D levels at the end of summer in children and adolescents provide an assurance of vitamin D sufficiency at the end of winter? A cohort study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30(10):1041-6.
25. Position Paper SIPPS - FIMP - SIMP. Diete vegetariane in gravidanza ed età evolutiva. http://simonline.it/wp-content/uploads/2011/09/SIPPS-FIMP-SIMP-ibroAT-TI_2017_vegaVEG_completo_240817.pdf
26. Cheng L. The convergence of two epidemics: vitamin D deficiency in obese school-aged children. *J Pediatr Nurs* 2018;38:20-6.
27. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 2012;19(3):316-28.
28. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013;64(4):319-27.
29. Public Health England. PHE publishes new advice on vitamin D. <https://www.gov.uk/government/news/phe-publishes-new-advice-on-vitamin-d>
30. American Academy of Pediatrics - Section on Endocrinology. Five things physicians and patients should question. http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2017/09/AAP_SOEn-Choosing-Wisely-List.pdf

L'occhio nelle malattie sistemiche

Gulino A.

Pediatra di famiglia, Catania

Le malattie sistemiche pediatriche in particolare le autoimmuni sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da un quadro clinico molto variabile, la frequente assenza di sintomi specifici, la scarsa utilità diagnostica degli esami di laboratorio rendono spesso difficile l'identificazione precoce di queste condizioni.

Molte di esse possono dare sintomi oculari come prima e, a volte, unica manifestazione iniziale, è importante quindi non sottovalutare segni e sintomi comuni nei nostri piccoli pazienti che potrebbero essere il primo indizio di queste patologie.

L'occhio secco è un disturbo oculare piuttosto frequente, che può comportare arrossamento, prurito, bruciore o sensazione di corpo estraneo nell'occhio di chi ne è affetto. La causa più comune secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità è l'utilizzo prolungato di smartphone, tablet, computer o TV in quanto durante queste attività i nostri occhi, e quelli dei più piccoli, tendono a sbattere le palpebre molto meno frequentemente del normale, generando un'eccessiva evaporazione ed una ridotta produzione del liquido lacrimale.

Ma non bisogna trascurare patologie molto gravi come **la sindrome di Sjögren**, una malattia autoimmune che porta al malfunzionamento della ghiandola esocrina del nostro organismo, tra cui figurano le ghiandole lacrimali. La SS primaria viene sospettata quando un paziente ha secchezza oculare e salivare, una biopsia delle ghiandole salivari può confermare la diagnosi.

Occhio secco si può riscontrare anche in altre patologie sistemiche quali il Lupus eritematoso sistemico e la Sclerodermia

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune che

può colpire diversi organi del corpo, in particolare la cute, le articolazioni, il sangue ed i reni. Il LES è una malattia rara che colpisce 5 per milione di bambini l'anno. L'esordio della malattia è raro prima del quinto anno d'età. Si riscontra più frequentemente nella popolazione femminile. Occhio secco ed Episclerite sono segni rari ma da non trascurare della malattia.

La sclerodermia è una malattia rara di natura infiammatoria, autoimmune. Ci sono 2 tipi di sclerodermia pediatrica la sclerodermia localizzata (Morfea) e la Sclerosi Sistemica. L'occhio secco in associazione ai sintomi cutanei è stato spesso segnalato.

Altre cause meno frequenti sono alcune malattie cutanee croniche come la dermatite atopica, ma non dimentichiamo alcune malattie esantematiche come il morbillo che spesso si presenta con occhio rosso e secco.

Un'altra causa di occhio secco nei bambini può essere la deficienza di vitamina A (xeroftalmia acquisita o congenita), attualmente rara nel mondo industrializzato ma che interessa circa 200 milioni di bambini nei Paesi in via di sviluppo, dove è la principale causa di cecità

La diplopia

La diplopia è una manifestazione clinica caratterizzata dalla percezione di una doppia immagine di un singolo oggetto che viene osservato. Una delle cause più frequenti di diplopia è lo strabismo, ma il disturbo può anche essere dovuto a traumi, a malattie del sistema nervoso centrale come per esempio i tumori al cervello oppure a patologie neuromuscolari come la sclerosi multipla.

I tumori cerebrali sono la seconda forma di cancro più comune nei bambini al di sotto dei 15 anni (dopo la leucemia) e la seconda causa di morte per cancro.

Gli astrocitomi sono i tumori cerebrali pediatrici più comuni. Alcuni tumori cerebrali meno diffusi sono il medulloblastoma e l'ependimoma. Le manifestazioni oculari come la diplopia, la difficoltà a ruotare gli occhi verso l'alto sono tra i sintomi di esordio della patologia, possono essere causati da un aumento della pressione all'interno del cranio (pressione intracranica).

La sclerosi multipla è una patologia neuro-degenerativa che colpisce il rivestimento delle fibre nervose, la guaina mielinica. Si ritiene che abbia un'origine autoimmune. I sintomi iniziali della sclerosi multipla sono di natura specifica e possono sovrapporsi con sintomi di altre patologie. Tra i sintomi iniziali abbiamo: alterazioni della vista che comprendono diplopia (visione sdoppiata), nistagmo oculare (movimento ritmico degli occhi che avviene in maniera non volontaria), neurite ottica (infiammazione del nervo ottico), riduzione della capacità di messa a fuoco e della percezione dei colori.

L'Uveite

L'uveite è un'infiammazione di parte o di tutta la tonaca media (vascolare) dell'occhio, può essere una manifestazione clinica dell'Artrite idiopatica giovanile e della Malattia di Behçet

La malattia di Behçet è una vasculite multisistemica recidivante cronica caratterizzata da lesioni alle mucose (afte) e alla cute, può dare inoltre lesioni articolari, vascolari e oculari. L'esordio avviene di solito nella vita adulta, ma sono stati descritti casi pediatrici. Le manifestazioni oculari sono precoci, il coinvolgimento oculare è il più grave e il più temuto sintomo in quanto può determinare cecità. Interessa il 60-80% dei pazienti con M. di Behçet. Si può avere uveite posteriore con vasculite occlusiva venosa e arteriosa, più raramente uveite anteriore, sclerite, neurite ottica.

Un'attenzione particolare va rivolta all'Uveite associata ad Artrite Idiopatica Giovanile.

L'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) è la più comune malattia reumatica dell'infanzia, frequentemente è associata ad un'inflammatione oculare. In particolare l'uveite anteriore, associata all'AIG, è la più comune forma di uveite diagnosticata nei bambini di età inferiore ai 10 anni e costituisce il 20-30% delle uveiti anteriori infantili. L'incidenza complessiva di questa patologia nella popolazione pediatrica, riportata in uno studio dalla Finlandia, è stata di 4,3 per 100.000 / anno. La prevalenza dell'associazione AIG-Uveite varia ampiamente in relazione al centro di riferimento, dal 15 al 67% tra i centri in Europa, Nord America e Israele. Si è osservato inoltre che nel 3-7% dei bambini valutati l'uveite può precedere i segni tipici dell'artrite e quindi la diagnosi di uveite richiede un'attenta valutazione per evidenziare una possibile malattia sistemica.

L'età di esordio della AIG, il sesso femminile, la variante clinica oligoarticolare e la presenza di ANA e HLA-B27 sono fattori di rischio per l'uveite anteriore. L'uveite si può presentare con un corteo di sintomi evidenti: calo visivo, dolore agli occhi, arrossamento, mal di testa, fotofobia. Ma si è osservato che l'uveite anteriore cronica è spesso completamente asintomatica. Quindi, uno screening regolare in questi pazienti è essenziale per individuare una malattia clinicamente silente. Sabri et al. hanno rilevato che il tempo medio di comparsa dell'uveite dall'esordio dell'AIG è di circa 1,8 anni. Tuttavia uno studio recente

ha suggerito un decorso bifasico con un secondo picco di attività della malattia che si verifica intorno alla pubertà suggerendo la necessità di un costante monitoraggio nel tempo. Lo screening dei bambini con AIG per l'uveite comprende l'osservazione con lampada a fessura, la misurazione della pressione intraoculare e test di acuità visiva. La misurazione della pressione intraoculare è importante perché questi pazienti sono a rischio di ipertensione e glaucoma intraoculare. Questo rischio rimane, nonostante il controllo dell'inflammatione attiva, da qui la necessità di una misurazione regolare della pressione intraoculare durante il follow-up. La valutazione dell'acuità visiva è un importante indicatore del danno visivo derivante sia dall'attività della malattia cronica sia dall'insufficienza o dalle complicanze del trattamento.

Il trattamento di prima linea per l'uveite anteriore sia acuta che cronica è rappresentato da glucocorticoidi topici (prednisolone acetato 1% o desametasone fosfato allo 0,1%), ma l'uso prolungato di questi colliri va attentamente monitorato in quanto è associato a una maggiore incidenza di cataratta. I cicloplegici sono usati per via topica per prevenire la formazione di sinechie (tropicamide o ciclopentolato 0,5-1%). I glucocorticoidi sistemici per via orale (prednisolone 1-2 mg / kg / die) o e.v. (-metilprednisolone 20-30 mg / kg / die per 1-3 giorni) sono talvolta necessari quando è richiesto un rapido controllo dell'inflammatione intraoculare. I glucocorticoidi periorbitali o intraoculari sono occasionalmente utilizzati per uveiti particolarmente gravi. In caso di

fallimento del trattamento con glucocorticoidi topici, il metotrexato (MTX) rimane l'opzione terapeutica più valida. Una recente meta-analisi ha evidenziato miglioramenti dell'inflammatione intraoculare nel 73% dei casi. L'impiego di farmaci biologici in particolare di adalimumab nel trattamento di AIG-Uveite resistente alle terapie tradizionali è fortemente raccomandato.

L'uveite anteriore cronica associata a AIG può essere causa di gravi complicazioni oculari derivanti sia dalla malattia che dai farmaci impiegati per il trattamento. Un precoce trattamento della malattia articolare con immunosoppressori sistemici, come il metotrexato, sembra migliorare la prognosi dell'uveite. Una migliore comprensione dell'immunopatogenesi e l'identificazione di biomarcatori predittivi è un obiettivo chiave per affrontare questa patologia, è comunque necessaria una stretta collaborazione tra pediatri e oftalmologi per una diagnosi precoce ed un trattamento adeguato.

Conclusioni

A conclusione del nostro breve e sicuramente incompleto excursus su malattie sistemiche e occhio vorrei sottolineare che la comparsa di una patologia oculare può essere il primo segno di una manifestazione reumatica sistemica ma anche il segno di una riattivazione della patologia. La comparsa di queste patologie può essere segno di una evoluzione sfavorevole della patologia ma anche espressione degli effetti collaterali dei farmaci usati per la malattia sistemica.

Bibliografia

- Management of dry eye related to systemic diseases in childhood and longterm follow-up. Mac Cord Medina F¹, Silvestre de Castro R, Leite SC, Rocha EM, de Melo Rocha G. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Nov;85(7):739-44. Epub 2007 Jun 8.
- Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis Sarah L. N. Clarke, Ethan S. Sen, and Athimalaipet V. Ramanan *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14: 27.
- Disease of the year: juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis--classification and diagnostic approach. Tugal-Tutkun I1, Quartier P, Bodaghi B. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014 Feb;22(1):56-63. doi: 10.3109/09273948.2013.871565. Epub 2014 Jan 10. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Dec;49(3):271-7. doi: 10.1007/s12016-014-8436-9.
- Ocular Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification and Treatment. Foeldvari I1. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Dec;49(3):271-7. doi: 10.1007/s12016-014-8436-9.
- Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. *J AAPOS*. 2008;12(6):539-45. doi: 10.1016/j.jaapos.2008.03.007.
- Guidelines for screening for Uveitis in Juvenile idiopathic arthritis British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, Royal College of Ophthalmology. 2006.
- Syndromes and systemic diseases with eye findings. Sargent RA1. *Pediatrician*. 1990;17(3):183-93.

I molteplici aspetti della vitamina D: vitamina o ormone?

Dal Tufo E, Peroni D.

U.O. di Pediatria, AOUP, Università di Pisa

Introduzione

La vitamina D è una vitamina liposolubile e può essere acquisita sia tramite una dieta varia e regolare che con l'esposizione alla luce solare.

La sintesi a livello cutaneo, che rappresenta la maggior fonte di vitamina D, dipende dalla conversione del 7-diidrocolesterolo in 3-colecalciferolo (vitamina D₃), tramite l'azione dei raggi ultravioletti B della luce solare. Le fonti alimentari naturali di vitamina D comprendono l'olio di fegato di pesce, pesci grassi e tuorlo d'uovo. La vitamina D si lega alla proteina legante la vitamina D e viene trasportata al fegato, dove l'enzima 25-idrossilasi la converte in 25-idrossivitamina D, che è la forma maggiormente presente nel circolo ematico ma ancora metabolicamente inattiva. Infine, a livello renale, la 25-idrossivitamina D viene convertita nella sua forma attiva, la 1,25-diidrossivitamina dall'enzima 1 α -idrossilasi. Il suo ruolo fondamentale nell'omeostasi del calcio è ben conosciuto: legandosi al suo recettore nucleare VDR, la vitamina D stimola l'assorbimento intestinale del calcio e del fosforo, aumenta il riassorbimento renale del calcio e stimola la mineralizzazione ossea, mediante l'aumentata produzione di osteocalcina e osteopontina.

Tuttavia, è stato dimostrato che molti altri tessuti dell'organismo contengono sia il recettore VDR che l'enzima 1 α -idrossilasi. Tale scoperta è stata di notevole interesse, in quanto ha posto il sospetto che la vitamina D eserciti un'azione endocrina anche su altri tessuti dell'organismo e non limitata a quelli responsabili dell'omeostasi del calcio (osso, intestino e rene).

Basi immunologiche

La vitamina D si comporta come agente pleiotropico, in grado di influenzare la suscettibilità e la severità delle infezioni attraverso meccanismi multipli che

coinvolgono sia il sistema immunitario di tipo innato che adattativo. La vitamina D è in grado di attivare i linfociti T di memoria (Tregs), di modulare l'azione dei Toll-like receptors (TLR), di regolare la produzione di citochine (diminuzione delle citochine infiammatorie, aumento della IL-10), attivare fattori dell'immunità innata come catelicidine e difensine.

La sua influenza sul sistema immunitario si palesa già in epoca fetale: la vitamina D regola positivamente TGF- β 1 e IL-10, che aumentano la funzione delle cellule Treg e riducono l'infiammazione legata alle cellule Th₁ e Th₂.

Associazione tra vitamina D e dermatite atopica

Solo a partire dal 2008, la letteratura scientifica ha mostrato interesse nella ricerca di eventuali correlazioni tra la vitamina D e la dermatite atopica. In particolare è stato valutato se la presenza o l'assenza dell'eczema e/o lo SCORAD (punteggio relativo alla gravità della dermatite atopica) fossero correlati a un deficit di vitamina D; parimenti è stata studiata se la quantità di vitamina D nel siero materno durante la gravidanza potesse influenzare la successiva manifestazione della dermatite atopica nei figli. Attualmente le conclusioni di tali studi sono discordanti tra loro e pertanto sarà necessario attendere i risultati di nuovi trial clinici.

Associazione tra vitamina D e le infezioni ricorrenti

Dati americani raccolti su una vasta popolazione di soggetti di età superiore a 12 anni, hanno evidenziato che il deficit di vitamina D costituiva un fattore di rischio per infezioni delle alte vie respiratorie. L'associazione tra tali infezioni e ipovitaminosi D era particolarmente significativa nei soggetti con asma o bronchite cronica ostruttiva (BPCO). Questo dato è stato poi confermato da diversi

altri studi, effettuati in età pediatrica, che consideravano anche altre patologie ricorrenti (gastroenteriti, otiti medie e infezioni delle basse vie respiratorie).

È stato sottolineato come la correlazione sia particolarmente significativa con i casi di maggiore severità clinica. Uno studio in pazienti pediatriche ospedalizzate per infezioni delle basse vie respiratorie ha evidenziato un serie di aspetti clinici più complicati nei pazienti che presentavano bassi livelli di vitamina D, in associazione con bassi livelli di vitamina A. L'outcome clinico con necessità di ricorrere alla terapia intensiva e/o al supporto ventilatorio era particolarmente impegnativo nei bambini al di sotto dei 5 anni che presentavano ipovitaminosi associata all'isolamento di Virus Respiratorio sinciziale o Metapneumovirus.

Associazione tra vitamina D e wheezing e asma

È stato evidenziato una correlazione inversa significativa tra i livelli di vitamina D e valore delle IgE totali e la conta degli eosinofili, la necessità di ricoveri ospedalieri per la patologia asmatica e l'utilizzo di farmaci antinfiammatori.

Anche la gravità dell'asma risulta essere correlata allo stato vitaminico dei pazienti: soggetti con asma non controllato o parzialmente controllato presentano valori deficitari di vitamina D, al contrario dei pazienti con asma controllato.

È certo che anche i livelli sierici della madre possano influenzare il destino clinico del neonato: bassi livelli nella madre o nel sangue del cordone si associano a più frequente e grave rischio di broncospasmo, di una funzionalità polmonare meno efficiente e di un più alto rischio di infezioni respiratorie nei primi mesi di vita. A questo proposito vi sono autori che hanno evidenziato come l'ipovitaminosi D possa costituire nel corso dei primi 10 anni di vita uno dei fattori di rischio principali nello sviluppo di asma, proteggendo dalle allergie, creando un

microbioma intestinale e delle vie aeree più favorevole, sviluppando la funzionalità polmonare, regolando sviluppo e risposta del sistema immunitario.

La supplementazione nella prevenzione

Un ampio studio condotto negli USA ha analizzato i possibili fattori che possono essere predittivi dello stato di vitamina D, concentrandosi sulla supplementazione della dieta, la latitudine di residenza, l'etnia, l'età e l'indice di massa corporea (BMI). L'unico fattore predittivo positivo dello stato di vitamina D della popolazione è stata la supplementazione di vitamina D. La supplementazione in gravidanza e che continua poi nella prima infanzia sembra aver dato indicazioni di efficacia nel raggiungere dei livelli di vitamina D normali, sia nella mamma sia nel bambino fin dalla nascita. Ha inoltre dimostrato un maggior tempo intercorso prima della prima infezione virale e un minor rischio di sensibilizzazione allergica. In particolare, l'integrazione di vitamina D durante la gravidanza e l'infanzia riduce la percentuale di bambini sensibilizzati agli acari all'età di 18 mesi.

Una recente meta-analisi ha evidenziato come l'apporto di vitamine e microelementi siano efficaci nel prevenire il broncospasmo infantile (wheezing) ma non asma bronchiale, dove forse altri fattori di rischio nel corso della vita del soggetto possono inserirsi. I due studi più recenti di supplementazione con vitamina D in epoca prenatale hanno messo a confronto l'effetto della terapia comune nei paesi anglosassoni duran-

te la gravidanza di 400 UI/die, rispetto alla supplementazione con 2400 UI/die o 4000 UI/die. Mentre lo studio che prevedeva la somministrazione di 400 UI/die la riduzione del rischio di wheezing non è stato significativo, nello studio che prevedeva una supplementazione maggiore si è invece sfiorata la significatività per una riduzione nel gruppo trattato per asma o wheezing ricorrente nel corso dei primi 3 anni di vita. Un ulteriore studio invece ha utilizzato una supplementazione generosa (4400 UI/die), che si è dimostrata efficace nella riduzione di incidenza di wheezing nei nati da madri afroamericane che avevano fin dal primo trimestre di gravidanza dei valori sierici di vitamina D buoni.

La supplementazione nella terapia

Per quanto riguarda la supplementazione nella terapia della dermatite atopica, gli studi si dimostrano sempre discordanti. Per la prevenzione delle infezioni respiratorie sono stati confrontati due studi storici, dai risultati opposti. Nel primo, la somministrazione di latte fortificato con vitamina D (300 UI/die) ha dato un effetto protettivo significativo sulle infezioni respiratorie acute, riducendone il rischio. Nel secondo, invece, la somministrazione di 100000 UI ogni 3 mesi non ha dato effetti protettivi sull'incidenza di polmoniti. In particolare, un recente studio ha messo a confronto due regimi diversi di supplementazione: uno con 2000 UI/die l'altro con 400 UI/die. Non c'è stato un effetto indotto dalla dose, quindi nessuna differenza nel dosaggio, in termini di prevenzione

dell'incidenza di malattie respiratorie.

Una meta-analisi del 2013 ha affrontato l'effetto della supplementazione ed infezioni del tratto respiratorio, dimostrando un effetto positivo statisticamente rilevante specie nella somministrazione di dosi di vitamina D quotidiane anziché in bolo. E' chiaro che nelle revisioni sistematiche sono considerati studi molto diversi per dose, tempi e modalità di somministrazione. Il beneficio però è stato maggiore nei pazienti che ricevevano o giornalmente o settimanalmente la supplementazione rispetto alle dosi in bolo (NNT=20), e particolarmente significativo in quelli con una profonda e grave deficienza di vitamina D (NNT=4). C'è senz'altro bisogno di approfondire i vantaggi clinici con trials clinici di supplementazione randomizzati, anche se questi risultati sono importanti in termini di misure di salute pubblica vista la facilità con la quale nella nostra popolazione si ritrovano valori di ipovitaminosi D.

Conclusioni

La vitamina D sembra offrire quindi delle prospettive in termini di prevenzione e cura delle infezioni ricorrenti dell'apparato respiratorio e di prevenzione di asma e wheezing in età pediatrica. Anche se circa 1/3 della popolazione dei paesi occidentali, Italia compresa, presenta dei livelli di vitamina D insufficienti (livelli sierici <20 ng/ml – 50 nmol/L), è stato suggerito che i livelli d'efficacia nel sostenere la risposta adeguata del sistema immunitario debbano essere maggiori (perlomeno 30-40 ng/ml – 75-100 nmol/L).

Bibliografia

1. Kliegman, Stanton, St. Geme, Schor, Behrman, *Pediatria di Nelson*, 19° edizione, Elsevier ed.
2. Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):324-9.
3. Gröber U, Spitz J, et al. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol*. 2013 Jun 1;5(3):331-47.
4. Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D, the gut microbiome, and the hygiene hypothesis. How does asthma begin? *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Mar 1;191(5):492-3.
5. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol*. 2011 May;164(5):1078-82.
6. Galli E, Rocchi L, Carello R, Giampietro et al. Serum Vitamin D levels and Vitamin D supplementation do not correlate with the severity of chronic eczema in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;47(2):41-7.
7. Ginde AA, Mansbach JM, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 23;169(4):384-90.
8. Devereux G, Litonjua AA, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar;85(3):853-9.
9. Hollams EM, Teo SM, Kusel M, et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;139(2):472-481.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.032.
10. Levy MA, McKinnon T, Barker T, et al. Predictors of vitamin D status in subjects that consume a vitamin D supplement. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Jan;69(1):84-9.
11. Grant CC, Crane J, Mitchell EA, Sinclair J, Stewart A, Milne T, Knight J, Gilchrist C, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016 Sep;71(9):1325-34.
12. Aglipay M, Birken CS, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA*. 2017 Jul 18;318(3):245-254.
13. Consensus La Vitamina D in Pediatria. *Rivista Pediatria Preventiva e Sociale*, Supplemento al numero 3 - ANNO X - 2015 - ISSN 1970-8165.

I meccanismi patogenetici del *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

Rossi O,¹ Vitiello G.²

Dipartimento Medico-Geriatrico¹, SOD Immunoallergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica², Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

Storia

La storia dei probiotici è iniziata probabilmente nel Neolitico (5000 a.C. circa) in Mesopotamia, dove era in uso l'allevamento di animali da latte. La tradizione vuole che il primo yogurt della storia sia nato casualmente: difatti, il latte veniva raccolto in contenitori di pelle di capra e qui, privo di meccanismi di conservazione adeguata, subiva i processi di fermentazione. Nell'antico Egitto (3500 a.C. circa) erano sicuramente prodotti derivati del latte fermentati, non troppo dissimili da quelli consumati anche ai giorni nostri. In Occidente, la prima testimonianza scritta risale a Plinio il Vecchio, che nel I secolo d.C. notava come alcune tribù nomadi fossero in grado di "solidificare il latte per mezzo di una sostanza acida". Questo riferimento è confermato in almeno due libri di origine turca dell'XI secolo, che descrivono il consumo di yogurt presso le popolazioni locali. In Europa, Galeno descriveva un antenato dello yogurt greco odierno, da consumare preferibilmente con miele. In Europa, la storia di Francesco I, re di Francia, è considerata paradigmatica: il sovrano, infatti, soffriva di una grave forma di dissenteria che nessun altro medico di corte aveva saputo trattare, ma che trovò grande beneficio dallo yoghurt fattogli inviare dal suo alleato, il sultano Suleiman il Grande. Da allora l'uso dello yogurt si è diffuso nel resto dell'Europa, tanto che proprio un giovane bulgaro, Stamen Grigorov (1878-1945), che lavorava presso l'Istituto di Microbiologia dell'Università di Ginevra, esaminò per primo la microflora dello yogurt bulgaro, descrivendo un batterio che, nel 1907, fu chiamato *Lactobacillus bulgaricus* (oggi *Lactobacillus delbruekii* subsp. *bulgaricus*) in onore di questo scienziato. Il biologo premio Nobel Ilya Ilyich Mechnikov (1845-1916), dell'Istituto Pasteur di Parigi, fu profondamente colpito da questa scoperta e attribuì al consu-

mo di yogurt la più lunga speranza di vita alla nascita della popolazione bulgara¹⁻³.

Generalità

I probiotici comprendono un'ampia varietà di generi batterici e talvolta lieviti, utilizzati nelle varie formulazioni. Più in generale, sono definiti probiotici quei microrganismi vivi in grado di conferire, quando somministrati in adeguate quantità, effetti benefici sulla salute dell'ospite⁴. Suddetti prodotti, secondo quanto stabilito dall'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), devono rispettare particolari requisiti di sicurezza, tra i quali possiamo ricordare l'assenza di geni di antibiotico-resistenza. Numerosi studi hanno evidenziato effetti benefici derivanti dall'utilizzo dei probiotici, non solo nel trattamento coadiuvante di diversi disturbi gastrointestinali (tra i quali costipazione, diarrea, stipsi, malassorbimenti), ma anche come ausilio nella cura di malattie periodontali e allergiche⁵⁻⁸.

I probiotici nelle malattie allergiche

Introduzione

La possibilità di modificare la flora batterica intestinale potrebbe avere potenzialmente anche un ruolo come prevenzione nei confronti delle malattie allergiche. Al fine di comprendere tale concetto, è necessaria una premessa volta a chiarire i meccanismi che, in questi ultimi decenni, hanno determinato un drammatico incremento della prevalenza delle malattie allergiche nelle comunità con stile di vita "occidentale".

Epidemiologia e patogenesi delle malattie allergiche.

Numerosi fattori ambientali hanno contribuito all'aumento delle malattie allergiche. Quelli più importanti sembrano essere rappresentati dai cambiamenti che

sono avvenuti a partire dalla fine della Seconda Guerra Mondiale, sia per quanto riguarda l'esposizione microbica che per la presenza di allergeni indoor durante l'infanzia. Per quanto concerne l'esposizione microbica nei bambini, è opportuno ricordare che essa rappresenta un fenomeno chiave nell'influenzare la programmazione del sistema immunitario. Difatti il processo inizia a partire dalla 22°-24° settimana di gestazione e prosegue per almeno i primi tre anni di vita. È quindi in questo periodo che i fattori ambientali possono condizionare una risposta immunologica verso un fenotipo Th1 piuttosto che Th2. La risposta di tipo Th1, attraverso la produzione di citochine quali interferone-gamma e l'interleukina (IL)-12, condiziona la risposta nei confronti degli agenti infettivi, mentre una risposta di tipo Th2, le cui citochine principali sono l'IL-4, IL-5 e IL-13, caratterizza le reazioni allergiche. In questo contesto, cambiamenti radicali nell'esposizione microbica si sono realizzati per il verificarsi di alcune circostanze concomitanti, tra le quali: 1) miglioramento igienico dei cibi e delle bevande (con probabile successiva modificazione della flora intestinale); 2) diminuzione del numero dei componenti delle famiglie; 3) decorso naturale dei quadri infettivi come conseguenza dell'introduzione delle vaccinazioni e dell'uso frequente dell'antibiotico-terapia. Per quanto concerne quest'ultimo punto, è opportuno ricordare che l'abuso degli antibiotici contribuisce anche a cambiamenti della microflora intestinale. In particolare, la composizione del microbioma è influenzata dall'ambiente piuttosto che da fattori genetici. Lo stile di vita "occidentale" ha contribuito a ridurre la biodiversità del microbioma a carico dei vari organi^{9,10}. Questi fattori si intrecciano e influenzano in maniera molto complessa la programmazione del sistema immunitario e la composizione della microflora intestinale. È dimostrato che il livello

di esposizione alle endotossine della parete batterica protegge dallo sviluppo di allergie e che l'efficacia protettiva sarebbe proporzionale alla precocità del contagio. A livello cellulare è noto infatti che la stimolazione del recettore CD14 sulle cellule presentanti l'antigene (APC) da parte del lipopolisaccaride (LPS) batterico rappresenta lo stimolo più potente per la maturazione cellulare e l'induzione di una risposta Th1. L'assenza o, più probabilmente, la riduzione di tali stimoli favorirebbe la polarizzazione della risposta immunitaria in senso Th2 (pro-allergica) (figura 1).

Probiotici e malattie allergiche

Si ritiene che la modulazione della microflora durante l'infanzia, attraverso una supplementazione dietetica giornaliera e a lungo termine di probiotici, possa in-

fluenzare in modo determinante il sistema immunitario e favorirne la corretta maturazione, ritardando l'eventuale comparsa di patologie allergiche. È stato dimostrato che nel periodo perinatale, particolari condizioni ambientali possono modulare il sistema immunitario e condizionare la comparsa delle malattie allergiche e di altre patologie infiammatorie nel corso della vita. I bambini nati da parto cesareo, infatti, hanno elevata incidenza di distress respiratorio ed alto rischio di asma, atopia, diabete mellito di tipo 1 e obesità¹¹. La conferma all'ipotesi che i microrganismi probiotici potessero modulare in senso anti-atopico la risposta immune arriva da studi che sono stati effettuati negli ultimi anni sulla dermatite atopica nei bambini. La somministrazione di *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri* migliora-

va lo SCORAD index in soggetti affetti da dermatite atopica, con skin prick test positivi ed elevati livelli di IgE che assumevano un trattamento standard. Accanto alla proprietà dei probiotici di migliorare la sintomatologia dei soggetti allergici, è stata in seguito valutata una loro possibile efficacia nella prevenzione primaria dell'atopia. È stato difatti recentemente dimostrato che la somministrazione di probiotici nelle ultime settimane di gestazione e durante l'allattamento di madri con bambini a forte rischio di sviluppo di malattie allergiche e continuando questa somministrazione durante i primi mesi di vita del bambino, è in grado di ridurre l'incidenza di dermatite atopica. Tale studio ha evidenziato che i probiotici non interferirebbero sulla produzione di anticorpi IgE, né sull'esito delle prove allergiche cutanee, ma eserciterebbero un effetto protettivo IgE indipendente, forse mediato da un incremento del CD14 solubile e all'induzione di cellule T di tipo regolatorio. Numerosi studi hanno inoltre dimostrato che i probiotici sarebbero in grado di ridurre l'infiammazione intestinale, con un'azione più pronunciata nei pazienti allergici. Numerosi dati sperimentali hanno individuato i potenziali meccanismi d'azione dei probiotici. Studi sperimentali in vitro hanno dimostrato che la stimolazione con probiotici di cellule della linea monocitica di volontari sani incrementerebbe la produzione di interleukina-12 che, come abbiamo detto, ha un ruolo centrale nella differenziazione Th1. L'effetto sarebbe positivo anche per quanto riguarda i livelli di produzione di interferone-gamma. (figura 2).

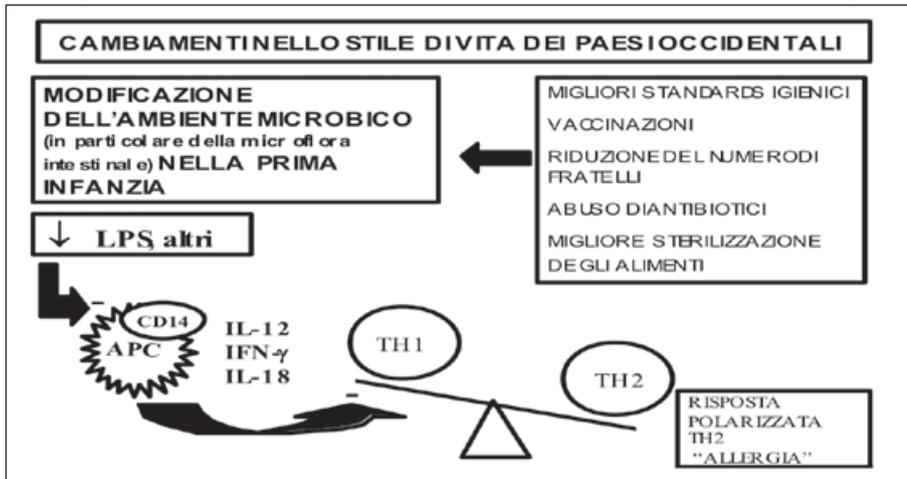


Figura 1. L'LPS, attraverso il CD14 presente sulle APC, costituisce un potente stimolo per la produzione di citochine che favoriscono una polarizzazione di tipo Th1. La riduzione di tale stimolo favorisce la polarizzazione della risposta immunitaria in senso Th2 e quindi favorevole alle allergie

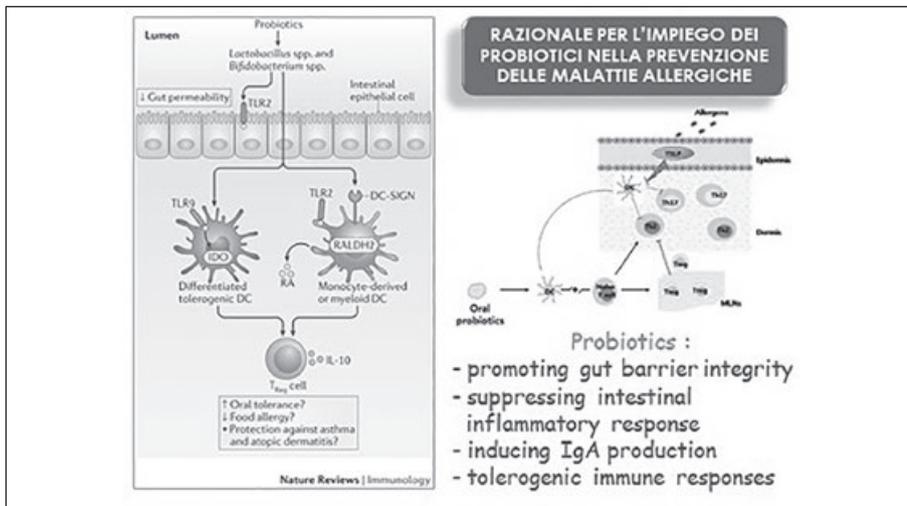


Figura 2. Razionale per l'impiego dei probiotici nella prevenzione delle malattie allergiche.

Meccanismi patogenetici del *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938

Introduzione Lactobacillus reuteri DSM 17938 è una delle specie probiotiche più studiata dalla comunità scientifica e oggetto di ampia letteratura che ne esalta le caratteristiche di sicurezza ed efficacia¹². Diversamente dal suo ceppo di origine (*L. reuteri* ATCC 55730), il DSM 17938, attraverso un processo di curing plasmidico, non possiede tratti di antibiotico-resistenza potenzialmente trasferibili¹³.

Meccanismi principali

Lactobacillus reuteri DSM 17938 è in grado di sopravvivere al passaggio attraverso lo stomaco e l'intestino superiore, possedendo abilità di adesione alla mucosa intestinale, così come è stato dimostrato da studi in vivo su biopsie gastriche e duodenali¹⁴. Questo probiotico svolgerebbe un ruolo attivo nel favorire il mantenimento dell'omeostasi microbica intestinale attraverso la produzione di una sostanza antimicrobica ad ampio spettro chiamata reuterina, capace di inibire la sintesi di DNA da parte di potenziali patogeni tra i quali Gram negativi, Gram positivi, funghi e parassiti¹⁵. L'attività antimicrobica sarebbe stata dimostrata anche nei confronti di numerosi ceppi di *Candida* orale, tra cui *albicans*, *glabrata*, *krusei* e *parapsilosis*¹⁶. La regolazione delle risposte immunitarie dell'ospite avverrebbe tramite la riduzione dei livelli delle citochine pro-infiammatorie, quali IL-1-beta, IL-8, interferone-gamma e fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa¹⁷.

Esempi di applicazione

COLICHE DEL LATTANTE, DIARREA E STIPSI FUNZIONALE DEL BAMBINO

Lactobacillus reuteri DSM 17938 è uno dei pochi ceppi studiati per la sua efficacia nella prevenzione e nel trattamento delle coliche del lattante, riducendo significativamente la necessità di somministrare farmaci come il simeticone o il cimetropio. I buoni risultati di efficacia sono stati confermati da due

recenti metanalisi¹⁸⁻²¹. Il meccanismo sarebbe da attribuire alla riduzione del dismicrobismo alla base di questa patologia funzionale, ma non abbiamo ancora una definitiva spiegazione di questa efficacia²². L'azione competitiva con potenziali batteri patogeni intestinali e la produzione della reuterina sarebbero alla base dell'efficacia del *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 nella diarrea neonatale²³. Limitate evidenze suggerirebbero un ruolo di questo probiotico nella gestione della stipsi funzionale infantile²⁴.

INFEZIONE DA HELICOBACTER PYLORI

Numerosi studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 sarebbe in grado di competere direttamente con *Helicobacter pylori*, inibendone la crescita così come gli effetti collaterali della terapia antibiotica eradicante²⁵.

L. REUTERI NELLA PATOLOGIE ALLERGICHE

Uno studio controllato ha recentemente dimostrato che *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 sia in grado di aumentare i livelli di 25(OH)-vitamina D. Al fine di indagare un eventuale effetto sinergico tra probiotici e vitamina D, uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco e contro placebo ha valutato 32 bambini di età compresa tra i 6 e i 14 anni con diagnosi di asma lieve persistente e allergia all'acaro della polvere che presentavano un deficit di 25(OH)-vitamina D (< 30 ng/mL) a cui

venivano somministrati *L. reuteri* e vitamina D3 (400 UI/die) oppure placebo per un periodo di 90 giorni (T1) e poi rivalutati dopo 30 giorni dalla sospensione (T2). I risultati dello studio hanno dimostrato che questa combinazione sarebbe efficace nella riduzione dell'infiammazione bronchiale asmatica valutata attraverso la determinazione del FeNO, della spirometria in termini di FEV1 e dell'Asthma Control Test²⁶. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 sarebbe in grado di ridurre la risposta infiammatoria allergene indotta mediata dall'interazione con il toll-like receptor 2, promuovendo una risposta di tipo regolatorio²⁷.

NON TUTTI I PROBIOTICI SONO UGUALI

È importante ricordare che non tutti i probiotici posseggono una letteratura tale da garantirne l'efficacia e, soprattutto, la sicurezza. Per questo motivo sarà necessario scegliere quel probiotico del quale sia stato studiato il profilo di sicurezza (es. assenza di plasmidi con antibiotico-resistenza), resistenza alla digestione gastrica, efficacia con comprovata capacità di colonizzazione intestinale (sia se somministrato come mono-ceppo sia nelle preparazioni multi-ceppo con studiato effetto sinergico)²⁸. Le numerose ricerche consentono di evidenziare che *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 sia un ceppo batterico ben caratterizzato, che può trovare ampio spazio di applicazione sia a scopi di ricerca che di pratica clinica.

Bibliografia

1. McFarland, L. V. From yaks to yogurt: The history, development, and current use of probiotics. *Clin. Infect. Dis.* 60, S85–S90 (2015).
2. Ozen, M. & Dinleyici, E. C. The history of probiotics: The untold story. *Benef. Microbes* 6, 159–165 (2015).
3. Aryana, K. J. & Olson, D. W. A 100-Year Review: Yogurt and other cultured dairy products. *J. Dairy Sci.* 100, 9987–10013 (2017).
4. AA.VV. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food and Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. (2006).
5. K Gogineni, V. & Morrow, L. E. Probiotics: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *J. Probiotics Heal.* 1, 101 (2013).
6. Drago, L., Toscano, M., De Vecchi, E., Piconi, S. & Iemoli, E. Changing of Fecal Flora and Clinical Effect of *L. salivarius* LS01 in Adults With Atopic Dermatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 46, S56–S63 (2012).
7. Ettinger, G., MacDonald, K., Reid, G. & Burton, J. P. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes* 5, 719–728 (2014).
8. Alok, A. et al. Probiotics: A New Era of Biotherapy. *Adv. Biomed. Res.* 6, 31 (2017).
9. Rothschild, D. et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 555, 210–215 (2018).
10. Cecchi, L., D'Amato, G. & Annesi-Maesano, I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141, 846–857 (2018).
11. Musilova, S., Rada, V., Vlkova, E., Bunesova, V. & Nevoral, J. Colonisation of the gut by bifidobacteria is much more common in vaginal deliveries than Caesarean sections. *Acta Paediatr.* 104, e184–e186 (2015).
12. Mangalat, N. et al. Safety and Tolerability of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and Effects on Biomarkers in Healthy Adults: Results from a Randomized Masked Trial. *PLoS One* 7, e43910 (2012).
13. Rosander, A., Connolly, E. & Roos, S. Removal of Antibiotic Resistance Gene-Carrying Plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and Characterization of the Resulting Daughter Strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl. Environ. Microbiol.* 74, 6032–6040 (2008).
14. Dommels, Y. E. M. et al. Survival of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and *Lactobacillus rhamnosus* GG in the Human Gastrointestinal Tract with Daily Consumption of a Low-Fat Probiotic Spread. *Appl. Environ. Microbiol.* 75, 6198–6204 (2009).
15. Axelsson, L. T., Chung, T. C., Dobrogosz, W. J. & Lindgren, S. E. Production of a Broad Spectrum Antimicrobial Substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2, 131–136 (1989).
16. Jørgensen, M. R., Kragelund, C., Jensen, P. Ø., Keller, M. K. & Twetman, S. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species in vitro. *J. Oral Microbiol.* 9, 1274582 (2017).
17. Liu, Y., Fatheree, N. Y., Mangalat, N. & Rhoads, J. M. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* strains differentially reduce intestinal inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 299, G1087–96 (2010).
18. Harb, T., Matsuyama, M., David, M. & Hill, R. J. Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 62, 668–686 (2016).
19. Xu, M. et al. The Efficacy and Safety of the Probiotic Bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Infantile Colic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 10, e0141445 (2015).
20. Chau, K. et al. Probiotics for Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J. Pediatr.* 166, 74–78.e1 (2015).
21. Savino, F. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics* 126, e526–e533 (2010).
22. Indrio, F. et al. Prophylactic Use of a Probiotic in the Prevention of Colic, Regurgitation, and Functional Constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 168, 228–33 (2014).
23. Gutierrez-Castrellon, P. et al. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 133, e904–9 (2014).
24. Urbańska, M. & Szajewska, H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur. J. Pediatr.* 173, 1327–37 (2014).
25. Francavilla, R. et al. *Lactobacillus reuteri* Strain Combination In *Helicobacter pylori* Infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Gastroenterol.* 48, 407–13 (2014).
26. Miraglia Del Giudice, M. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 plus vitamin D3 as ancillary treatment in allergic children with asthma. *Ann. allergy, asthma Immunol.* 117, 710–712 (2016).
27. Forsberg, A., Abrahamsson, T. R., Björkstén, B. & Jenmalm, M. C. Pre- and postnatal administration of *Lactobacillus reuteri* decreases TLR2 responses in infants. *Clin. Transl. Allergy* 4, 21 (2014).
28. Toscano, M., De Grandi, R., Pastorelli, L., Vecchi, M. & Drago, L. A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use. *Dig. Liver Dis.* 49, 1177–1184 (2017).

Applicabilità su basi scientifiche

Miraglia del Giudice M, Iavarazzo L, Decimo F.

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica - Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

Vitamina D

Numerosi studi hanno dimostrato un ruolo della vitamina D nella difesa contro le infezioni respiratorie superiori ed inferiori. La carenza di vitamina D può essere causa di infezioni respiratorie e scatenare riacutizzazioni asmatiche. Inoltre livelli di vitamina D <30 ng/ml sono associati ad aumentata reattività delle vie aeree superiori, elevato numero di eosinofili e di IgE.

Un secondo aspetto importante nel rapporto vitamina D asma è la compromissione polmonare. I bambini con insufficienti livelli di vitamina D hanno un FEV1 medio inferiore rispetto ai bambini con livelli di vitamina D nella norma.

Un terzo aspetto relativo al rapporto vitamina D e asma riguarda il possibile ruolo della vitamina D nel rimodellamento delle vie aeree.

È stato dimostrato che la vitamina D influenza l'espressione del gene delle cellule muscolari lisce bronchiali, con effetti su rimodellamento, crescita e sopravvivenza cellulare, morfogenesi e matrice extracellulare.

I livelli di vitamina D possono anche influenzare l'efficacia della terapia dell'asma: bassi livelli di vitamina D sono correlati ad un maggior uso di corticosteroidi per via orale e inalatoria.

Una spiegazione di ciò potrebbe derivare dall'associazione tra bassi valori di vitamina D e presenza di una condizione di asma più grave o dal fatto che la vitamina D modula gli effetti dei glucocorticoidi.

Probiotici

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dei probiotici nel trattamento di varie condizioni cliniche, quali le allergie alimentari e la dermatite atopica, ed anche nella prevenzione primaria dell'atopia. Inoltre recenti studi hanno dimostrato che la somministrazione orale di specifici ceppi probiotici vivi può avere potenziale terapeutico anche nel trattamento e nella prevenzione di malattie respiratorie allergiche come l'asma.

Precedentemente sono stati fatti studi sull'utilizzo dei probiotici sia in modelli murini e sia nell'uomo.

Uno studio randomizzato condotto su bambini in età scolare, con un'età compresa tra i 6 e i 12 anni, con asma lieve/moderato persistente dimostra un significativo miglioramento di FEV1, capacità vitale espiratoria, indice di Tiffenau e MEF25-75 dopo il periodo di trattamenti con probiotici (*L.gasseri*).

Inoltre, il trattamento con probiotici diminuisce l'iperresponsività delle vie aeree nei bambini asmatici, migliora la sintomatologia e l'ACT. Circa l'effetto immunomodulante, dopo il trattamento con *L.gasseri* è possibile vedere una riduzione della produzione di citochine Th-1 come IFN- γ e IL-12, rispetto al gruppo di controllo.

Recentemente è stato valutato l'effetto della somministrazione orale di *Lactobacillus reuteri* in bambini con asma lieve persistente. Lo studio dimostra che i valori di FeNO sono significativamente ridotti nei bambini trattati; questo dato è

associato ad un aumento dei livelli di IL-10 e una riduzione dei livelli di IL-2. *L. reuteri* si è dimostrato quindi efficace nel ridurre l'infiammazione bronchiale nei bambini asmatici.

Vitamina D e L. Reuteri

Abbiamo recentemente valutato in un trial clinico randomizzato, controllato in doppio cieco, gli effetti di un integratore alimentare a base di *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 (108 CFU) e Vitamina D3 (400UI) nel ridurre l'infiammazione bronchiale, migliorare il controllo della sintomatologia asmatica e la funzionalità polmonare in pazienti in età pediatrica affetti da asma lieve/moderata persistente.

Dal nostro studio è emerso che la supplementazione per tre mesi con *Lactobacillus Reuteri* (108 CFU) + vitamina D3 (400UI) in bambini con asma allergico è correlata ad un aumento della concentrazione sieriche di vitamina D, valutata con prelievo ematico, ad un miglioramento dell'infiammazione allergica bronchiale, valutata con il dosaggio dell'ossido nitrico esalato (FeNO), ad un miglior controllo della sintomatologia, valutato con i valori di C-ACT, e ad un miglioramento della funzionalità polmonare, valutata con i valori Δ FEV1, calcolati all'esame spirometrico basale e al test di broncodilatazione. La particolarità del nostro studio consiste nell'idea di valutare gli eventuali effetti benefici della vitamina D nell'asma allergico persistente del bambino non aumentando i dosaggi ma sfruttando un eventuale effetto sinergico con il *L. Reuteri*.

Il garante dell'infanzia: quando è un pediatra

Venturelli L.

Pediatra di famiglia, Garante cittadino dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Bergamo

Il Garante per i Diritti dell'Infanzia e dell'Adolescenza è una figura istituita dal Consiglio Comunale di Bergamo con la delibera 134 del 10 ottobre 2016. Si tratta di una figura che si integra al livello nazionale, dove è istituita un'apposita Autorità, e a quello regionale, dove esiste dal 2009.

Il garante per statuto vigila a livello cittadino sull'applicazione della Convenzione ONU sui diritti del fanciullo del 20 novembre 1989, ratificata con Legge n. 176 del 27 maggio 1991, nonché della Convenzione sull'esercizio dei diritti dei fanciulli di Strasburgo recepita in Italia con Legge n. 77 del 20 marzo 2003, per quanto può rientrare nelle attribuzioni e nelle competenze del Comune di Bergamo.

In particolare favorisce e contribuisce alla promozione di una cultura basata sui diritti dell'infanzia e sulla centralità dei "principi generali" delineati dal Convenzione ONU:

- non discriminazione (art. 2)
- superiore interesse del minore (art. 3)
- diritto alla vita, alla sopravvivenza e allo sviluppo (art. 6)
- partecipazione e rispetto per l'opinione del minore (art. 12)

Il Garante ha compiti di garanzia, tutela, sostegno e promozione del benessere delle persone di minore età in ambito urbano. In particolare, il Garante ha il compito di promuovere la centralità nell'infanzia, della preadolescenza e dell'adolescenza nelle politiche del Comune di Bergamo, ponendosi dal punto di vista dei minori nei vari ambiti della vita cittadina che li riguardano.

Fin qui sono state definite le linee programmatiche comunali, ma essere garante nella veste di pediatra ha fatto inevitabilmente virare l'interesse, anche se non esclusivo, verso la **tutela della salute dei bambini e adolescenti**, un bene che va curato e coltivato fin dai primi mesi di vita per permettere di avere adulti di domani vitali, sani, liberi da pregiudizi e pronti a difendere l'intera società. Tutelare l'infanzia significa soprattutto porsi in una posizione di **advocacy** nei confronti

dei bambini in generale, ma in particolare per quelli più fragili, indifesi, appartenenti alle fasce di povertà, disabili, ma anche migranti, minori deprivati di una vita familiare o vittime di abuso e maltrattamento. Dalla **convenzione internazionale dei diritti del fanciullo** del 1989 l'aspetto della promozione e difesa della salute viene ripreso all'articolo 24, in particolare il comma 2, recita ai punti:

e) fare in modo che tutti i gruppi della società, in particolare i genitori e i minori, ricevano informazioni sulla salute e sulla nutrizione del minore, sui vantaggi dell'allattamento al seno, sull'igiene e sulla salubrità dell'ambiente e sulla prevenzione degli incidenti e benefino di un aiuto che consenta loro di mettere in pratica tali informazioni;

f) sviluppare le cure sanitarie preventive, i consigli ai genitori e l'educazione e i servizi in materia di pianificazione familiare.

Proprio su queste linee si è sviluppato l'intervento in questo primo anno e mezzo di mandato, soprattutto sfruttando l'opportunità di organizzare un sito apposito all'interno dei servizi del centro famiglia (bambini genitori.bergamo.it/garante), come più avanti verrà spiegato.

Le linee di indirizzo intraprese come Garante Pediatra di prima e nuova nomina a Bergamo, sono state quelle verso:

- **Lavoro di rete** per favorire contatti con le istituzioni e i gruppi che a vario titolo, istituzionali e non, gravitano sul mondo infantile, determinando visibilità ai progetti in corso o da realizzare:
 - > In questo primo anno sono stati presi contatti ufficiali con il garante nazionale Filomena Albano, il garante Regionale della Lombardia, la Garante della città di Milano per scambio di opinioni e per condividere percorsi di strategie e interventi comuni, come quelli sulla formazione dei tutori volontari per i minori stranieri non accompagnati (MSNA) in collaborazione con CESVI.
 - > Dialogo con il consiglio delle donne, gruppo storico già presente in Comu-

ne dal 1996, molto attivo sulle problematiche sociali legate alla donna, ai bambini, gruppo attento da sempre ai diritti dei bambini in città.

- > Incontro con la consulta delle politiche sociali
- > Incontri a vario titolo con associazioni e cooperative come ANLADI (Annulliamo la Distanza) su scuola e diritti dei bambini, ANANDA su sport e servizi per l'infanzia, CESVI, sui minori non accompagnati, CCR (consiglio comunale dei bambini) di Arenzano sulla partecipazione attiva dei bambini alla vita del comune, SBU (Sistema Bibliotecario Urbano) per favorire letture e recensire libri sui diritti dei bambini), Associazione Autonoma Nuova Educazione Gioiosa per la salute in bocca, AIDM (Associazione Italiana Donne Medico) sulla condizione dei minori in provincia di Bergamo.
- > Partecipazione a Convegni pediatrici nazionali (ACP, FIMP, SIPPS), dove portare la voce del garante cittadino tra i pediatri.
- > Collaborazione con Assessorato Istruzione, Università Formazione e Sport per iniziative cittadine sulle scuole, sui Piedibus e sui percorsi ciclopedonali per una città sostenibile nell'ambito di Bergamo città sane.
- costituzione di un **osservatorio permanente su dati epidemiologici** (banca dati) sulla situazione infanzia a Bergamo nelle sue più varie sfaccettature:
 - > è un progetto ambizioso che vorrebbe rendere visibili gli indicatori di salute e di benessere dei bambini in città in confronto alla situazione nazionale o regionale, per monitorarne i valori "fotografando" l'esistente per poi prendere provvedimenti in alleanza con le istituzioni comunali e sanitarie per migliorare laddove possibile le condizioni di disagio.
- promozione di **percorsi formativi** per pediatri di famiglia
 - > nel 2018 è stato organizzato un in-

contro di formazione e aggiornamento per i 130 pediatri di famiglia della provincia di Bergamo su inquinamento e salute dei bambini

- partecipazione a progetti di promozione della salute dell'azienda sanitaria locale (ATS)
 - > si è formalizzata la collaborazione alle iniziative aziendali di **promozione della salute** mediante la partecipazione al progetto "una Mail al giorno" sulla puericoltura e la programmazione di una **indagine volta a evidenziare le disuguaglianze in sanità per intervenire con azioni mirate di contrasto nelle fasce deboli di popolazione.**
- partecipazione alle iniziative del Comune sulla giornata internazionale sui diritti dell'infanzia del 2017
 - > si è partecipato alle iniziative cittadine intraprese nei mesi di settembre, ottobre, novembre 2017 volte a sensibilizzare l'opinione pubblica sull'infanzia e i suoi problemi, collaborando in modo attivo con UNICEF, Assessorato all'Istruzione, Centro Famiglia negli incontri programmati, tra cui "il ruolo dei nonni nella cura dei nipoti", incontro gestito in autonomia direttamente dal Garante
- apertura della **pagina del Garante** all'interno del sito dell'Assessorato all'Istruzione, Formazione, Università, Sport (**www.bambiniegenitori.bergamo.it**) come strumento di supporto per rendere visibili le iniziative, per informare i genitori sui temi della salute globale, nella consapevolezza che nel mondo attuale è importante raggiungere le persone non solo con incontri e conferenze, ma soprattutto attraverso i canali dei social network.
 - > Il sito è stato recentemente ristrutturato e reso più accessibile ai contenuti, divisi per aree omogenee di competenza;
 - > si è dato spazio autonomo e visibile ai documenti e alle pubblicazioni (**sezione Approfondimenti**) che sono via via apparse sulla stampa, in riferimento alla condizione dei bambini e ai loro diritti, in modo da diventare biblioteca multimediale per addetti ai lavori ma anche per

genitori, insegnanti e altre figure professionali che a vario titolo si occupano di infanzia. Sono stati pubblicati i **Report** usciti nel 2018 dalle commissioni di studio istituite dall'ufficio del **Garante Nazionale** (La continuità degli affetti nell'affido familiare, La tutela dei minorenni nel mondo della comunicazione, La salute mentale degli adolescenti), **Rapporti periodici nazionali CRC** sui diritti dell'infanzia, Il **Piano Nazionale Vaccini**, la **Guida al Bullo**, I dati locali della provincia di Bergamo sull'allattamento (**ATS amica dei bambini sull'allattamento**).

- > si è sviluppata una sezione relativa ai **consigli ai genitori**, utilizzando prevalentemente slideshow e qualche video in modo da rendere facilmente leggibili e gradevoli i messaggi, suddivisi in **viver sani, piccoli problemi quotidiani, cibo e alimentazione e relazioni umane**: come esempio la tabella 1 evidenzia i temi trattati fino ad ora nella sezione viver sani. Ma lo scopo del Garante è quello di implementare in modo continuativo altre informazioni sulla salute dei bambini, mediante l'impegno di pediatri divulgatori, per arrivare ad ottenere una sorta di libro multimediale sempre più completo ed esaustivo, nella speranza che i genitori possano agevolmente riferirsi ad esso per ottenere informazioni scientificamente attendibili. Per quelle famiglie che invece desiderano leggere, è stato messo a disposizione sul sito una recente pubblicazione edita da Sintesinfomedica e prodotta dalla SIPPS: "Il bambino nella sua famiglia, guida pratica per genitori".

In conclusione, l'impegno di un Garante cittadino spazia in tutte le aree dove i bambini possono avere difficoltà o problemi e il suo compito è preminentemente quello di sensibilizzare l'opinione pubblica sui diritti dell'infanzia, nella consapevolezza che una città a misura di bambino è una città per tutti, adulti e anziani, nonni e giovani coppie. Un Pediatra Garante può dare il suo contributo maggiormente sugli aspet-

ti di salute, intesa nella sua accezione allargata di stato di benessere e di vita sana.

Tabella 1: consigli per viver sani

- Difendi la tua gravidanza
- Inquinamento atmosferico
- Inquinamento in casa
- Decalogo sulla prevenzione degli interferenti endocrini
- Pesticidi e salute
- Estate e ozono
- Estate al sicuro
- Rumori e suoni ... troppo forti
- Giocattoli sicuri
- Nati per leggere
- Nati per la musica
- Sport in età pediatrica
- Non solo sport ma anche gioco
- Pipì: imparare a farla bene
- Il sonno: concetti generali
- Il sonno nel bambino sotto l'anno
- Bambini e ragazzi in sovrappeso
- Si esce!
- Mamma come mi vesti?
- L'importanza della vista nei bambini
- Tecnologie digitali in mano ai nostri figli
- Vaccinazioni: dubbi e domande
- Falsi miti sulle vaccinazioni

Emoglobinopatie... da sbarco

Giordano P, Palmieri V, Lassandro G.

Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Pediatria "B. Trambusti" - Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Il fenomeno migratorio è in costante crescita a livello globale. Secondo i dati pubblicati dall'Organizzazione internazionale per le migrazioni (International Organization for Migration) il numero dei migranti a livello mondiale è passato da 150 milioni nel 2000 a 214 milioni nel 2010, e le proiezioni per i prossimi anni confermano l'andamento ascendente: per il 2050 si parla infatti di 405 milioni di persone migranti, come conseguenza di dinamiche politico-economiche, disuguaglianze demografiche e cambiamenti ambientali.

Le implicazioni sociali e sanitarie sono considerevoli.

Una delle sfide più ardue della sanità pubblica è di riuscire a garantire accesso ai servizi e percorsi di tutela anche per queste fasce di popolazione "disaggiate".

L'operatore sanitario deve confrontarsi con i bisogni assistenziali sempre maggiori degli immigrati, e soprattutto con patologie, molto spesso già complicate o in fase di riacutizzazione, che sono rare addirittura scomparse alle nostre "latitudini".

È il caso delle emoglobinopatie, che rappresentano la principale patologia ematologica da immigrazione, tanto che in alcune nazioni come Francia e Inghilterra, esse hanno superato le più frequenti patologie genetiche (Fibrosi cistica ed Emofilia) (1-8).

Per emoglobinopatie si intendono quelle condizioni morbose caratterizzate da un'alterazione ereditaria, quali o quantitativa a carico delle catene globiniche che compongono l'emoglobina. L'emoglobina (Hb) è una molecola formata da due coppie di catene globiniche. L'emoglobina normale adulta (HbA) è formata da due catene α e due β e rappresenta circa il 97% dell'emoglobina nell'adulto. La restante quota di Hb nell'adulto è rappresentata

dall'Hb fetale (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) e dall'HbA2 ($\alpha_2\delta_2$).

Sono le alterazioni genetiche più diffuse al mondo e si distinguono in:

- talassemie, difetti di sintesi delle catene globiniche;
- varianti strutturali dell'Hb.

Circa il 5-7 % della popolazione mondiale è portatore di anomalie ereditarie dell'emoglobina e circa 300.000-500.000 bambini nascono ogni anno con una forma severa di emoglobinopatia. Sono divenute le più comuni malattie life-threatening monogeniche.

Per tal motivo sono state individuate come problematica rilevante anche dal Gruppo di Lavoro Nazionale per il bambino immigrato SIP, considerando che impegnano in maniera trasversale l'asse territorio-ospedale, il nostro sistema sanitario passando per i servizi dell'urgenza.

I disturbi dell'emoglobina si pensa abbiano avuto origine in paesi dove la malaria era o è endemica, aree in cui si è creduto per molto tempo che questi disordini fossero localizzati. Questo perché la condizione di eterozigosi per emoglobinopatia rende i soggetti infettati da plasmodio meno sensibili all'azione patogena del parassita malarico. La malaria ha quindi rappresentato un fattore di pressione positivo.

Vi sono stime che nell'Africa sub-sahariana ogni anno vi è oltre il 70% delle nascite di bambini affetti da disordini falcemici; la talassemia, invece, è più prevalente nel bacino del Mediterraneo, Medio Oriente, Sud-Est Asiatico, Sud Pacifico e Sud della Cina, con una incidenza di portatori dal 2% al 25%.

La geografia della malattia è in parte cambiata: le emoglobinopatie si sono diffuse attraverso la migrazione, dalle aree endemiche ai paesi dove la loro

prevalenza nelle popolazioni indigene era estremamente bassa. Questi paesi includono Stati Uniti, Canada, Australia, Sud America, Regno Unito e Francia, dove si è verificata la migrazione più di un secolo fa. Più recentemente i flussi migratori si sono portati da paesi altamente endemici verso il Nord e l'Europa occidentale, come Germania, Belgio, Olanda e Scandinavia. La prevalenza del portatore continuerà ad aumentare nell'Europa Nord occidentale, anche in assenza di ulteriore migrazione, come risultato dell'aumento delle nascite e dei matrimoni intercomunitari; le emoglobinopatie sono pertanto destinate ad aumentare come forme recessive in questi paesi, determinando un problema grave per la salute pubblica (9-11).

Talassemie

Le talassemie sono un gruppo eterogeneo di disordini genetici in cui la produzione di emoglobina normale è soppressa, in parte o completamente, a causa di un difetto di sintesi di una o più catene globiniche. Sono state descritte diverse forme di talassemia definite in base alla catena globinica alterata essendo le forme più comuni per importanza clinica la β - α - talassemia (11).

La talassemia β è dovuta a mutazione dei geni che codificano per la catena β , i quali si trovano sul cromosoma 11 (2 alleli). La gravità clinica è variabile e va dalle forme caratterizzate solo da una lieve anemia microcitica generalmente asintomatica nel caso di soggetti eterozigoti (talassemia minor), fino alle forme più gravi come talassemia intermedia e la Mayor, quest'ultima trasfusione-dipendente.

La talassemia major diviene pienamente manifesta a partire dal secondo semestre di vita quando scompare l'emoglobina fetale. La variabilità clinica

dipende dal tipo di mutazione genica e successivo grado di sbilanciamento della sintesi globinica, quindi dall'eccesso relativo di catene α che, precipitando nei precursori midollari degli eritrociti, determinano la loro morte prematura (eritropoiesi inefficace), con successiva anemia ed ematopoiesi extramidollare nei casi più gravi.

Per quanto concerne la talassemia α , i geni che codificano per le catene α sono posizionati, in doppia coppia, in ciascun cromosoma 16 (materno e paterno). La mutazione è generalmente una delezione e l'esistenza di due doppie coppie geniche permette una maggiore variabilità di espressione clinica.

Nell' α -talassemia, come conseguenza della riduzione o assenza di catene α , si può avere un accumulo di catene β (nell'adulto) e di catene γ (nel neonato) che portano alla formazione di emoglobine patologiche, rispettivamente HbH (β_4) e Bart's (γ_4).

La variabilità clinica dipende, anche in questo caso, dalla mutazione genica e successivo sbilanciamento delle catene globiniche, e va dallo stato di portatore silente, passando per la malattia da HbH caratterizzata da moderata anemia emolitica, splenomegalia, crisi emolitiche in risposta a farmaci ed infezioni, fino all'idrope fetale con Hb Bart's incompatibile con la vita (11,12).

Varianti emoglobiniche

Le varianti emoglobiniche sono generalmente silenti, ma possono interagire con altri difetti molecolari più severi (doppie eterozigosi, spesso clinicamente evidenti). Il numero di varianti osservate è in continuo aumento (attualmente circa 1000).

La prevalenza varia considerevolmente in rapporto alla posizione geografica ed al gruppo etnico, motivo per cui in questo periodo di grandi e continue migrazioni, ha assunto grande importanza lo studio dei difetti emoglobinici (11). I Paesi di diffusione variano per tipo di Hb:

- HbS: Africa sub-sahariana, Penisola arabica, India; in Italia è frequente nella Sicilia orientale;
- HbC: Africa (in particolare Africa occidentale);
- HbE: il disordine dell'emoglobina più comune nel Sud-Est Asiatico, con una frequenza di portatori del 50%.

I portatori (eterozigoti) di Hb C e D sono asintomatici, mentre i portatori di HbE presentano una lieve microcitosi e ipocromia. La doppia eterozigosi HbE/ β -talassemia dà luogo ad un fenotipo talassemico da medio a severo.

Drepanocitosi

L'anemia a cellule falciformi (drepanocitosi), o Sickle Cell Disease (SCD), rappresenta oggi, in rapporto alle migrazioni, un grosso problema di salute pubblica, soprattutto nelle zone non endemiche.

Ogni anno nascono nel mondo più di 200.000 bambini affetti da SCD. In Italia, in particolare in alcune Regioni quali la Lombardia, il Veneto e l'Emilia Romagna, il numero dei bambini migranti, o di neonati da coppie migranti, diagnosticati affetti da SCD è significativamente aumentato nel corso degli ultimi anni (5).

E' caratterizzata da un'anemia emolitica cronica ereditaria ed è determinata dalla presenza di un'emoglobina anomala, l'Hb S. Una mutazione puntiforme che sostituisce l'adenina del 6° codone del gene β con la timina (GAG \rightarrow GTG) è responsabile dell'inserimento, in posizione 6 della catena beta della globina di una valina al posto del glutammato.

L'HbS si caratterizza per una lieve instabilità e una spiccata tendenza, in condizioni di ipossia, a formare lunghi polimeri all'interno dei globuli rossi i quali si deformano assumendo il caratteristico aspetto "a falce".

L'anomalia si eredita come per le talassemie con modalità autosomica reces-

siva. La forma omozigote si presenta con crisi vaso-occlusive che provocano dolori ossei, coliche addominali, sindrome polmonare acuta, sequestri splenici, suscettibilità alle infezioni, e possibili crisi di aplasia midollare.

La condizione di portatore eterozigote di HbS è di solito del tutto asintomatica; è riportato tuttavia un rischio aumentato di alcune manifestazioni quali infarto splenico, fenomeni infartuali a carico dell'arteria retinica, fenomeni trombo-embolici, ipostenuria, ematuria, tutte manifestazioni di solito scatenate da situazioni estreme, quali bassa tensione di ossigeno ambientale e disidratazione grave.

E' importante infine ricordare la forma di talassodrepanocitosi o microdrepanocitosi, oggi in aumento grazie ai flussi migratori, dovuta all'eterozigosi composta tra un allele βS e una mutazione β -talassemica e caratterizzata da ampia eterogeneità clinica, con episodi di acuzie e progressivo danno d'organo (13-16).

Considerando le condizioni a cui i migranti sono esposti durante il "viaggio", in particolare alle lunghe ore trascorse in mare sotto il sole, essi presentano spesso allo "sbarco" sintomi di disidratazione e successiva bassa tensione di ossigeno tissutale.

Sono proprio queste due ultime condizioni estreme, come suddetto, a scatenare ed innescare l'acuzie della sintomatologia: pensiamo alle crisi di falcizzazione nel paziente drepanocitico, caratterizzate da crisi vaso-occlusive dolorose, ma pensiamo anche alla rhabdmiolisi e potenziale conseguente danno renale nel paziente portatore di HbS.

È importante quindi che il triage di questi soggetti venga eseguito con attenzione: l'anamnesi (gruppo etnico di appartenenza, provenienza geografica), l'esame obiettivo (pallore della cute/mucose, subittero o ittero franco, splenomegalia), la presentazione clinica (iperpiressia, dolore alle estremità,

dolore toracico con difficoltà respiratoria, improvvisa alterazione della sensibilità o del movimento, dolore addominale ingravescente con aumento di dimensioni della milza) devono porre il sospetto ed indirizzare il processo diagnostico-terapeutico verso una manifestazione acuta di emoglobinopatia.

Bibliografia

1. <http://www.epicentro.iss.it/argomenti/migranti/DocumentazioneItalia.asp>
2. Priebe S et al. Good practice in health care for migrants: views and experiences of care professionals in 16 European countries. *BMC Public Health* 2011 Mar 25; 11: 187
3. Mladovsky P. et al. Good practice in migrant health: the European experiences. *Clin. Med.* 2012 Jun; 12(3): 248-52
4. GS GLNBI SIP. Nuove indicazioni del GLNBI-SIP per l'accoglienza sanitaria al minore migrante. 2010
5. Da Riolo R. et al. Il bambino migrante. Tavola rotonda Prospettive in Pediatria 2015
6. Angastiniotis M. et al. The impact of migrations on the health services for rare diseases in Europe: the example of haemoglobin disorders. *Scientific World Journal.* 2013; 2013:727905
7. Koser K. et al. The Future of Migration: Building Capacities for change. *World Migration Report 2010- International Organization for Migration* 2010
8. Sistema di Protezione per richiedenti asilo e rifugiati. Ministero dell'Interno. Tutela della salute dei migranti. Dossier SPRAR Gennaio 2018
9. Martinez A. et al. Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jul 1;9:97.
10. Cataldo F. Immigration and changes in the epidemiology of hemoglobin disorders in Italy: an emerging public health burden. *Ital J Pediatr* 2012 Jul 23;38:32
11. Federazione internazionale talassemia. Linee guida per il trattamento clinico della talassemia. 2° edizione aggiornata
12. Taher et al. Thalassaemia. *Lancet* 2018; 391: 155-67
13. Colombatti R. et al. Hospitalization of children with sickle cell disease in a region with increasing immigration rates. *Haematologica* 2008 Mar; 93(3): 463-4
14. Roberts I. et al. Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenge for hematologists in Europe. *Haematologica*, 2007. 92(7):865-71
15. Modell B. et al. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008. 86(6):480-7
16. AIEOP Gruppo di lavoro "Patologia del globulo rosso". Linee-guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia

Consensus Alimentazione Complementare: metodologia

Bergamini M.

Pediatra di Famiglia. AUSL Ferrara, Ferrara

Razionale

L'Alimentazione Complementare (AC), fino a pochi anni fa chiamata comunemente "svezzamento", è il periodo di tempo in cui i bambini introducono nella loro dieta cibi diversi dal latte, contemporaneamente ad una graduale riduzione del latte, materno o formulato, fino ad acquisire gradualmente il modello dietetico della propria famiglia [1,2]. In base alle diverse opinioni scientifiche oltre che alle diverse caratteristiche etniche, geografiche e culturali delle popolazioni interessate, sono stati storicamente proposti svariati modelli di AC, spesso attraverso la prescrizione di rigidi schemi riguardanti sia l'inizio dell'AC (*timing*) che la successione temporale delle singole introduzioni di cibi semisolidi, influenzando così negativamente la naturale attitudine del bambino verso un progressivo adattamento al nuovo regime dietetico [3].

Il tema dell'Alimentazione Complementare ha da sempre suscitato enorme interesse pratico e speculativo fra i professionisti delle cure pediatriche di varie branche di interesse, dai pediatri ai nutrizionisti agli allergologi ai neuropediatrici agli psicologi, oltre che fra le figure professionali non mediche dedicate alle cure della prima infanzia.

Storicamente l'argomento è stato trattato, nella sua complessità, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità in vari documenti di indirizzo [4-6]; nel 2000 l'OMS aveva definito l'AC come quel processo che inizia quando il latte materno da solo non è più sufficiente per venire incontro alle esigenze nutrizionali dei bambini cosicché diventano necessari altri cibi e liquidi, in aggiunta al latte materno [4].

In seguito, importanti società scientifiche e istituzioni internazionali di Nutrizione umana hanno pubblicato documenti di consenso di carattere generale sull'AC [1,7].

Ma negli ultimi due decenni l'AC è venuta a costituire un campo di interesse

molto particolare anche per allergologi e gastroenterologi che hanno studiato le possibilità di prevenzione di malattie quali le Allergie Alimentari e la Celiachia attraverso interventi sull'età d'inizio dell'AC e sulla tempistica di introduzione degli alimenti studiati [8-10].

Di recente si sono moltiplicate le ricerche sul possibile impatto che, non solo la diversa composizione qualitativa e quantitativa dell'AC ma anche le sue diverse modalità temporali e relazionali, potrebbero avere sullo sviluppo dell'Obesità nell'infanzia e nelle età successive [11-13].

Infine, dal 2003 ad oggi è cresciuto in popolarità un approccio alternativo noto come "baby-led weaning (BLW)", in particolar modo nel Regno Unito e in Nuova Zelanda. Una Consensus intersocietaria italiana del 2015 [3] e l'ultimo Position Paper dell'ESPGHAN sull'AC del 2017 [7] sono i primi documenti ufficiali in cui il BLW è stato citato. Con questo termine viene inteso un metodo alternativo di nutrire il bambino promuovendone l'autonomia nella scelta di quale cibo introdurre dai 6 mesi di vita in avanti, partecipando al pasto dell'intera famiglia anziché sottostare alla tradizionale proposta di un'alimentazione a base di pappe cremose con il cucchiaino. Al bambino vengono offerti cibi "interi" e afferrabili in modo tale che egli arrivi ad esercitare un controllo attivo sul suo processo di svezzamento, che viene ad essere "baby-led" e non più "mother/parent-led"; è il bambino che decide quando e quanto rapidamente mangiare. Una recente revisione sistematica ha preso in esame i potenziali vantaggi e svantaggi di questa modalità alternativa di AC [14].

Negli ultimi anni, inoltre, sono stati sviluppati modelli di introduzione dei cibi solidi correlati al BLW e cioè l'Alimentazione Complementare a Richiesta [15] ed il trial randomizzato controllato Baby-Led Introduction to Solids (BLISS) [16], modelli che differiscono dal BLW

per alcuni principi e comportamenti e che saranno trattati in altri articoli.

Nell'attuale delicato contesto, nazionale e internazionale, di importanti cambiamenti delle conoscenze e di nuovi approcci al periodo dell'Alimentazione Complementare del bambino, la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) ha sentito l'esigenza di produrre un documento di indirizzo evidence-based con lo scopo di orientare concretamente tutte le categorie di professionisti coinvolti nella gestione della nutrizione del bambino durante il periodo dell'AC.

Alla stesura del documento parteciperanno altre società scientifiche italiane con interesse nel campo della Pediatria e dell'Alimentazione Complementare, la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e la Società Italiana di Nutrizione Pediatrica (SINUPE); si tratterà pertanto di un documento ufficiale, intersocietario, di consenso, evidence-based, le cui esatte connotazioni si definiranno durante il periodo della sua elaborazione.

Si cercherà in ogni caso di proporre uno strumento pratico con il quale dare risposta a quesiti clinici relativi a importanti indicatori di salute. Gli estensori infatti elaboreranno, preliminarmente e collegialmente, una serie di Key Questions relative a problematiche nutrizionali e auxologiche del bambino, a problematiche di natura relazionale familiare, a problematiche di prevenzione delle malattie trasmissibili e non trasmissibili, per dar conto alle ipotesi che diversi stili familiari di AC, diverse modalità concrete di proporre i cibi dell'AC e diverse scelte per quanto riguarda la qualità dei cibi semisolidi introdotti, siano in grado di determinare effetti misurabili a carico dello sviluppo fisico e psicologico del bambino e della sua salute, nel breve, nel medio e nel lungo termine.

Metodologia

Per ogni Key Question decisa dal Panel, i metodologi elaboreranno un quesito

to clinico strutturato in modalità PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome).

Sulla base dei PICO e dei criteri di inclusione e di esclusione dei lavori volta a volta stabiliti, verranno identificate le Parole Chiave e le stringhe di ricerca con le quali saranno interrogati i principali database elettronici della letteratura secondaria (Linee Guida, Revisioni Sistematiche) e primaria (studi randomizzati controllati e studi osservazionali), ovvero i siti internazionali di Linee Guida, la Cochrane Collaboration, MedLine/PubMed e altri database bibliografici di letteratura biomedica (o banche dati biomediche).

I lavori selezionati verranno criticamente analizzati secondo gli strumenti internazionalmente validati per ogni singola tipologia di studio: per le Linee Guida i Criteri minimi di validità, rappresentati dalla multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze e grading delle raccomandazioni [17], per le Revisioni Sistematiche lo strumento AMSTAR-2 [18], per gli studi randomizzati control-

lati lo strumento Assessment of Risk of Bias della Cochrane Collaboration [19], per gli studi osservazionali le Newcastle-Ottawa scale [20], per gli eventuali studi di accuratezza diagnostica lo strumento QUADAS-2 [21]. Verranno inclusi nell'analisi finale dei risultati soltanto i lavori che avranno superato, per ciascuna tipologia di studio, le predefinite soglie di qualità metodologica.

Sulla base del corpo delle evidenze raccolto per ogni quesito clinico, i metodologi e gli esperti delle varie società emetteranno le relative raccomandazioni. Per la classificazione dei livelli delle prove e della forza delle raccomandazioni sarà utilizzato il metodo GRADE [22-24].

Ciò che viene a determinare la forza delle raccomandazioni nel metodo GRADE sono, oltre al livello qualitativo della prova (che può comunque subire processi di *downgrading* o, più raramente, di *upgrading*), il bilancio tra gli effetti desiderabili e quelli non desiderati di un intervento, il grado di incertezza esistente in merito ai valori ed alle preferenze espressi dai soggetti coinvolti e,

infine, i costi e le prerogative di allocazione delle risorse.

In ragione di quanto sopra esposto, il grado delle raccomandazioni nel GRADE potrà essere di quattro livelli: *forte* o *debole* in favore di un intervento o di una procedura, oppure *forte* o *debole* in sfavore di un intervento o di una procedura. Qualora il corpo delle evidenze non possa consentire il pronunciamento di una raccomandazione ufficiale, il Panel potrà emettere un giudizio concordato in merito ai cosiddetti "*good practice points*", o buone prassi.

Il documento sarà composto inoltre da una sezione di sintesi delle raccomandazioni, dalle tabelle relative alle strategie di ricerca utilizzate nei vari database, dalle tabelle delle caratteristiche dei lavori inclusi, dall'elenco dei lavori esclusi con le motivazioni dell'esclusione e dalle tabelle delle evidenze e dei rischi di bias. Infine, per la risposta ad alcuni quesiti, potranno essere svolti dei CATs (*Critically Appraised Topics*), secondo la consolidata metodologia propria della Evidence-Based Medicine.

Bibliografia

1. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J.* 2009;7(12):1423–61.
2. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2008;46:99–110
3. Alvisi P, Brusa S, Alboresi S, et al. Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants. *Ital J Pediatr.* 2015 Apr 28;41:36.
4. WHO (World Health Organization). 2002. Complementary Feeding. Report of the Global Consultation. Geneva, 10–13 December 2001. Summary of Guiding Principles. http://www.who.int/nutrition/publications/Complementary_Feeding.pdf.
5. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child. ISBN 92 75 12460 4. World Health Organization 2003
6. Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age. ISBN 92 4 159343 1. World Health Organization 2005
7. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jan;64(1):119-132.
8. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):1008-25.
9. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. PREVENTCD Study Group. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease—update 2015. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(11):1038-54.
10. Pinto-Sánchez MI, Verdu EF, Liu E, et al. Gluten Introduction to Infant Feeding and Risk of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2016 Jan;168:132-43.e3
11. Wang Y, Wu Y, Wilson RF, et al. Childhood Obesity Prevention Programs: Comparative Effectiveness Review and Meta-Analysis. Comparative Effectiveness Review No. 115. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10061-I.) AHRQ Publication No. 13 EHC081-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; June 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
12. Grote V, Theurich M. Complementary feeding and obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014 May;17(3):273-7.
13. Redsell SA, Edmonds B, Swift JA, et al. Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. *Matern Child Nutr.* 2016 Jan;12(1):24-38.
14. D'Auria E, Bergamini M, Staiano A, et al.; Italian Society of Pediatrics. Baby-led weaning: what a systematic review of the literature adds on. *Ital J Pediatr.* 2018 May 3;44(1):49
15. Piermarini L. Alimentazione complementare a richiesta: oltre lo svezzamento. *Medico e Bambino* 2006;25:439-422
16. Daniels L, Health ALM, Williams SM, Caneron SL, Fleming EA, Taylor BJ, Wheeler BJ, Gibson RS, Taylor RW. Baby-Led Introduction to Solids (BLISS) study: a randomised controlled trial of a baby-led approach to complementary feeding. *BMC Pediatrics* 2015;15:179-194
17. Grilli R, Magrini N, Penna A, et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000 8;355(9198):103-6.
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008
19. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
20. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
21. Whiting, P. F. et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann. Intern. Med.* 155, 529–536 (2011)
22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-51.
23. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336: 1106-10.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE working group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170-73.

Consensus Alimentazione Complementare: interazione fra alimentazione complementare ed allattamento materno o con formula

Vania A.

Responsabile Centro di Dietologia e Nutrizione Pediatrica, Policlinico Umberto I / Sapienza Università di Roma

L'inizio dell'alimentazione complementare può essere considerato, dopo la nascita, come il secondo ed ultimo momento di "rivoluzione" nella vita alimentare dell'uomo. In condizioni fisiologiche, esso rappresenta infatti l'unico ed irripetibile momento in cui si passa da una forma di alimentazione mono-cibo (l'allattamento al seno o, quando questo non è disponibile, l'alimentazione con formula) ad una composta da più alimenti. Come in ogni rivoluzione che si rispetti, il ritorno allo stato precedente non sarà mai possibile. Da questo assunto, dalle ormai provate interazioni dell'alimentazione dei primi mille giorni di vita con i nostri geni per il tramite dei meccanismi dell'epigenetica, e dal riflesso che un corretto inizio dell'alimentazione diversa da quella esclusivamente lattea può avere sulla salute futura del bambino origina l'interesse che ruota intorno a questo periodo.

Il documento scientifico che la SIPPS, insieme a FIMP e SINUPE, sta preparando sul tema è una diretta conseguenza di questo interesse, in un campo in cui le certezze scientifiche sembrano essere ancora limitate, e in un momento in cui si affacciano sulla scena tante idee e proposte, non tutte e non sempre compatibili con l'interesse del bambino e la prevenzione di future patologie.

Tra le mille difficoltà da fronteggiare nell'approccio alla "miglior alimentazione complementare alla luce delle evidenze disponibili" non vanno dimenticate quelle relative alla ...chiamiamola "tipologia" di bambino cui si pensa le raccomandazioni vadano indirizzate. Senza entrare nel campo della para-fisiologia (esempio classico: il nato pretermine) o della vera patologia, tutti argomenti volutamente lasciati fuori dal documento in preparazione dalle tre Società Scientifiche, già solo la modalità con cui era stato alimentato in precedenza il bambino nato a termine, sano e normopeso rappresenta un punto di dibattito dal peso non minore. Tanto per fare

qualche esempio dei punti da chiarire:

- bambino allattato esclusivamente al seno e bambino alimentato con formula sono due bambini diversi, o semplici varianti per le quali l'approccio della – e alla – alimentazione complementare può essere analogo?
- qualora possa essere analogo, ciò varrebbe indipendentemente dalla tipologia della formula?
- i tempi per introdurre alimenti diversi dal latte o dalla formula di partenza (*timing*) possono essere identici, o le diverse modalità di accrescimento – per citare solo una delle possibili differenze – debbono condizionare un comportamento diverso?
- ma, laddove di comportamento diverso si debba parlare, questo riguarderà soltanto il suddetto *timing* di introduzione degli altri alimenti?
- oppure invece il *timing* non c'entra nulla, ma diverse dovranno essere le quantità di cibo da offrire, tali da soddisfare i fabbisogni del piccolo?
- o, ancora, entrambe le cose?

Per quanto possa sembrare strano, in tempi recenti non ci sono state particolari manifestazioni di interesse verso questi aspetti. Potrebbero essere dati per assodati, è vero, ma se la medicina degli ultimi decenni ci ha insegnato qualcosa di veramente stabile è che nulla è assodato per sempre, e che ogni nuova conquista della conoscenza porta con sé molte più domande che risposte.

Finora, procedendo per grandi approssimazioni, ci si è focalizzati quasi esclusivamente sul bambino felicemente allattato al seno, in linea peraltro con la definizione di alimentazione complementare data dall'OMS ormai più di 15 anni fa (2002), che lo definiva come "il processo che inizia **quando il solo latte materno** non è più sufficiente a coprire i fabbisogni nutrizionali del lattante" tanto che "sono necessari altri cibi e liquidi, **oltre al latte materno**". Letto così, pare che solo il bambino allat-

tato al seno abbia diritto all'alimentazione complementare; per quelli alimentati con formula, invece, niente altri alimenti, stando alla definizione: aggiungendo così al danno la beffa!

In realtà non è così, almeno non nelle intenzioni originali dell'OMS, che, semplicemente, considera che qualsiasi cosa diversa dal latte materno faccia di per sé parte dell'alimentazione complementare: secondo questa interpretazione, semplicemente **il bambino alimentato con formula si trova già in alimentazione complementare**, anche se la formula la sta prendendo fin dalla nascita. Definizione dunque stringente nelle sue caratteristiche, e perfino ineccepibile, ma che non aiuta affatto a capire cosa fare di questo bimbo quando avrà raggiunto il momento di introdurre altre cose, oltre la formula. In questo senso, hanno sicuramente ragione l'EFSA e l'ESPGHAN, che considerano l'inclusione delle formule per lattanti tra i "cibi complementari" – per quanto volta a favorire l'allattamento al seno e ad enf atizzarne il ruolo – come poco utile e perfino confondente, dato che nella realtà europea molti bambini spesso ricevono una formula già a partire dalle prime settimane di vita, sia come unico alimento che come complemento al latte materno, a torto o a ragione (poco importa, importa il risultato pratico) considerato in quantità insufficiente a coprire le necessità del lattante.

Distinzione importante, questa europea, perché è quella che verosimilmente anche la Consensus seguirà, considerando dunque "alimenti complementari" **tutti gli alimenti diversi da latte materno e formule per l'infanzia**.

Chiarito questo punto terminologico, anche già solo il dubbio sul momento ottimale di introduzione di altri alimenti, limitatamente ai bambini allattati al seno, continua a vedere su posizioni diverse OMS e WHA (*World Health Assembly*) e le società/istituzioni europee, con una po-

sizione estremamente decisa delle prime due (l'allattamento al seno esclusivo dura 6 mesi, e gli altri alimenti si introducono dopo), seppure mitigata dalla considerazione che la raccomandazione vale su scala di popolazione ma che singole madri non in grado di seguirle dovranno essere supportate per aiutarle a garantire comunque ai propri figli un'alimentazione ottimale, e con le organizzazioni europee molto più morbide (ESPGHAN), a tratti persino bizantine (EFSA) nelle loro raccomandazioni, le quali sostanzialmente considerano **l'allattamento al seno esclusivo** per 6 mesi come un "obiettivo desiderabile", ma dicono anche che va benissimo in questi bambini introdurre i cibi solidi tra 4 e 6 mesi dato che gli studi non dimostrano, finora, effetti avversi.

Un dato più precipuo per i nostri scopi, e che getta una possibile nuova luce sulla definizione OMS di alimentazione complementare, è emerso da uno studio epidemiologico europeo, anche se ormai un po' datato (2010). È la tendenza apparentemente diffusa nel nostro continente ad introdurre cibi solidi più precocemente nei bambini alimentati con formula, con un terzo (37%) dei soggetti di questa sottoclasse inclusi nello studio che erano stati svezzati a 4 mesi, e praticamente tutti (96%) che lo erano a 6 mesi, contro rispettivamente il 17 e l'87% degli allattati esclusivamente al seno: nonostante l'opinione diversa degli esperti, sembra che la gente comune sia in linea con l'idea dell'OMS, e ritenga che "tanto il bambino è come se già fosse stato svezzato", e dunque non vale la pena aspettare. Certamente resta da chiedersi se questa differente attitudine non sia piuttosto la conseguenza di una minor attenzione dei pediatri e degli altri operatori di salute verso una categoria che forse ritengono meno meritevole di attenzione, ma su questo aspetto che riguarda il counselling gli investigatori non indagarono. Comunque, di nuovo, possiamo dire: oltre il danno, la beffa!

Una considerazione che dovrebbe tagliare la testa al toro, sull'epoca di introduzione spesso troppo precoce, è l'aspetto psico-neuro-motorio, che altri toccheranno in questo Congresso, e che verrà affrontato nella Consensus: in linea generale, la capacità di ingerire cibi offerti col cucchiaino compare tra i 4 e i 6 mesi, quando

scompare anche definitivamente il riflesso arcaico di estrusione della lingua, ma la capacità di stare seduti autonomamente non compare di solito prima dei sei mesi, mentre quella di maneggiare e portare alla bocca il cibo può manifestarsi tra i 4 e gli 8-9 mesi. Anche in questo caso, perciò, varie domande necessitano di una risposta:

- l'aspetto neuropsicomotorio entra nell'equazione, oppure no?
- tutti i vari sotto-aspetti, oppure solo alcuni?
- e l'interesse del bambino verso il cibo, quale ruolo gioca? Tale da condizionare il nostro comportamento, oppure serve solo di indirizzo generale?
- e se, ad esempio, lo sviluppo psicomotorio fosse, in un singolo bambino, così anticipato da cozzare con gli aspetti nutrizionali tanto da determinare un sovraccarico, con possibili effetti negativi sulla sua salute futura?

Sono quesiti di non infima rilevanza, cui le ricerche – e l'interdisciplinarietà – dovrebbero almeno tentare di dare risposte.

Sugli aspetti nutrizionali, c'è moltissimo di cui discutere. C'è il problema del ferro, innanzitutto, le cui riserve vanno progressivamente calando tra i 4 e i 6 mesi. Nell'allattato al seno (il latte materno contiene minime quantità di ferro, seppure altamente biodisponibile) ciò può rappresentare un problema, e i dati disponibili sembrerebbero indicare univocamente che l'introduzione precoce (cioè a 4 mesi o poco più) di altri cibi oltre al latte materno sarebbe un fatto positivo, perfino in segmenti di popolazione non particolarmente a rischio di carenza di ferro. Ma la stessa ESPGHAN ammette che il problema è più complesso, dal momento che un minor depauperamento delle riserve potrebbe essere ottenuto con altri mezzi che non l'introduzione precoce di cibi solidi, ad esempio con il clampaggio ritardato del cordone ombelicale, alla nascita.

Il problema dell'esaurimento delle riserve, peraltro, non si porrebbe per i bambini alimentati con le formule, dato il maggior contenuto di ferro di queste ultime. Dunque, in apparenza, una ragione di più per non svezzare anticipatamente questa categoria di bambini.

Ma, rispetto al latte materno, le formule hanno anche un'altra caratteristica che po-

trebbe orientare verso lo stesso atteggiamento prudenziale nei confronti dei cibi semi-solidi/solidi: contengono infatti più proteine rispetto al latte umano, e – per la struttura aminoacidica delle caseine – più aminoacidi insulinogenici, due caratteristiche che, insieme con la maggior quota proteica associata all'alimentazione solida, determinano spesso un sovraccarico proteico rispetto ai fabbisogni. Essendo ormai piuttosto accertato il maggior rischio di sviluppo di obesità quando si introducono troppe proteine molto presto nella vita (la cosiddetta *early protein hypothesis* è data ormai sostanzialmente per acquisita), questo è un ulteriore punto di prevenzione da tenere in attenta considerazione.

Altro aspetto nutrizionale potenzialmente collegato al nostro problema e non disgiunto dall'aspetto del timing è quello del contenuto lipidico della dieta, che, se scende troppo rapidamente come spesso avviene col divezzamento potrebbe – qui il condizionale è ancor più obbligatorio, data l'incertezza degli studi – anch'esso comportare un maggior rischio di obesità successiva.

In termini di salute futura, peraltro, non è solo il tenore lipidico della dieta ad avere importanza, ma anche la composizione dei lipidi della dieta: è noto ormai da decenni che l'allattamento al seno protegge dall'ipercolesterolemia perfino, in parte, soggetti geneticamente predisposti, a lungo si è ritenuto che ciò fosse legato all'elevato contenuto in colesterolo del latte umano, che avrebbe inibito la sintesi endogena. Ma si è poi visto che le formule (di per sé a ridotto tenore in colesterolo) anche quando addizionate di questo grasso non sembrano avere lo stesso effetto protettivo. Attualmente, l'ipotesi più condivisa è che non sia la quantità di colesterolo nel latte ad avere un effetto protettivo più o meno forte, bensì la qualità degli acidi grassi, decisamente migliore – nonostante gli sforzi apprezzabili dell'industria – nel latte umano che nelle formule. Quali conseguenze può avere questo dato sulle indicazioni per l'alimentazione complementare? È un ulteriore punto che merita una risposta ragionata.

Prima di chiudere questa breve disamina su alcuni dei più importanti punti di dubbio sul divezzamento negli allattati al seno vs. gli alimentati con formula, penso

sia importante citare un commento del *Committee on Nutrition* dell'ESPGHAN (traduzione personale): "Poiché la composizione e gli effetti sulla salute del latte umano sono diversi da quelli delle formule per l'infanzia, in teoria potrebbe sembrare opportuno dare raccomandazioni diverse sull'alimentazione complemen-

tare ai bambini allattati al seno e a quelli alimentati con formula. Nonostante queste considerazioni teoriche, sviluppare ed implementare raccomandazioni separate per l'introduzione di cibi solidi per i lattanti allattati e per quelli che ricevono una formula può in ogni caso presentare problemi pratici e determinare confusione tra

coloro che si prendono cura dei bambini". Ma sarà davvero così? Noi ci auguriamo che sia possibile trovare, al termine del nostro documento intersocietario, una risposta che vada al di là della comoda conclusione "poiché è troppo complicato separare il grano dal loglio, facciamo di tutta l'erba un fascio".

Bibliografia

- Demmelmair H, von Rosen J, Koletzko B. Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev* 2006;82:567-74
- Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al., ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-29
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J* 2009;7:1423
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *JPGN* 2017;64: 119-32
- Mehta K, Specker B, Bartholmey S, et al. Trial on timing of introduction to solids and food type on infant growth. *Pediatrics* 1998;102:569-73
- Michaelsen KF, Larnkjær A, Mølgaard C. Amount and quality of dietary proteins during the first two years of life in relation to NCD risk in adulthood. *NMCD* 2012;22:781-6
- Pan American Health Organization, WHO. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child. Ginevra, 2003
- Schiess S, Grote V, Scaglioni S, et al. European Childhood Obesity Project. Introduction of complementary feeding in 5 European countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:92-8
- WHO (World Health Organization). 2002. Complementary Feeding. Report of the Global Consultation. Ginevra, 10–13 December 2001. Summary of Guiding Principles. http://www.who.int/nutrition/publications/Complementary_Feeding.pdf
- WHO (World Health Organization). Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age. Ginevra, 2005

Consensus Alimentazione Complementare: relazioni affettive e strumenti di educazione parentali nell'attuazione dell'Alimentazione Complementare

Venturelli L.

Pediatra di famiglia, Bergamo

Non c'è dubbio che l'approccio all'alimentazione complementare passi non solo per lo strumento della conoscenza delle indicazioni alimentari tipiche per la fase di crescita del lattante ma anche attraverso la relazione tra chi mangia e chi è preposto a somministrare il cibo: in primis la madre, ma anche padre, nonni, baby sitter. Proprio questa interazione, fondamentale nella crescita del bambino nel far apparire il cibo come una scelta positiva e utile, è alla base della relazione affettiva principale del bambino con la propria mamma, già artefice del rapporto esclusivo e totalizzante dell'allattamento al seno. Il cibo solido è la continuazione logica e naturale di quel rapporto.

Nel periodo in cui si passa da un'alimentazione esclusivamente latte alla progressiva introduzione dei primi alimenti, i bambini e i loro genitori continuano a conoscersi sempre meglio e a interpretare l'un l'altro i segnali comunicativi verbali e non verbali. Questa interazione rappresenta la base per la creazione e il consolidamento dei legami affettivi e relazionali essenziali nel favorire anche un buon rapporto con il primo cibo solido, con importanti effetti anche a distanza di tempo.

Poiché i bambini piccoli dipendono dai genitori per il loro sostentamento, lo stile educativo e le pratiche di accudimento alimentare dei genitori giocano un ruolo critico nella formazione del comportamento e delle preferenze alimentari. È importante sostenere i genitori nel saper riconoscere e rispettare le competenze neuromotorie emergenti del bambino, che indicano quando è pronto a mangiare i primi alimenti solidi, e nel saper riconoscere le varie modalità con cui, in rapporto all'età, il loro piccolo comunica loro se ha fame (si eccita alla vista del cibo, muove la testa verso il cucchiaio e apre la bocca per accoglierlo, cerca di spingere con le mani il cibo verso la bocca, tuba per indicare che ne vuole ancora, raggiunge e afferra pezzi di cibo...) o

è sazio (ruota il capo dall'altra parte, serra le labbra, si disinteressa al cibo prestando attenzione all'ambiente circostante...).. Il bambino apprende attraverso i suoi segnali interni di fame/sazietà ad autoregolarsi se gli permettiamo di farlo spontaneamente.

Si parla di **alimentazione responsiva** quando genitori o nonni o caregiver reagiscono in modo appropriato, con risposte pronte, contingenti, emotivamente ed evolutivamente appropriate davanti ai segnali di fame e sazietà del bambino. La modalità responsiva di accudimento alimentare, secondo il principio di divisione di responsabilità presenta queste caratteristiche:

- I genitori hanno la responsabilità di provvedere a cosa, quando, dove mangiare, ossia di offrire al bambino alimenti salutarissimi senza mai esercitare forzature per indurlo a mangiare, di strutturare modalità e tempi dei pasti per far sì che il ciclo appetito/sazietà si svolga regolarmente, e di mangiare insieme a tavola. Oltre a proporre nella giusta varietà e qualità gli alimenti domestici sminuzzati, tagliati a pezzi, tritati, schiacciati usando il cucchiaio quando il bambino lo desidera, protendendosi verso di esso e aprendo la bocca per accoglierlo, è opportuno permettere al bambino di divertirsi nel manipolare il cibo, offrendogli all'inizio pezzi sagomati a forma di manico e di lunghezza sufficiente per essere facilmente impugnati con il palmo della mano, così da poter mangiare la parte che sporge, visto che a 6-7 mesi non è ancora in grado di prendere pezzetti di cibo fra pollice e indice, come riuscirà a fare più avanti fra gli 8 e i 10 mesi di età
- Il bambino ha la responsabilità di decidere liberamente se e quanto mangiare di quello che i genitori gli propongono. L'applicazione di questo principio rafforza e consolida la capacità di autoregolazione del bambino e lo sviluppo della sua autonomia, ed è ritenuta la migliore pra-

tica di alimentazione responsiva da numerose agenzie e organizzazioni scientifiche, come per esempio l'Academy of Nutrition and Dietetics negli USA, l'Accademia Americana di Pediatria e l'OMS.

E il pediatra che ruolo può ritagliarsi nell'ambito dell'alimentazione complementare? Come consigliare la famiglia, come porsi in modo naturale, ma anche come addetto alla tutela della salute nel delicato processo di passaggio tra l'alimentazione esclusiva al seno e i cibi solidi?

Innanzitutto utilizzando le conoscenze sull'importanza dell'alimentazione come strumento di salute anche a lungo termine e condividendole con la famiglia. Il pediatra deve porsi come un soggetto che mette a disposizione in modo critico informazioni sull'alimentazione complementare dei bambini nati a termine e sani, basate su solide basi scientifiche, con l'intento di incoraggiare l'empowerment dei genitori sull'argomento e in modo che il momento del passaggio all'alimentazione complementare dei figli sia colto anche come occasione per migliorare anche la dieta di tutta la famiglia. Ciò non vuol dire che il pediatra debba porsi in atteggiamento prescrittivo/autoritario/paternalistico, ma anzi che deve al contrario cercare di valorizzare la dieta di tutta la famiglia, se già tendente ad un modello corretto e salutare, e far passare il messaggio che mangiare è anche relazione, piacere, convivialità. Inoltre, se possibile, deve sensibilizzare i genitori sull'impatto ambientale che hanno le scelte alimentari delle famiglie, proponendo scelte in linea con principi ecologici sostenibili.

Deve adoperarsi, nella sua figura di esperto di alimentazione, a spingere in modo gentile la famiglia a fare scelte naturali e fisiologiche, considerando il passaggio alle pappe come una tappa fisiologica dello sviluppo dei bambini. E proprio perché l'alimentazione da 6 a 24 mesi è una tappa fisiologi-

ca della crescita del bambino spiegare che esistono delle differenze con l'alimentazione dell'età adulta che pian piano devono ridursi, ma che vanno rispettate se si vuole favorire un crescita ottimale sia dal punto di vista nutrizionale che relazionale

Il counselling

Si definisce counselling in pediatria quell'insieme di competenze e abilità relazionali professionali, acquisite mediante idonei percorsi formativi, finalizzate ad ottenere una comunicazione efficace all'interno di un rapporto facilitante e di alleanza terapeutica con il paziente e la famiglia.

In genere l'approccio secondo le "regole del counselling" viene applicato alla presa in carico del bambino affetto da qualsiasi patologia, ma anche davanti ai controlli dei bambini sani (visite filtro o Bilanci di Salute); e il momento di parlare di alimentazione complementare è un classico argomento di linea guida anticipatoria posizionato alla visita dei 4-6 mesi; è importante sottolineare come il medico deve avere un approccio orientato al bambino e al contesto familiare e non basato solo sul tema da discutere (alimentazione complementare) o sul problema (rifiuto alimentare); questa modalità di approccio, definita Patient and Family Centered Care- PFCC, si applica ovviamente in tutti i contesti di relazione medico paziente, vedi tabella 1.

logia. Nello schema di tabella 2 sono elencati alcuni passi importanti caratterizzanti l'ascolto attivo:

- non dare giudizi di merito: evitare cioè di dire subito "ha ragione", oppure "ha torto"
- mettersi nei panni del genitore: quale cosa la mamma reputa più importante per la salute del figlio in quel momento?
- saper ascoltare, non anticipare: non aver fretta di intervenire, non interrompere il discorso dell'altro
- dimostrare di comprendere le esigenze dell'interlocutore: annuire, dire frasi tipo: "comprendo la vostra ansia per la situazione di vostro figlio"...
- verificare la comprensione: accertarsi che i contenuti del discorso siano stati compresi, specie alla fine della consultazione
- riformulare: ripetere cioè con altre parole quello che è stato detto o far esplicitare ciò che non è chiaro, i dubbi irrisolti.

Tabella 2.

E ancora, per un dialogo effettivo col genitore, il pediatra deve passare dall'affermare a esplorare e condividere prima di accumulare informazioni, chiedere che informazioni già hanno i genitori prima di dare indicazioni e consigli, chiedere che cosa hanno pensato di fare prima di sostenere le sue proposte, valorizzare le ipotesi della famiglia prima di rassicurare, chiedere quali timori hanno.

Gli stili comunicativi, ovvero la personalità del genitore

La possibilità da parte del pediatra di aiutare il genitore, meglio, porsi in una situazione di affiancamento, incoraggiandolo a sce-

professionista, per ottenere dei cambiamenti nel paziente, deve tener conto dello stile comunicativo dell'interlocutore e di

conseguenza deve instaurare una comunicazione "calibrata". La figura 1 illustra le tipologie del nostro interlocutore. Si noti che in base alla tipologia, si ha una maggiore o minore propensione a delegare al medico le decisioni sulla salute, come diversa è l'emotività che contraddistingue la persona che quindi ne condiziona l'ascolto e/o l'aderenza alle scelte alimentari o terapeutiche.

Tipologia del genitore e risposte del pediatra

Se si ha a che fare con un **genitore ottimista**, aperto, con stile comunicativo positivo, che **si fida di noi**, non è necessario

Visita centrata sul medico	Visita centrata sul paziente (bambino-genitori)
Il colloquio viene occupato prevalentemente dal medico	Ascolto attivo e stimolante
Domande dirette e chiuse	Domande aperte (cosa pensa, cosa manifesta?)
Poche pause di silenzio	Pause di silenzio, di riflessione, di invito
Poca empatia	Molta empatia
Sguardo distante rispetto al paziente	Contatto attraverso gli occhi
Prescrizioni standard, non discusse	Alternative discusse col paziente
Il pediatra chiude la visita	Il pediatra lascia che sia il genitore a chiudere la visita

Tabella 1.

Queste regole dettagliano items di coinvolgimento attivo della famiglia e del bambino, mediante l'ascolto attivo, modalità che prevede particolari accorgimenti nel porre le domande anamnestiche e nel presentare le proposte terapeutiche e il percorso di sviluppo dei controlli, coinvolgenti sempre tutta la famiglia; non a caso il counselling si rifà ad un approccio di tipo relazionale sistemico familiare ben conosciuto in psico-

gliere in modo giusto, deve fare i conti con le persone che nella relazione di cura stanno di fronte a lui, ciascuna con il suo stile relazionale e con i propri comportamenti. Sarebbe risibile pensare che un professionista, come il medico, di fronte alle diverse personalità e caratteri del paziente (nel nostro caso genitori col bambino) si comporti in modo identico nel contesto della visita. La modalità comunicativa del

essere specifici nelle risposte, eccessivamente documentati e reiterativi: seguirà con facilità i nostri suggerimenti, più su una base empatica che sulla dimostrazione di efficacia delle scelte alimentari da noi suggerite. Mamma e papà in questo caso sono pronti ad attuare lo schema alimentare proposto, la tempistica, i cibi suggeriti senza remore, senza riserve. Il **genitore ansioso** mostra preoccupazio-

GLI STILI COMUNICATIVI

Le tipologie dei genitori sono varie

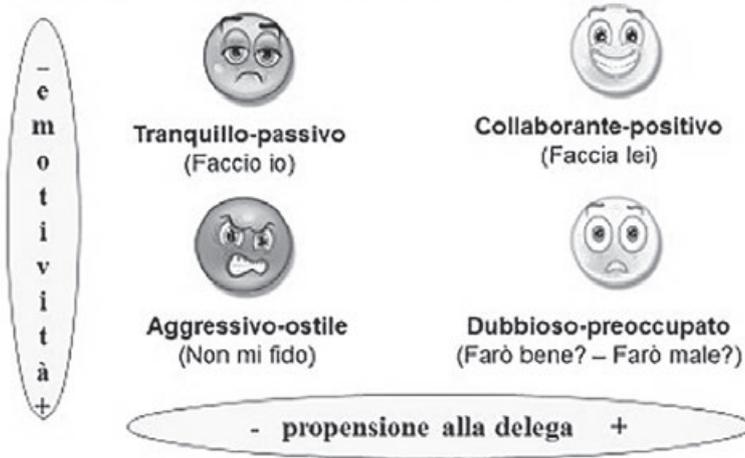


Figura 1.

ne eccessiva per i figli o per i problemi che incombono, il mondo, le novità vengono ritenute pericolose; quasi sempre chi è ansioso diventa anche molto protettivo verso il figlio: cerca di evitargli le frustrazioni, drammatizza ogni evento spiacevole, ha dimostrazioni di affetto eccessivo e indiscriminato. Spesso non si fida di un solo professionista, chiede continuamente pareri e consigli, ha paura ad usare le medicine. Davanti a questa tipologia di genitore il pediatra cercherà di dare spazio alle sue richieste, di partire dai dubbi espressi per formulare risposte scientifiche e ragionevoli: per esempio può capitare che un padre, interpellato dal pediatra, abbia timore di passare ai cibi solidi perché ricchi di inquinanti: il pediatra cercherà, per quanto possibile, di fargli capire di comprendere le sue angosce e di dar fiducia alle sue capacità di risposta, spiegando come ci siano differenze tra gli alimenti comuni e quelli biologici (da privilegiare), dove i pesticidi sono assenti e come i baby food siano anche maggiormente tutelanti per le regole cui sono sottoposti (limiti di micotossine inferiori anche a quelle dei prodotti biologici).

Si può avere a che fare con un **genitore tranquillo**, quasi accondiscendente alle nostre proposte: attenzione questo è un genitore che spesso ascolta solo apparentemente, non condivide le scelte alimen-

tari, a meno che non ne sia già convinto, insomma potremmo, schematizzando, interpretare il suo pensiero: "tu dottore puoi dire pure quello che vuoi, ma sappi che poi decido io sull'alimentazione di mio figlio!" Davanti a questo tipo di persona conviene affrontare un argomento per volta, coinvolgendolo nella comprensione o nei dubbi che sorgono, invitandolo a porre domande. A questo gruppo potrebbe appartenere una mamma pasticciona, che è convinta di fare il bene di suo figlio dandogli da mangiare molto di più delle dosi previste e usando scelte alimentari frutto di sue convinzioni: "mio figlio deve crescere bene, in fretta, e poi io so che i grassi non si devono dare perché ingrassa troppo". Il pediatra in questi casi deve coinvolgerla nelle scelte discutendo della quantità delle porzioni: "secondo lei quale è la quantità utile di formaggio parmigiano da usare?" pensi che 1 cucchiaino è sufficiente per la pappa, e poi sappia che non deve usarlo se già ha messo la carne, che pure è un cibo di ottimo contenuto proteico: la somma delle proteine provenienti da carne e formaggio va a "pesare" sulla funzione renale di suo figlio e sulla possibilità di diventare sovrappeso da grande!" e ancora: "Parliamo di olio extravergine di oliva: complimenti, vedo che sa scegliere quello giusto! (si valorizza in questo modo la scelta corretta), sa che un solo cucchiaino è insufficiente a far svilup-

pare bene le cellule del cervello? ricordi, 10 grammi di olio, cioè due cucchiaini sono la quantità giusta!". Il pediatra riporta la palla in mano alla mamma, dando disponibilità: "Mi sembra di cogliere dalla sua espressione che ha ancora qualche perplessità, sono qui a risponderle, mi dica pure!"

Il **genitore aggressivo, tendenzialmente ostile** è quello più difficile sul piano dei rapporti comunicativi: il pediatra si sente subito giudicato e rischia di contrapporsi allo stesso modo, alla fine dando ragione al suo interlocutore. In questo contesto le tecniche di risposta passano attraverso l'ascolto attivo, le affermazioni di comprensione delle difficoltà, la risposta ai quesiti basata su prove scientifiche e razionali: da un lato l'aspetto emotivo innesca la risposta altrettanto emotiva del professionista, dall'altro le argomentazioni devono comunque basarsi sulle evidenze scientifiche. esempio: "ma dottore, lei con questo foglietto che mi dà su quantità e introduzione dei cibi crede di aver risolto i miei dubbi e le mie richieste sull'alimentazione per mia figlia?, Lo sa che mia figlia mi fa capire cosa vuole e io a mia volta devo scegliere per le sue esigenze!" la madre sta sottovalutando il professionista e glielo fa capire in modo diretto o con sottintesi non verbali altrettanto esplicativi. Il pediatra non deve accettare la provocazione, deve evitare di contrapporsi sul piano emozionale, difendendo la sua linea: "Ok signora, lo schema per lei è un promemoria cui fare riferimento, sono d'accordo che la bambina le sappia dimostrare le sue intenzioni, e con quello che mi dice penso che anche lei voglia capire fino a che punto sia giusto che la piccola mangi di tutto. Ma voi in famiglia cosa mangiate, ha il tempo di cucinare? E la piccola desidera assaggiare qualcosa dai vostri piatti? Mi faccia degli esempi pratici, così ci facciamo insieme una idea, le posso suggerire alcune cose!" Qui il professionista cerca di entrare nel merito delle scelte alimentari della famiglia e della modalità del contesto e si rende disponibile ad ascoltare ma anche a mettere a disposizione le sue conoscenze sull'alimentazione.

Nel contesto specifico dell'alimentazione complementare il pediatra deve far emergere quanto di più normale sta accadendo: la richiesta, di un piccino di iniziare ad assumere qualcosa di solido, una prima pappa, cogliere i segnali che favoriscono il

passaggio dal solo latte al cibo solido, non anticipare i tempi se il piccolo si rifiuta e consigliare il genitore nel provvedere ad una alimentazione sana ed equilibrata. Il pediatra attraverso il counselling nutrizionale ha un obiettivo specifico: incrementare la capacità decisionali del genitore, aiutandolo e guidandolo, ad affrontare un percorso di maggiore responsabilizzazione nelle scelte alimentari per il proprio figlio. Nel fare ciò, deve tenere ben conto, come abbiamo poco sopra esposto, della personalità diversa di ciascun genitore (anche all'interno della stessa coppia familiare).

E che ruolo dare al padre?

Se fino ai 6 mesi la madre rimane la referente assoluta nel rapporto alimentare col bambino, al momento della prima pappa il padre può e deve inserirsi con entusiasmo nel ruolo di genitore che ha la capacità di passare nutrimento al bambino. Ma come fare se i primi passi dell'alimentazione complementare si fanno all'ora di pranzo, quando il più delle volte il genitore maschio è al lavoro? Beh, nulla vieta di iniziare l'alimentazione complementare la sera, a cena, dove, col padre presente, la convivialità del pasto viene distribuita su tutto il nucleo familiare. Il padre a pieno titolo può sostituirsi al ruolo materno e partecipare, insieme, come famiglia unita, alla condivisione del cibo.

E i nonni?

Spesso capita che la madre proprio sui 6-7 mesi riprenda il lavoro e sia costretta a delegare a figure parentali l'accudimento del suo bambino, comprendente momenti di gioco, ma anche quelli legati all'alimentazione. Ma i nonni sono preparati a questo ruolo? Difficilmente una nonna, in particolare, si sente impreparata, anzi, il sapere alimentare è una tradizione che si tramanda, che ha dei segreti, che è fatta di preparazioni di cibi elaborati che vengono da lontano. Ma il semplice fatto di essere nonne non è garanzia di "sicurezza alimentare" per il bambino da svezzare! E poi tutto torna ancora ai rapporti umani, alle relazioni tra genitore, madre, suocera, nel bene e nel male. Il pediatra attento può esercitare il suo aiuto o direttamente, come spesso accade, parlando coi nonni, che poi son quelli che spesso portano a vi-

sita il bambino quando i genitori ne sono impossibilitati, oppure dando alcune informazioni sulle scelte alimentari, frutto delle "novità" che i genitori possono trasmettere a chi si occupa di alimentazione e che i nonni potrebbero non conoscere per via anche solo dell'età anagrafica: la principale novità alimentare per i nonni è quella di dover lesinare sull'uso del formaggio parmigiano, tradizionalmente aggiunto in abbondanti quantità in tutte le pappe dei bambini, non rispettando l'intake proteico giornaliero corretto.

E altri caregiver?

E' implicito che tutte le considerazioni volte a genitori e nonni valgano per tutte le figure che ruotano intorno alla cura del bambino, alla sua alimentazione: in una società che cambia, il pediatra ha a che fare non solo con i due genitori: sempre di più i piccoli arrivano accompagnati da caregiver monoparentali, omoparentali, da zii, da baby sitter: con tutte queste persone il pediatra deve relazionarsi applicando regole di relazione e di dialogo efficace, modulate sulle note esplicitate più sopra, valorizzando i diversi ruoli nell'interesse della salute del bambino.

E se il bambino è figlio di persone straniere, migrate in Italia?

In un mondo interculturale ancor più l'attenzione ai principi alimentari deve coniugarsi con le abitudini delle persone provenienti da più parti del mondo, ciascuna col suo bagaglio culturale e con le sue tradizioni, ma anche con le sue credenze, non sempre replicabili tout court nel contesto italiano. Il pediatra riveste un ruolo di mediazione, di counselor forse ancor più difficile in questo contesto che non con genitori "locali", di madrelingua e di tradizioni gastronomiche italiane.

La piramide transculturale della Sip può essere di aiuto per mediare tra diverse culture, pur rimanendo all'interno di scelte nutrizionali corrette.

E' interessante notare come in base alle diverse etnie, si hanno atteggiamenti diversi nei confronti del rapporto medico paziente e alimentazione: le popo-

lazioni asiatiche non interpellano quasi mai il pediatra e usano schemi alimentari secondo le loro tradizioni; le popolazioni provenienti dall'est europeo scelgono cibi pronti, senza troppe discussioni. Africane, sudamericane e musulmane privilegiano l'allattamento ad oltranza e alimenti delle loro tradizioni. Ecco che allora le prime pappe sono preparate con grano e cereali per l'Europa, riso per l'Asia, mais per l'America meridionale, miglio e sorgo per l'Africa subsahariana e per parte dell'India. La piramide transculturale della Sip ha il merito di aver posto l'accento prioritario sulla dieta mediterranea, integrata da cibi multietnici, cercando di garantire i bisogni nutrizionali del bambino, nel rispetto delle tradizioni culturali e religiose dei popoli di appartenenza. Di queste informazioni il pediatra attento può farne tesoro nel dialogo coi genitori stranieri, applicando, quando serve, le regole del counselling.

Concetti base per l'alimentazione complementare

Indipendentemente dalle culture diverse, dalle etnie, dalla presenza di nonni o baby sitter, ci sono comunque alcuni concetti alimentari che devono essere tenuti ben presenti dal pediatra e "passati" a chi si occupa di bambini:

inizio svezzamento non prima dei 4 e non dopo i 6 mesi con risposte ai perché

- attenzione alla qualità dei cibi
- attenzione alla quota proteica eccessiva
- quota di grassi adeguata
- ferro e altri micronutrienti importanti
- no sale

Conclusioni

Alimentare un bambino è una scelta naturale, importante e complessa. Non si deve dare per scontato che il bambino sappia, per via innata, scegliere autonomamente o pensare che il genitore nasca "imparato", o, viceversa, sia un incompetente dal punto di vista alimentare. Il pediatra riveste una duplice funzione: essere il tutore dei bambini suggerendo interventi personalizzati e non coercitivi, essere il consulente dei genitori e dei caregiver per fornire loro le basi scientifiche di una corretta alimentazione.

Bibliografia

- Il counselling e la cura centrata sul paziente e la famiglia (PFCC) in pediatria: dalla teoria alla pratica. February 4, 2016. Arigliani R., Conforti G., Fiore M., Arigliani M., Semprini G., Ferrando A. Visto in <http://www.italianmr.com/#/!ll-counselling-e-la-cura-centrata-sul-paziente-e-la-famiglia-PFCC-in-pediatria-dalla-teoria-alla-pratica/z1mnq/56b323770cf2062bd416fab5>
- Patient- and Family-Centered Care and the Pediatrician's Role, COMMITTEE ON HOSPITAL CARE and INSTITUTE FOR PATIENT- AND FAMILY-CENTERED CARE Pediatrics 2012;129:394; originally published online January 30, 2012; DOI: 10.1542/peds.2011-3084
- Quadrino S, Il pediatra e la famiglia, il counselling sistemico in pediatria, Il pensiero Scientifico ed, 2006, Roma
- Il punto di vista dell'ACP sull'alimentazione complementare, visto in https://www.acp.it/wp-content/uploads/Doc_Alimentazione_complementare_ACP_rev_7dic.pdf
- IOM Committee on Obesity Prevention Policies for Young Children. Early Childhood Obesity Prevention Policies. The National Academies Press, 2011
- Chambers L, Hetherington M, Cooke L et al. Reaching Consensus on a 'vegetable first' approach to complementary feeding. Nutr Bull 2016;41:270-6
- Hurley KM, Cross MB, Hughes SO. A systematic review of responsive feeding and child obesity in high-income countries. J Nutr 2011;141:495-501
- Redsell SA, Edmonds B, Swift JA et al. Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. Matern Child Nutr 2016;12:24-38
- Accoglienza al minore migrante, visto in <http://www.pediatria.it/ftp/filescondivisi/atti%20pol%202017/Da%20Riol.pdf>
- Parent-led or baby-led? Associations between complementary feeding practices and health-related behaviours in a survey of New Zealand families: Visto in https://www.dropbox.com/preview/Baby-led-weaning/Cameron_2013_Parent-led-or-Baby-led.pdf?role=personal
- Sonya L. Cameron, Anne-Louise M. Heath and Rachael W. Taylor: How Feasible Is Baby-Led Weaning as an Approach to Infant Feeding? A Review of the Evidence, Nutrients 2012, 4, 1575-1609.
- Iaia M. L'alimentazione complementare responsiva. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2016
- Birch LL, Doub AE. Learning to eat: birth to age 2 y. Am J Clin Nutr 2014;99:723S-8S
- International Food Policy Research Institute. Global Nutrition Report 2015: Actions and Accountability to Advance Nutrition and Sustainable Development. Washington, DC, 2015
- Amy Brown & Sara Wyn Jones & Hannah Rowan: Baby-Led Weaning: The Evidence to Date, Curr Nutr Rep (2017) 6:148-156.
- Fiore M, Venturelli L, Piazzolla R, Di Mauro F: Counselling alimentare, pag 329-329 in Manuale di Nutrizione in età evolutiva, Cozzolin ed, Napoli, 2016
- Agostoni, Verduci: Alimentazione complementare, pag171-185 in , Manuale di nutrizione in età evolutiva, Cozzolin ed, Napoli, 2016

Consensus Alimentazione Complementare: alimenti industriali e casalinghi

Careddu D.

Pediatra di Famiglia, Novara Segretario Nazionale all'Organizzazione FIMP. Vicepresidente SIMN (Società Italiana di Medicina Naturale)

L'introduzione dell'alimentazione complementare nella dieta di un lattante, oltre a rappresentare una necessità legata al dover fornire un adeguato apporto di macro e micronutrienti, non più ottenibile con la alimentazione latte esclusiva, è un evento vissuto con grande emotività ed aspettative da parte delle famiglie ed è soggetta anche ad una grande pressione da parte della industria di prodotti per l'infanzia.

Questo passaggio viene considerato come il raggiungimento di una tappa di crescita ed in non pochi casi i genitori vorrebbero accelerare questa fase, introducendo alimenti diversi dal latte, anche prima dei 6 mesi di vita, soprattutto nelle fasce sociali più svantaggiate.

Sebbene si tratti di un "passaggio" fisiologico, è importante che il pediatra segua ed accompagni le famiglie in un percorso che è fondamentale per il corretto e bilanciato apporto di nutrienti volti a favorire la crescita armonica del bambino, per lo sviluppo del gusto ma anche per finalità preventive, verso possibili errori alimentari, quali l'eccesso di proteine, sale e di zuccheri, correlati allo sviluppo di malattie cronico-degenerative e soprattutto all'obesità infantile.

Nonostante l'importanza della scelta, i lavori scientifici che hanno preso in esame le differenze fra gli alimenti preparati in casa e quelli offerti dall'industria dei prodotti per l'infanzia negli aspetti nutrizionali ed organolettici, nel costo, nella presenza di inquinanti e di potenziale rapporto con l'inquinamento, non sono molti per la difficoltà oggettiva di RCT, ma anche di studi osservazionali, per i numerosi fattori confondenti che potrebbero influenzare i risultati.

La scelta tra alimenti "fatti in casa" ed alimenti industriali, pertanto, è un argomento di grande attualità a cui si cercherà di dare, nella Consensus, se non una risposta finale, almeno gli strumenti per una scelta basata su dati oggettivi.

Oltre i fattori già ricordati occorre considerarne altri molteplici fattori, relativi agli attuali stili di vita, con implicazioni

economiche, sociali e culturali.

Rispetto ad un recente passato, in molte famiglie entrambi i genitori hanno ritmi lavorativi che li costringono a stare fuori dall'ambiente domestico sono "fuori casa" dal mattino alla sera ed i bambini sono affidati a nonne/ tate/ asili nido. In percentuale sempre più elevata, il pasto del mezzogiorno non viene consumato a casa o comunque si ricorre a cibi pronti, con notevole riduzione del tempo dedicato alla preparazione dei cibi. Sempre rispetto ad un recente passato, la disponibilità e la diffusione di alimenti per l'infanzia è molto aumentata, con un notevole battage pubblicitario, volto soprattutto ad esaltarne le qualità nutrizionali e di sicurezza alimentare. E' quindi importante che il pediatra non si limiti a dettare tempi e/o schemi alimentari precostituiti, ma sia in grado di supportare le scelte delle famiglie, fornendo le corrette indicazioni sia dal punto di vista dell'intake di macro e micronutrienti, ma anche a tutto tondo, includendo le problematiche di un corretto sviluppo del gusto, del rischio di assunzione di contaminanti vari, e delle problematiche ecologiche, socio-economiche e psicologiche che delle diverse opportunità in ambito nutrizionale.

Qualità organolettiche

Le qualità organolettiche dei prodotti per l'infanzia sono diverse rispetto ai corrispettivi preparati in casa. I prodotti industriali sono molto più omogenei nella tessitura ed hanno un sapore ripetitivo, mentre quelli casalinghi risultano più vari e derivano dalle tradizioni e abitudini legate alla peculiarità culturali e del territorio di appartenenza. Questa differenza è comunque anche valida per tutti i prodotti casalinghi rispetto a quelli preconfezionati che vengono usati nelle età successive. Uno dei quesiti da chiarire è se l'assunzione di cibi che hanno le stesse caratteristiche organolettiche e lo stesso

sapore stimoli o meno la maturazione e la differenziazione delle papille gustative verso l'apprezzamento e il gradimento di diversi sapori.

Composizione nutrizionale

I lavori dedicati alla valutazione della composizione nutrizionale degli alimenti casalinghi vs industriali dedicati alla fascia di età da 6 a 24 mesi sono i più numerosi. I risultati di queste ricerche sono comunque molto variabili, poiché dipendono dalle abitudini alimentari famigliari e dalle tradizioni alimentari locali, ma anche dalle disponibilità economiche e dalle conoscenze culinarie e nutrizionali della famiglia. I dati sulla composizione nutrizionale degli stessi alimenti preparati in casa o acquistati nell'ambito dei prodotti dell'industria degli alimenti per l'infanzia differiscono in

base al Paese in cui sono stati condotti ed in base alla tipologia di alimenti considerati. Il documento inter-societario cercherà di dare gli strumenti necessari per prendere la decisione più adeguata alla salute del bambino.

Costo

Valutando i costi, gli alimenti industriali hanno un prezzo più elevato rispetto a quelli casalinghi. Tuttavia per gli alimenti casalinghi non viene valutato il costo del lavoro della preparazione, ma solo il costo delle materie base e quindi è una valutazione parziale.

Contaminanti

In ossequio ad un "principio di precauzione", è importante informare le famiglie che il 50% della frutta fresca in commercio, molto spesso introdotta anche autonomamente dalle famiglie, contiene antiparassitari pesticidi ed è quindi consigliabile variare la sede di

produzione acquisto, privilegiando sia la stagionalità che la produzione a "Km 0" ed eventualmente biologica. Proprio con riferimento al "bio", è peraltro necessario evidenziare, che tale tipologia di produzione non deve rispettare il principio di precauzione stabilito per il baby-food che è molto più stringente.

Gli alimenti per l'infanzia devono invece rispettare limiti molto inferiori a quelli stabiliti per gli adulti, proprio per la particolare sensibilità dei lattanti e dei bambini piccoli a sostanze chimiche che possono essere eliminate più lentamente o che possono accumularsi, senza dimenticare il possibile effetto transgenerazionale.

Una nota particolare deve infine riguardare la corretta attenzione alla preparazione di cibi a livello domestico, sia per quanto attiene le norme igieniche che le modalità di preparazione/cottura e conservazione. E' infatti sempre possi-

bile una contaminazione, conseguente a procedure non corrette nell'ambito dell'intero processo, con possibili infezioni del bambino.

La Consensus cercherà di chiarire i principali problemi sulla sicurezza alimentare dei lattanti e dei bambini piccoli, anche in rapporto all'area di residenza.

Livello di inquinamento

Un ultimo aspetto che merita attenzione è quello relativo all'inquinamento indotto dalle diverse tipologie di cibi, industriali o casalinghi, includendo nel concetto anche le modalità di confezionamento ed imballaggio. Tuttavia, anche la produzione di tipo industriale della maggior parte degli alimenti acquistati nei supermercati anche per il resto della famiglia e che fanno parte dell'alimentazione quotidiana contribuiscono all'inquinamento ambientale. Le recenti

campagne di informazione volte all'acquisto di prodotti stagionali e del territorio, con un utilizzo limitato di imballaggi e la riduzione dei tempi di trasferimento delle merci, consentono da un lato di poter fruire di alimenti freschi, complessivamente più ecosostenibili e possono contribuire ad una alimentazione più sana e consapevole. Se l'uso di queste strategie sia anche in grado di ridurre considerevolmente il livello di inquinamento dovuto all'uso di alimenti dell'industria sarà discusso nel documento finale.

Conclusioni

Nell'ambito del documento finale della relazione, saranno presi in esame i dati di letteratura relativi agli alimenti industriali e casalinghi utilizzabili nell'alimentazione complementare, valutando in modo dettagliato e nel rispetto dei criteri EBM, i vantaggi/svantaggi delle due tipologie.

Bibliografia

1. G.U. EU Direttiva 2006/125/CE della Commissione del 05.12.2006
2. Il punto di vista dell'Associazione Culturale Pediatri sull'alimentazione complementare. Documento 07.12.17
3. Alvisi P, Brusa S, Alboresi S et al. Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants. *IJP* 2015;41:36
4. Cogswell M E, Gunn J P, Keming Y et al. Sodium and sugar in complementary infant and toddler foods sold in the United States. *Pediatrics* 2015;135: 416
5. Nairpour A, Scher J e Desobry S. Baby foods: formulations and interactions (a review), critical reviews in food science and nutrition 46:8; 665-681
6. Townsend E, Pitchford N J. Baby knows best? The impact of weaning style on food preferences and body mass index in a case-controlled sample. *BMJ Open* 2012;2
7. Carstairs S A, Craig L C, Marais D et al. A comparison of preprepared commercial infant feeding meals with home-cooked recipes. *Arch Dis Child* 2016; 101(11):1037-42
8. Elliott C D, Conlon M J. Packaged baby and toddler foods: questions of sugar and sodium. *Pediatr Obes* 2015; 10(2):149-55
9. Maslin K, Venter C. Nutritional aspects of commercially prepared infant foods in developed countries: a narrative review. *Nutr Res Rev* 2017; 30(1):138-148
10. Foterek K, Hilbig A, Alexy U. Associations between commercial complementary food consumption and fruit and vegetable intake in children. Results of the Donald study. *Appetite* 2015;85:84-90
11. Tamme T, Reinik M, Pussa T et al. Dynamics of nitrate and nitrite content during storage of home-made and small-scale industrially produced raw vegetable juices and their dietary intake. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Issk Assess* 2009; 26(6):776-85

Consensus Alimentazione Complementare: dall'allattamento a richiesta all'alimentazione complementare a richiesta

Doria M.

Pediatra di Famiglia, Chioggia (Ve) - Segretario Nazionale FIMP alle Attività Scientifiche ed Etiche

Definizioni

Nonostante il termine **svezzamento** sia tuttora molto utilizzato esso non definisce in modo corretto il momento del passaggio dall'alimentazione esclusivamente latte all'introduzione dei cibi diversi dal latte: di fatto non si tratta di togliere tout-court "il vizio" del latte. Per questa importante tappa dello sviluppo alimentare del bambino oggi si utilizza in modo più appropriato la definizione di **Alimentazione Complementare**. Con questo termine possiamo considerare quel periodo, breve o lungo a seconda della disposizione e della possibilità di mamma e bambino, che inizia con il primo assaggio di un cibo diverso dal latte (materno o in formula) e finisce quando il latte materno/formulato non è più l'alimento principale nell'alimentazione quotidiana ed il bambino conosce ed assume la gran parte degli alimenti comuni.

Tuttavia le problematiche di definizione non si esauriscono qui. Lo "svezzamento" classico, insegnato ai pediatri durante il periodo di specializzazione, prevedeva un inizio fra 4 e 6 mesi di vita del lattante e prevedeva l'uso di alimenti specifici, per lo più industriali, tipicamente in forma di pappa di cereali semifluida in cui venivano spesso aggiunti lio/omogeneizzati, olio di oliva e formaggio grattugiato, seguita dall'offerta di frutta di preparazione industriale o fresca grattugiata, con specifica delle porzioni. L'uso di pappe era determinato dal fatto che moltissimi lattanti, all'età di 4 mesi, non avevano raggiunto uno sviluppo neuro-muscolare adeguato ad assumere cibi solidi.

Dal 1990 la OMS consiglia fortemente di iniziare lo "svezzamento" a partire dai 6 mesi e ciò ha contribuito molto ad una maggiore apertura ad una maggiore varietà di alimenti e ad una maggiore varietà di consistenza. Contemporaneamente più ricercatori si sono interessati alle modalità relazionali dell'alimentazione e sono comparse nuove proposte

sul modello di introduzione dei cibi solidi. Anche in Italia inizia in quegli anni un'attenzione a nuovi stili di alimentazione complementare.

Si rende quindi necessario definire le diverse modalità di introduzione degli alimenti solidi in modo anche da aiutare a comprenderne le differenze.

Baby Led Weaning (BLW)

Con la modalità del BLW vengono offerti al lattante pezzi di cibo intero di forma e dimensioni tali da poter essere afferrati e mangiati autonomamente, meglio se a forma di bastoncino. I genitori decidono cosa offrire, ma **è il bambino che sceglie** cosa mangerà, quanto e in quali tempi. Il BLW è diverso dai metodi convenzionali di svezzamento in quanto viene introdotta fin dall'inizio una larga varietà di cibi complementari: frutta, vegetali, carne, formaggio, uova sode, pane (o toast), pasta, pesci. Il BLW è maggiormente allineato con le caratteristiche di **autonomia** del bambino allattato al seno, il quale, inoltre, è già stato esposto ad una varietà di sapori che lo dovrebbe predisporre ad accettare i cibi complementari. L'approccio Baby-Led, inoltre, dovrebbe incoraggiare, per la sua stessa natura, uno **stile di alimentazione più responsivo**; il BLW dovrebbe essere proposto ai caregivers al fine di ridurre il rischio di obesità; **è meno probabile che le madri "costringano" il loro bambino a mangiare o che "limitino" l'approccio al cibo, due pratiche di nutrimento non-responsivo; è poco probabile che le pappe di cereali possano essere preparate e offerte in un modo appropriato per il BLW a causa del fatto che non possono essere facilmente afferrati con le mani.**

Baby-Led Introduction to Solids (BLISS)

Questo metodo si basa sugli stessi prin-

cipi del BLW ma si precisa che ad ogni pasto i genitori devono offrire tre diversi tipi di alimenti: uno ricco di ferro (carne rossa o cereali fortificati), uno ricco di energia ed un alimento come frutta o vegetali.

Auto-svezzamento

Questo termine viene utilizzato, anche se impropriamente, per identificare una forma di alimentazione complementare che si differenzia dagli schematismi (nei tempi, nei modi e negli alimenti utilizzati) da sempre applicati per l'introduzione degli alimenti diversi dal latte.

È utile chiarire che l'auto-svezzamento: non identifica una tipologia di svezzamento secondo la quale è il *bambino che si svezza da solo*: nessun bambino è in grado di svezzarsi da solo, ma ha bisogno di un genitore al suo fianco.

non è lo svezzamento *fai-da-te* dei genitori che, a dispetto delle indicazioni di educazione alimentare proposte dal pediatra, decidono autonomamente cosa dare da mangiare al bambino.

Come si sta facendo per il termine svezzamento dobbiamo, altrettanto opportunamente, sostituire il termine improprio di auto-svezzamento, che non rende ragione del razionale correlato a questo tipo di approccio alimentare del lattante, con il termine più corretto di **Alimentazione Complementare a Richiesta, o Responsiva (ACR)**.

Alimentazione Complementare a Richiesta o Responsiva (ACR)

Come è stato per i primi 6 mesi di vita con l'allattamento, l'elemento chiave dell'ACR si sviluppa attorno alla **richiesta del bambino**. Viene privilegiato un **comportamento attivo del bambino**

che incomincia a manifestare interesse nei confronti dei cibi solidi al quale consegue una risposta genitoriale positiva. L'alimentazione responsiva è sostenuta e guidata dall'insieme di risposte pronte, contingenti, emotivamente ed evolutivamente appropriate da parte dei genitori, o di chi per loro, ai segnali di fame e sazietà del bambino.

La proposta di cibo in risposta ai segnali di richiesta e la "non offerta" in assenza di essa rappresentano, pertanto, la chiave interpretativa del modello.

I cibi vengono offerti attraverso una modalità attiva nei tempi, nei modi, nelle consistenze e nelle quantità che più si adattano al livello di sviluppo psico-neuro-motorio, fisico del bambino nutrendolo con l'offerta di piccole porzioni di cibo della famiglia adeguatamente triturate e proseguendo con il latte secondo necessità.

Le nuove modalità proposte per introdurre gli alimenti nella dieta del lattante sono quindi molto diverse tra loro, come diverso ne è il razionale. Il pediatra ha la necessità di conoscerne i rischi e l'efficacia rispetto ai vari esiti di salute, comprendendo anche quelli relazionali: molti sono infatti i quesiti a cui dare risposta.

Per tale motivo è in corso un progetto collaborativo di Consensus tra SIPPS, FIMP e SINuPe al fine di raccogliere le evidenze disponibili in relazione al variegato mondo dell'alimentazione complementare per tentare di dirimere le questioni ancora aperte anche in relazione a nuovi modelli di introduzione degli alimenti complementari che da parecchi anni si sono affiancati al modello "tradizionale".

Alimentazione Complementare a Richiesta: PERCHÉ?

Dopo il periodo dell'allattamento, l'introduzione degli alimenti complementari rappresenta una tappa da acquisire tra le più importanti per il bambino. È una fase cruciale nella sua storia nutrizionale ed è il periodo in cui, secondo le diverse culture e tradizioni, il bambino impara a venire in contatto con alimenti diversi rispetto al latte materno.

Le dinamiche comportamentali che si instaurano all'interno della famiglia al mo-

mento dello svezzamento definiscono e caratterizzano alcune delle peculiarità del rapporto che il bambino ha con il cibo che tendono poi a permanere nel tempo.

Non è solo la composizione della dieta, infatti, a determinare questa fase di passaggio: nell'ACR viene messo in evidenza soprattutto il tipo di comportamento alimentare che porta a nuove esperienze e a nuove modalità di interazione con il mondo esterno. Tali contatti potrebbero, secondo alcuni autori, influire non solo sul comportamento alimentare (che cambia e può a sua volta essere influenzato dalle modalità con cui il divezzamento viene portato avanti), ma anche sul carattere vero e proprio del bambino. Ma forse, più ancora che sul comportamento (a cui oggi viene, comunque, data una notevole enfasi) l'alimentazione complementare, con il tipo di dieta a cui il piccolo viene accostato, potrebbe determinare rilevanti cambiamenti in termini di salute futura.

Al momento dello svezzamento è importante introdurre una gamma di gusti e consistenze, che permettano ai bambini di imparare a sentire, gustare e riconoscere cibi, sapori e consistenze diverse per muoversi verso modelli alimentari che assicureranno loro di godere di una buona salute per gli anni a venire.

È noto che le abitudini alimentari e la scelta dei cibi all'interno di una famiglia strutturano le preferenze dei bambini e le caratteristiche di accettazione dei cibi.

Ci si pone, quindi, la domanda se vi siano evidenze che l'esposizione del bambino ad esperienze con una varietà di sapori e consistenze fin dai primi momenti dello svezzamento possa portare ad una più pronta accettazione dei nuovi cibi nelle età più avanzate.

Alimentazione Complementare a Richiesta: QUANDO?

Come già è stato ribadito, l'alimentazione da ritenere normale nei bambini, in modo esclusivo nei primi sei mesi di vita, e in modo complementare fino a 12 mesi (e perché no fino a 2 anni...), è quella a base di latte materno. Per tale motivo le agenzie internazionali raccomandano un'alimentazione esclusiva al seno fino a 6 mesi: dal punto di vista nutrizionale, in-

fatti, il latte materno è ritenuto in grado di garantire al bambino ogni fabbisogno di fluidi e di nutrienti fino a tale età.

Tuttavia, le stesse agenzie internazionali segnalano anche la "possibilità" di svezzare già a partire **dai 4 mesi**, quindi ben prima dei 6 mesi dichiarati, ovvero tra la 17ª e la 26ª settimana di vita. È importante sottolineare che tale possibilità, però, viene considerata **accettabile** (si tratta di una *scientific opinion*) **solo "in casi selezionati"** nei quali non sia possibile proseguire con il latte materno fino a 6 mesi.

E se il bambino è allattato con Formula?

A maggior ragione si dovrebbe attendere i 6 mesi non essendovi alcun dubbio che i latti formulati garantiscano tutte le necessità nutrizionali del lattante.

Di fronte ad una vera e verificata carenza di Latte Materno prima dei 6 mesi di vita, quindi, si potrebbe ritenere più opportuna l'integrazione con un Latte Formulato piuttosto che l'introduzione precoce di alimenti complementari quando il bambino non presenti ancora le caratteristiche neuro-evolutive che ne permettano l'avvio. Di fatto, diversamente dall'allattamento, che ha le medesime caratteristiche di avvio per tutti i neonati attraverso l'attaccamento al seno della mamma (o al biberon), **l'introduzione degli alimenti complementari acquisisce una tempistica che può essere diversa da bambino a bambino** principalmente in relazione alle caratteristiche del suo neurosviluppo.

Secondo le regole del BLW, sono tre i segnali chiari che dimostrano che un bambino è pronto per l'introduzione di qualche alimento solido/semisolido [8] ed è poco frequente che tali segni siano ben presenti prima dei sei mesi di vita.

Essi sono:

- Il bambino riesce a rimanere **correttamente seduto** in modo retto.
- Il bambino riesce a **coordinare occhi, mani e bocca** (vedere il cibo, prenderlo e portarlo alla bocca da solo).
- Il bambino riesce a **deglutire il cibo**. I bambini che non sono pronti spingeranno fuori dalla bocca con la lingua il cibo proposto.

A tali segnali, che devono essere presenti insieme, la proposta dell'ACR aggiunge e

mette al primo posto il segnale rappresentato dalla **richiesta del bambino**. Messo a tavola con i genitori, ad un certo punto il bambino inizia a manifestare il proprio interesse per quello che essi stanno facendo, desidera imitarli e chiede di imitarli. È particolarmente importante dar seguito all'introduzione dell'alimentazione complementare quando il bambino inizia a mandare segnali di richiesta.

Lo stile alimentare presentato dall'ACR pone il pediatra di fronte alla necessità di verificare se il periodo dello svezzamento non rappresenti, piuttosto che la rigida applicazione di uno schema predefinito nei tempi e nei modi di introduzione degli alimenti diversi dal latte, quel periodo di tempo, diverso da bambino a bambino, durante il quale da una parte egli **dimostra** di aver "voglia" di provare a mettere in bocca quello che vede che i suoi stessi genitori mettono in bocca e dall'altra il genitore inizia ad **offrire del cibo diverso dal latte al proprio bambino quando questi inizia a richiederlo**.

È importante ribadire, infatti, che l'introduzione di cibi solidi proposta con l'ACR non rappresenta altro che l'atto di assecondare, da parte del genitore, una naturale attitudine del lattante che probabilmente è stata troppo "medicalizzata" negli anni passati.

I processi di crescita di un bambino procedono per **soddisfazione di bisogni** e **imitazione dei comportamenti** degli adulti di riferimento: l'ACR, mettendo al centro il bambino, pone l'accento su queste dinamiche prolungando e dando forza a quel principio innato che porta per mesi e mesi il neonato e il lattante a chiedere il seno senza vedere mai il suo cibo né sapere che esiste. Allo stesso modo, dai 6 mesi in poi sarà sempre più pressante la richiesta del bambino, già da tempo sperimentatore della fase orale, di imitare, pur non sapendo che si tratta cibo, quello che i genitori stanno facendo a tavola.

È chiaro, pertanto, che nell'ambito delle raccomandazioni dell'ACR, la prima educazione è quella dei genitori e delle famiglie. È a questo tipo di educazione che, favorito dal rapporto fiduciario e la continuità dell'assistenza nel tempo, il pediatra di famiglia è chiamato e rispetto al quale egli gioca un ruolo determinante: non tanto, quindi, la riproposizione sche-

matica della "ricetta della pappa" quanto la proposta di un'alimentazione sana ed equilibrata (la Piramide Alimentare, giornaliera e settimanale, corretta e integrata per le specificità nutrizionali dei primi 2 anni di vita) dell'intera famiglia alla quale il bambino "svezzante" viene introdotto: il bambino mangerà bene solo in una famiglia che mangia bene.

L'inizio e il graduale sviluppo dello svezzamento a sei mesi di vita rappresenta, come in parte già accennato, il risultato del bilanciamento di diversi fattori che permettono al bambino di alimentarsi e nutrirsi in modo progressivamente sempre più autonomo e completo e che, secondo Alvisi e collaboratori, sono:

- acquisizione di alcune importanti tappe dello **sviluppo neuromotorio**
- **sviluppo del gusto** e delle inclinazioni soggettive
- maturazione della **funzionalità renale e gastrointestinale**
- implementazione qualitativa e quantitativa dell'**intake nutrizionale**
- interazione di **fattori culturali e socioeconomici** con le **tradizioni locali e famigliari**

In base ai principi dell'ACR, l'introduzione dei cibi solidi dopo i 6 mesi permette una maggiore libertà di proposta, favorendo una migliore diversificazione degli alimenti, rendendo possibile il coinvolgimento del bambino nelle scelte e nelle preferenze, favorendo lo sviluppo psico-neuro-motorio del bambino permettendogli l'uso delle mani, delle posate e della tazza, stimolando così l'autonomia e la partecipazione al pasto.

Alimentazione Complementare a Richiesta: COME?

Uno dei punti cruciali del dibattito attorno agli "schemi" e alle modalità di introduzione dell'alimentazione complementare è se sia meglio che al lattante venga proposta la sostituzione di netto di una poppata (poi due) ad un tempo predefinito, attraverso la proposta passiva di

una pappa semifluida contenente tutte le componenti nutritive in proporzioni rigorosamente grammate, oppure, come già si accennava nelle definizioni, che egli si approcci al cibo attraverso una modalità attiva (a richiesta, come l'allattamento e l'allattamento al seno in particolare) nei tempi, nei modi, nelle consistenze e nelle quantità che più si adattano al suo livello di sviluppo psico-neuro-motorio, fisico e nutrirlo con l'offerta di piccole porzioni di cibo della famiglia adeguatamente triturate proseguendo con il latte secondo necessità.

La pappa unica con i diversi componenti mescolati non è, secondo i principi della ACR, l'unica o la migliore modalità che può essere proposta e, nel secondo semestre di vita, potrebbe essere opportuno considerare l'uso di cibi in sintonia con l'alimentazione del resto della famiglia, se la famiglia ha sane abitudini alimentari ed è disposta a migliorarle per andare incontro alle necessità del bambino piccolo rispetto a quelle dell'adulto.

Le dosi di alimenti suggerite dal mondo pediatrico dagli anni settanta alla fine degli anni novanta, rinforzate dalle rigide indicazioni dietetiche prescritte al momento dello "svezzamento", sono state eccessive. Le attuali raccomandazioni di riduzione dell'assunzione proteica, inoltre, unitamente alle altre indicazioni circa il contenimento dell'apporto energetico complessivo giornaliero, rischiano di essere a tutt'oggi disattese dalle famiglie ancorate ad una certa tradizione di svezzamento dalla quale anche i pediatri hanno fatto fatica a staccarsi. Tutto ciò si è perpetuato ben oltre i primi anni 2000 ma oggi non è più riconosciuto come corretto.

Uno stile di introduzione dei nuovi alimenti, a partire dai 6 mesi, più graduale nelle quantità e più rispettoso dei tempi fisiologici del bambino (diversi da bambino a bambino) permette un'assunzione molto più contenuta proprio di quegli alimenti che risultano potenzialmente dannosi, quando assunti in eccesso (principalmente le proteine e gli zuccheri). È stato dimostrato che un'introduzione di proteine superiore al 15% delle calorie totali durante lo svezzamento è correlata con il rischio di sovrappeso e obesità nelle età successive. Allo stesso modo il consumo di bevande zuccherate prima dei 12

mesi di vita (succhi di frutta in primis) con un conseguente aumento di intake calorico è associato con l'obesità infantile. Inoltre, comportamenti lontani da un criterio di sana autorevolezza, come l'eccessivo controllo da parte dei genitori favorito dai rigidi schemi impositivi utilizzati in passato o un eccesso di permissivismo, che porta ad un "abbandono" del bambino lasciato a sé stesso nelle scelte alimentari, laddove necessita invece di una educazione alimentare, intralciano il corretto sviluppo della regolazione dell'appetito e della sazietà nel bambino impedendo la fisiologica acquisizione dell'autoregolazione nell'intake energetico. In base a quanto fin qui esposto è possibile valutare, alla luce delle evidenze attualmente disponibili, se vi siano, e quali eventualmente siano, degli effetti diversi delle diverse modalità di introduzione dei cibi solidi rispetto ad esiti di crescita e di sviluppo rilevanti?

Alimentazione Complementare a Richiesta e Baby-Led-Weaning

E' opportuno evidenziare che l'ACR non è di per sé figlia del Baby-Led Weaning (BLW) anglosassone. In Italia, infatti, si è iniziato a parlare di ACR già nel 1993 su Ausili Didattici e poi su Medico e Bambino nel 2002 e nel 2006.

ACR e BLW partono dalle stesse basi scientifiche ma sono caratterizzate da alcune differenze che ora prenderemo in esame.

L'ACR si sviluppa attorno alla **richiesta del bambino** quale elemento determinante per lo sviluppo di una successiva esperienza alimentare basata sui cibi consumati dalla famiglia.

L'elemento che distingue il BLW, invece, è rappresentato dalla **manipolazione** del cibo da parte del bambino nella considerazione che lasciar manipolare il cibo al bambino comporti vantaggi nella conoscenza e, quindi, nell'apprezzamento del cibo: da questa differenza di fondo derivano le altre. Con il BLW i bambini vengono lasciati liberi di manipolare e, per farlo, vengono offerti loro prevalentemente alimenti che si possano facilmente afferrare, e cioè verdure e frutta a gambo o sotto forma di bastoncino, biscotti, croste di pane, etc.. Questo comporta che:

1. La varietà della dieta delle prime fasi

rischia di essere limitata con potenziali carenze nutrizionali. Se questo sia vero o meno anche per l'ACR sarà oggetto di verifica della Consensus.

2. Viene ridimensionato il ruolo del modello rappresentato dai genitori, fondamentale invece nell'ACR, che potrebbe continuare a mangiare a parte e in maniera differente; si perderebbe così il vantaggio della motivazione e l'occasione per passare ad una dieta corretta per tutta la famiglia.

3. La madre, o chi per lei, risente del compito piuttosto oneroso di parare i danni del "gioco di apprendimento" del bambino e rischi di stancarsi e mollare: l'ACR non comporta questa strategia. Anzi, l'ACR è praticabile da chiunque sia un buon modello per quel bambino, anche in altri contesti al di fuori di quello familiare (all'asilo nido, ad esempio).

4. Con l'ACR, soprattutto nelle sue fasi iniziali di avvio, dovendo imitare il pasto dei genitori, il bambino seguirebbe anche i loro stessi ritmi, senza duplicature di pasti. Il BLW, mancando dell'aspetto richiestivo/responsivo, consente di mangiare anche al di fuori di momenti di condivisione con la famiglia.

5. Se pure in maniera non evidente e costante il BLW presuppone una "offerta" di qualcosa che il bambino sappia gestire e non la "richiesta" da imitazione nel momento del pasto dei genitori. Questo potrebbe non eliminare in maniera duratura l'idea di un'alimentazione obbligatoria secondo schemi predefiniti.

A differenza del BLW, il modello dell'ACR prevede un'educazione continua e permanente della famiglia da parte del pediatra: potrebbe diventare utile, quindi, avviare precocemente, già nei corsi di preparazione al parto e nei primi bilanci di salute, un adeguato counselling ai genitori per una sana alimentazione della famiglia al fine di evitare errori nutrizionali.

Le evidenze attualmente disponibili consentono di definire una modalità efficace di counselling per una sana alimentazione della famiglia?

Alimentazione Complementare a Richiesta: COSA?

L'ACR non prevede la definizione grammata della proporzione dei diversi macronutrienti. Viene, invece, attribuita una sostanziale libertà di proposta all'interno di quelli che vengono definiti i "sani stili alimentari" e che potremmo ricondurre, come già detto, alle indicazioni della Piramide alimentare. I genitori e i caregivers, tuttavia, vanno accompagnati da un lato a comprendere e a verificare se i propri stili alimentari siano veramente sani e tali da consentire la condivisione dei pasti con i bambini in fase di introduzione degli alimenti complementari al latte, dall'altro a riconoscere alcune specifiche esigenze nutrizionali tipiche di questa fascia di età.

Il lavoro di empowerment genitoriale circa le competenze in termini di nutrizione propria e dei propri bambini è un passaggio fondamentale per lo sviluppo di un'alimentazione sana indipendentemente dallo stile di alimentazione complementare che la famiglia decida di intraprendere ed in modo particolare per quelle famiglie che si orientano verso l'ACR.

Negli ultimi anni è stato ormai dimostrato, infatti, che l'alimentazione dei primi 3 anni di vita, a partire dal concepimento, può influenzare i pattern metabolici a breve ed a lungo termine e, quindi, la salute nelle età successive. Pertanto, in una valutazione globale degli effetti a lungo termine dell'alimentazione complementare non si può prescindere dall'analisi di quali alimenti ed in quale quantità vengono offerti ai lattanti.

Risulta pertanto importante comprendere quale sia l'apporto di alimenti (e quindi di energia e di nutrienti) nei diversi modelli di alimentazione complementare. I dati, differenziati per modello alimentare, non sono molti. Non sono disponibili dati italiani sull'assunzione di cibi e nutriente nel modello dell'alimentazione complementare responsiva. Pochi studi hanno raccolto informazioni sulle assunzioni alimentari in lattanti che seguivano il BLW.

Resta, quindi, il quesito di comprende-

re cosa in effetti mangiano i lattanti che seguono diversi modelli di introduzione degli alimenti solidi, incluso il modello "tradizionale". Parallelamente a ciò sarebbe altrettanto utile giungere ad una identificazione condivisa di alcuni criteri quali-quantitativi di base per suggerire alle famiglie che utilizzano l'ACR le corrette indicazioni per verificare l'adeguato apporto dei nutrienti.

In questo percorso permanente di formazione e accompagnamento al cambiamento e al mantenimento di stili alimentari corretti nei confronti delle famiglie, il pediatra di famiglia riveste un ruolo di particolare importanza per il rapporto fiduciario e continuativo che con esse instaura e conduce nel tempo. Egli deve verificare, inoltre, se i diversi modelli di introduzione dei cibi solidi utilizzati dalle famiglie consentano un adeguato apporto di nutrienti (senza carenze e senza eccessi) e se essi siano conformi alle attuali raccomandazioni sulla prevenzione di esiti di salute rilevanti come le malattie non trasmissibili.

Alimentazione Complementare a Richiesta: CI SONO DEI RISCHI?

Nel già citato lavoro di Alvisi et al. si presentano alcuni rischi dell'ACR e cioè: il rischio di ridotto intake di ferro, il rischio di eccesso di sodio (il rene del lattante non è sufficientemente maturo) e il rischio di apporto energetico non adeguato (maggiore incidenza di sottopeso rispetto ai bambini divezzati secondo

il metodo tradizionale i quali, tuttavia, presentano una maggiore incidenza di obesità.

Un ulteriore rischio presentato è il rischio di soffocamento dovuto all'assunzione di determinati alimenti (chicchi di uva, noccioline, alimenti filamentosi, etc): è stato visto che in 199 bambini a BLW, il 30% ha avuto almeno un episodio di soffocamento con l'ingestione di cibo solido (mela), ma è possibile che questo tasso elevato sia stato causato dalla difficoltà di distinguere il soffocamento (choking) dai conati di vomito (gagging). Se tali rischi rappresentano elementi ancora controversi nel BLW, si può presupporre che essi siano meno probabili con le modalità proposte dall'ACR che prevedono un adattamento della consistenza degli alimenti in relazione alle competenze del bambino (il cibo viene tritato/macinato/frullato, sminuzzato e non solo proposto in pezzi afferrabili). Sarebbe interessante verificare se le evidenze attualmente disponibili abbiano valutato e misurato i rischi correlati con i diversi modelli di alimentazione complementare ("tradizionale", BPW, BLISS, ACR) e se vi siano differenze sostanziali tra essi.

Conclusioni

Le strategie di proposta degli alimenti complementari al latte dopo i primi sei mesi di vita sono significativamente cambiate negli ultimi 15 anni sia nella quantità di offerta dei diversi nutrienti sia nella modalità della loro introduzione soprattutto nei termini di una maggiore attenzione alle dinamiche del neu-

ro-sviluppo del bambino a favore di un rapporto attivo e richiestivo nei confronti del cibo. Alcuni lavori scientifici sembrano rinforzare questa impostazione indicando come questo primo periodo di transizione offra valide opportunità per influenzare, se ben condotte, lo sviluppo di sani modelli di assunzione degli alimenti. Tuttavia non esiste in tal senso una guida coerente basata sull'evidenza per i genitori ed i *caregivers* per l'alimentazione dei lattanti e bambini piccoli, poiché le evidenze sono limitate. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio come lattanti e bambini piccoli sviluppino le preferenze alimentari e l'autoregolamentazione, entrambi processi necessari per promuovere una crescita sana, in particolare nel nostro ambiente attuale, e di come, assieme a questi, l'approccio all'introduzione e al consumo dei nuovi alimenti complementari al latte modifichi gli esiti di salute a lungo termine.

Nel frattempo, però, negli ambiti in cui le evidenze risultano carenti si auspica che chi si occupa dell'alimentazione dei bambini si confronti in modo serio e oggettivo per fornire ai genitori e ai *caregivers* i migliori suggerimenti possibili e praticabili.

La Consensus che SIPPS, FIMP e SINuPe stanno sviluppando affronterà in modo serio e documentato molti dei nodi decisionali qui presentati in modalità narrativa, molti dei quali tuttora controversi, cercando di identificare se vi siano e quali siano le evidenze a favore o sfavore dei diversi stili di "svezzamento" oggi utilizzati dai pediatri italiani.

Bibliografia

1. Risoluzione n. 43.3 del 1990 della WHO
2. Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood overweight. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:893-907
3. Fisher JO, Birch LL. Restricting access to palatable foods affects children's behavioral response, food selection, and intake. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1264-1272
4. Piermarini, Ausili Didattici, 1993
5. Cameron SL, Health ALM, Taylor RW. Health care professionals' and mothers' knowledge of, attitudes to and experiences with Baby Led Weaning: a content analysis study. *BMJ Open* 2012;2:e001542.doi:10.1136/bmjopen-2012-001542
6. Daniels L, Health ALM, Williams SM, Caneron SL, Fleming EA, Taylor BJ, Wheeler BJ, Gibson RS, Taylor RW. Baby-Led Introduction to Solids (BLISS) study: a randomised controlled trial of a baby-led approach to complementary feeding *BMC Pediatrics* 2015;15:179-194
7. Adair L. How could complementary feeding patterns affect the susceptibility to NCD later in life? *NMCD2012*; 22,765-769 però si devono cambiare i numeri dal 17 che diventa 16 e così via...
8. Rapley G e Murkett T. *Baby-led weaning*, Ed. Vermont 2008
9. Alvisi P et al, Indicazioni congiunte Sigepn/Siaip Emilia-Romagna sull'alimentazione complementare del lattante sano, nato a termine, *Area Pediatrica* 2015; 16(1):18-30
10. Alvisi P et al, Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants, *Italian Journal of Pediatrics* 2015; 41:36 (28 aprile 2015)
11. Agostoni et al. *Int J Obes*. 2005;29 suppl 2:S8-13
12. Malik et Al. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89, n.1:438-39
13. Brown A, Lee DW, Early influences on child satiety-responsiveness: the role of weaning style. *Pediatr Obes*. 2015 Feb;10(1):57-66
14. Piermarini L. Autosvezzamento, *Medico e Bambino* 2002;21(7):468-471
15. Piermarini L. Alimentazione complementare a richiesta: oltre lo svezzamento. *Medico e Bambino* 2006;25:439-422
16. Adair L. How could complementary feeding patterns affect the susceptibility to NCD later in life? *NMCD2012*; 22,765-769
17. Gluckman P, Hanson M. *Developmental origins of health and disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
18. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004;93(446):26e33
19. Townsend E, et al. Baby knows best? The impact of weaning style on food preferences and body mass index in early childhood in a casa-controlled sample. *BMJ OPEN* 2012;2: e000298.

I disturbi dell'apprendimento dalla farmacologia alla clinica

Pierattelli M.

Pediatra di Famiglia, Firenze- Presidente SICuPP Toscana

I disturbi specifici dell'apprendimento (DSAp) sono articolati secondo il DSM-5 (APA, 2013) e sono caratterizzati dalla presenza di abilità di lettura, scrittura e calcolo significativamente inferiori a quanto ci si può aspettare in base all'età e al quoziente intellettivo.

Le difficoltà scolastiche non dipendono da problemi psicologici, da pigrizia o ridotta motivazione, ma da specifici deficit funzionali che possono interessare la lettura (intesa come abilità di decodifica del testo), la scrittura (intesa come abilità di codifica fonografica e competenza ortografica), la grafia (intesa come abilità grafo-motoria), le abilità numeriche e di calcolo (intese come capacità di comprendere e operare con i numeri) a diversi livelli di gravità.

Per parlare di DSAp specifici è quindi indispensabile che le valutazioni specialistiche mirino ad identificare il deficit come isolato, cioè che non ci siano ritardo mentale, né patologie neurologiche, sensoriali, relazionali, né particolari avversità psicosociali.

La motivazione per la quale vanno intercettati rapidamente è che possono interferire in modo significativo con i risultati scolastici (portando all'insuccesso e all'abbandono prematuro), con le attività quotidiane, ma soprattutto possono minare lo sviluppo della personalità con ripercussioni sul tono dell'umore, l'autostima e le relazioni sociali.

È appurato che i DSAp sono condizioni familiari ed ereditabili. Viene riportata nel mondo una prevalenza del 5-15% tra i bambini in età scolare (in Italia circa il 3-5%), con una prevalenza nel sesso maschile, a diversi livelli di espressività. In circa il 60% dei casi il DSAp coesiste con altre condizioni disfunzionali quali il Disturbo specifico del linguaggio, il Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività e il Disturbo di coordinazione

motoria, tutte alterazioni del neurosviluppo su cui si sta concentrando l'attenzione degli studiosi per capirne l'eventuale matrice comune.

Come sottolineato dalla Consensus Conference sui DSAp del 2011, il pediatra deve "accogliere, alla luce dei dati anamnestici, i segnali di difficoltà scolastiche riportati dalla famiglia e indirizzare il bambino agli approfondimenti specialistici" e questo succede dopo l'immissione nel mondo della scuola. È quindi alla fine della seconda classe della primaria per le competenze di letto scrittura e alla fine della terza classe per le competenze di calcolo che la scuola, tramite la famiglia, può segnalare al pediatra il sospetto di DSAp nelle sue diverse declinazioni.

Se queste sono le tempistiche per la formulazione della diagnosi è però importante pensare anche che l'invio possa essere anticipato per mettere in atto attività di potenziamento che possono portare l'alunno al recupero.

Clinicamente il bambino con Dislessia Evolutiva mostra difficoltà a riconoscere le lettere, a fissare le corrispondenze fra i segni grafici e i suoni ed automatizzarle; la lettura ad alta voce appare lenta e faticosa, con frequenti sostituzioni di lettere simili o omofone (d-b, f-v). Se sono presenti Disgrafia o Disortografia si presenterà per la prima un tracciato difforme rispetto alle convenzioni della scrittura, con spazio insufficiente tra le parole, irregolarità nei collegamenti, forma e dimensione delle lettere variabile e irregolare, etc.; per la seconda invece si individueranno errori fonologici (sostituzione, omissione, aggiunta di grafema) e inesatta rappresentazione ortografica delle omofone non omografe (lama/l'ama, anno/hanno). Infine, nel caso della Discalculia, sarà possibile rilevare difficoltà nell'automatizzazione delle procedure del conteggio, di trascodifica numerica, recupero dei fatti

aritmetici e nell'esecuzione di calcoli. Ma per il pediatra di famiglia è importante fare un passo indietro. È possibile sulla base dei dati anamnestici e della sorveglianza attuata sullo sviluppo neuromotorio, intercettare fattori di rischio e/o segnali di sospetto per fare un invio precoce e mirato e inserirsi nella traiettoria evolutiva per migliorarne gli esiti?

I punti di forza della pediatria di famiglia sono l'assistenza di iniziativa, il rapporto di fiducia, il continuo lavoro per il sostegno alla genitorialità, la continuità delle cure; tutti elementi che permettono una sorveglianza attenta e competente dello sviluppo e del neurosviluppo in particolare, con la possibilità di dare un contributo anamnestico forte anche agli specialisti di secondo livello.

Il pediatra di famiglia sin dalla presa in carico è in grado di conoscere lo stato socio economico e lavorativo dei genitori: le classi sociali più disagiate avranno sicuramente bisogno di maggior sostegno nell'ambito degli apprendimenti. Deve avere chiara, oltre la composizione familiare, anche l'eventuale rete di sostegno che può dare un contributo laddove la famiglia non abbia gli strumenti.

E sin dalle prime visite è in grado di focalizzare la sua attenzione su alcuni fattori di rischio, dimostrati o ipotizzati per lo sviluppo di DSAp.

- Come è stata la salute materna? Il fumo in gravidanza e le esperienze stressanti durante la vita intrauterina incidono sui futuri risultati scolastici del figlio.
- Il neonato aveva un basso peso alla nascita, c'è stato un parto pretermine? Lo studio Scopre, ultima fatica di Carlo Corchia di cui sono stati riportati i risultati preliminari, ha messo in evidenza chiaramente che questi due eventi neonatali incidono negativamente sugli apprendimenti, sul livello di ansia e aggressività.
- Ci sono stati eventi perinatali, difficol-

tà, patologie capaci di determinare distorsioni relazionali? Questi elementi sono sfavorevoli nel tracciare la strada che porta al successo scolastico. Lo sviluppo neuronale risente infatti in maniera strutturale della qualità del rapporto che si instaura fra madre e bambino nei primi 1000 giorni di vita.

- Secondo la Letteratura anche avere avuto almeno due anestesie generali prima dei 4 anni di età oltre che aver sofferto di otiti ricorrenti è un fattore di rischio.

Il pediatra, grazie alle visite filtro costituite dai bilanci di salute e alla sua formazione mirata nell'ambito della sorveglianza del neurosviluppo, ha modo di annotare se ci sia familiarità per DSAP (o per patologie psichiatriche nei genitori). Sarà un elemento da evidenziare se i genitori o altri componenti della famiglia hanno presentato difficoltà di apprendimento scolastico, se ci sono state bocciature, se hanno difficoltà nella lettura. Dovrà cogliere i segnali di un disturbo del linguaggio, sin dai primi mesi di vita.

La cultura pediatrica ha forse dato non sufficiente rilievo alle "lievi alterazioni" del normale sviluppo psicomotorio o linguistico, soprattutto se i dati sono ricavati da visite frettolose e confuse dai comportamenti oppositivi dei bambini. Alcune anomalie sono state spesso considerate segni di peculiarità caratteriale (che è anche vero), espressione di lieve ritardo, che, prima o poi, sarebbero rientrate nella «normalità». Ma la correlazione tra disturbo del linguaggio e sviluppo di DSAP è stata già da tempo messa in evidenza. Nel complesso si calcola che il 40% dei bambini con disturbo del linguaggio in età prescolare possa presentare un disturbo della letto-scrittura; se il disturbo del linguaggio è ancora presente dopo i 4 anni la percentuale aumenta fino all'80%.

Bisogna ricordare che in presenza di un disturbo del linguaggio deve essere richiesta sempre una valutazione audiologica. È infatti possibile avere delle forme di ipoacusia lieve (21-40 dB) o delle forme medie in caduta sulle frequenze acute che potrebbero favorire la possi-

bilità di sviluppare problemi di linguaggio prima e disturbi dell'apprendimento dopo.

Per entrare più nello specifico, le competenze sul linguaggio da rilevare durante i bilanci di salute sono riassunte nelle schede per le singole fasce di età (schede 1): a che età sono iniziate le prime parole, se verso i 18-24 mesi il numero di parole è aumentato (a 24 mesi 90% dei bambini produce almeno 20-50 parole, 85% ne combina almeno due in una frase elementare), se c'è comprensione di un messaggio, se intorno ai 3 anni il linguaggio viene compreso da un estraneo. In estrema sintesi di fronte ad un disturbo del linguaggio devono essere date indicazioni ai genitori su cosa fare e cosa non fare (vedi tabelle 2) e rivalutare entro i 36 mesi, indagando sulla correttezza dei fonemi e sul numero delle parole, chiedendo al genitore proprio di contarle.

10.1.4 Consigli per i genitori di bambini con sospetto ritardo di linguaggio

Tratto da "I disturbi dello sviluppo del linguaggio" – Corso FAD per Pediatri di Famiglia-Regione Toscana-2015 – MOD.

Cosa i genitori devono fare!

1. Non farsi prendere dall'ansia, affrontate il problema avendo cura di rivolgervi al bambino quanto più possibile in modo allegro e gioioso.
2. Non parlare mai davanti al bambino delle sue difficoltà pensando che lui non capisca.
3. Non sostituirsi al bambino nel parlare e se qualcuno gli fa una domanda lasciare che sia lui a rispondere.
4. Non anticiparlo nelle sue richieste o nell'espressione dei suoi bisogni e attendere con serenità che finisca di formulare la frase.

5. Non interromperlo o anticiparlo quando parla (per esempio pronunciando le parole al suo posto), ma ascoltare e rispettare i suoi tempi e i suoi turni di parola.
6. Non mortificare il bambino, evitare di sgridarlo se fa fatica a parlare.
7. Non correggerlo quando pronuncia male una parola o una frase, ma rispondere riformulando la frase o pronunciando la parola correttamente (per esempio "voio rande pitta" "Ma davvero vuoi una pizza grande?").
8. Non fare finta di non avere capito per fargli ripetere qualcosa in modo più comprensibile.
9. Se ciò che dice è proprio incomprensibile, non chiedere di ripetere, ma rispondere con espressioni di incoraggiamento a riformulare la frase (per esempio davvero? E quindi? Allora..., ecc.) Nel momento in cui si riesce a comprendere, riformulare la frase in modo corretto e scandito, anche più volte.
10. Non utilizzate il "bambinese", storpiando le parole come "cane" in "bau" o "acqua" in "bombo".

E poi... cosa i genitori possono fare!

1. Facilitare la frequentazione di altri bambini e se il bambino ha molte difficoltà a comunicare con i pari, fare in modo che un educatore faciliti gli scambi comunicativi.
2. Parlare molto al bambino (anche ripetendo più volte le stesse frasi), in modo rilassato, lentamente, senza sillabare ma scandendo molto bene le parole; verbalizzare tutto ciò che succede nell'ambiente, descrivere e commentare ogni attività (il gioco, il bagnetto, le attività domestiche ecc.).
3. Cercare il contatto visivo e usare posture corporee che favoriscono la

Bilancio	Ascolto e attenzione	Comprensione	Vocalizzazione	Competenze relazionali
0-3 mesi	Si volta verso un suono familiare. Sobbalza ai rumori forti.	Riconosce la voce dei genitori. Spesso si tranquillizza con le voci familiari (genitori).	Piange se infastidito o annoiato. Emette suoni gutturali.	Fissa con lo sguardo e imita i movimenti del viso (ad esempio sporge la lingua). Mantiene il contatto di sguardo.
3-6 mesi	Guarda il viso mentre qualcuno parla.	Mostra attenzione se gli si parla o se le voci sono vicine.	Emette suoni per richiamare l'attenzione. "Risponde" se qualcuno gli parla. Ride durante il gioco. Lallazione spontanea.	Avverte le differenze nel tono di voce e risponde in modo diverso (ride, si tranquillizza). Piange in modo diverso per esprimere diversi stati o bisogni.
6-12 mesi	Localizza con precisione la fonte di un suono. Reagisce diversamente a suoni diversi. Red flags Non si orienta lateralmente e poi in alto al campanello. Non inibisce l'azione all'ordine "no".	Capisce parole semplici come "andiamo", "no", "ciao". Si ferma e guarda chi lo chiama per nome. Comprende comandi semplici se rinforzati da gesti e contesto.	Utilizza suoni semplici (BA-BA, TO-TO) per interagire con gli adulti. Si interrompe se gli si parla. Utilizza gesti e "pointing" per aiutarsi a comunicare. A circa 12 mesi inizia a utilizzare singole parole (mamma, dada, tata). Red flags Assenza della lallazione polisillabica (MA-MA-TA).	Apprezza filastrocche e canzoncine. Cerca di imitare le voci degli adulti e i movimenti delle labbra. Aspetta il turno durante le "conversazioni".
12-15 mesi	Ascolta musica e canzoncine. Si diverte utilizzando giocattoli che emettono suoni.	Capisce il significato di singole parole in un contesto (tazza, cucchiaio, latte). Capisce più parole di quante ne pronuncia. Capisce ed esegue istruzioni semplici (dammi un bacio, prendi le scarpe). Red flags Non esegue un comando verbale.	Pronuncia circa 10 parole, anche se non tutte comprensibili a un estraneo. Prende o indica gli oggetti cercando di denominarli. Red flags Non dice: mamma/papà in modo specifico.	Segue con lo sguardo gli adulti per periodi di tempo più lunghi. Gli piace stare in compagnia di un adulto.
15-18 mesi	Ascolta ed esegue comandi semplici (metti le scarpe, chiama papà).	Capisce molte parole singole e brevi comandi. Riconosce e indica gli oggetti nominati in una figura, se gli viene richiesto. Porge gli oggetti familiari a un adulto, su richiesta.	Utilizza da 10 a 50 parole diverse, non tutte in modo comprensibile. Imita gesti e intonazioni degli adulti. Utilizza mono e bisillabi ripetitivi durante il gioco spontaneo. Red flags Nessuna parola (a 17-18 mesi).	Imita attività di routine (finge di telefonare con un telefono, si pettina usando la spazzola). Gioca da solo, più volentieri in vicinanza di un adulto. Red flags Non indica un oggetto desiderato.

18-24 mesi	Si concentra su un'attività in modo spontaneo, con maggiore difficoltà su proposta di un adulto.	Utilizza i nomi delle persone per indicare a chi si rivolge. Red flags Non è in grado di eseguire comandi in due parti (a me la palla, alla mamma il cucchiaino).	Comprende un elevato numero di parole (da 200 a 500). Capisce molte istruzioni semplici, anche senza l'aiuto del contesto. Red flags Meno della metà delle parole è comprensibile dagli estranei.	Utilizza da 10 a 100 parole. Comincia a comporre piccole frasi di 2-3 parole. A 2 anni circa fa domande sui nomi delle persone e degli oggetti. Pronuncia correttamente i suoni "p-b-m-v". Red flags Non è in grado di esprimere almeno due richieste diverse.
2-3 anni	Ascolta i discorsi con interesse, si distrae facilmente. E' necessario richiamare l'attenzione chiamandolo per nome.	Comprende concetti semplici (dentro-fuori, sopra-sotto). Capisce domande con "Chi, cosa, dove", ma non "perché". Capisce e segue racconti semplici con l'aiuto di figure. Red flags Non indica 2/3 oggetti nominati (palla, tazza, cucchiaino...matita).	Utilizza gli aggettivi, esprime concetti di spazio, tempo uso degli oggetti. Utilizza da 50 a 500 parole. Piccole frasi di 4-5 parole. Si interrompe e balbetta mentre pensa a un discorso. Red flags Non usa "me", "te". Non usa preposizioni.	Sostiene una piccola conversazione, ma salta da un argomento all'altro. Osserva i giochi dei coetanei e li ripete, ma con scarsa interazione. Utilizza le parole per esprimere stati d'animo ed emozioni.
3-4 anni	Ascolta volentieri racconti e favole. Trova difficile seguire più azioni contemporaneamente. Si interrompe per ascoltare.	Comprende ed esegue due comandi in successione ("apri la porta e prendi le scarpe"). Utilizza il "perché". Verso i 4 anni comprende la differenza tra ieri e oggi. Red flags Non indica 2-4 oggetti descritti in base all'uso. Non esegue 2-4 comandi differenziando sopra-sotto davanti-dietro.	Costruisce frasi di 4-6 parole. Usa verbi in tempi diversi. Compie errori nel coniugare verbi. E' in rado di ricordare e ripetere piccole poesie, canzoni o filastrocche. Presenta ancora difficoltà in alcuni suoni (z, sci, r, ci).	Capisce e rispetta i turni. Dà inizio a una conversazione. Apprezza il gioco con i coetanei. Utilizza parole per esprimere disaccordo.

Tabella 10.2. Valutazione del linguaggio nei Bilanci di Salute

- | | | |
|--|--|--|
| <p>comunicazione (per esempio accovacciarsi alla sua altezza).</p> <p>4. Gratificare le sue produzioni verbali mostrando interesse e piacere per ciò che ha detto, non per come l'ha detto.</p> <p>5. Enfatizzare le parole con la gestualità e la mimica.</p> <p>6. Guardare insieme dei libri, raccontare in modo semplice le storie, drammatizzando molto la lettura o il racconto.</p> | <p>7. Fare domande al bambino su quanto letto o descritto ("Chi è questo?" "Cosa fa la bimba?") e rispondere alle sue con frasi brevi e chiare.</p> <p>8. Insegnargli parole nuove (ogni occasione va bene! Al parco, mentre fa il bagnetto!) e fargli notare le differenze tra gli oggetti.</p> <p>9. Stimolarlo a creare situazioni che lo portano a fare scelte verbali come "Vuoi la mela o la pera?" oppure</p> | <p>"Cosa vuoi mangiare?", piuttosto che domande chiuse.</p> <p>10. Incoraggiare il bambino a esprimere i suoi bisogni e i suoi pensieri, anche usando la mimica o un linguaggio impreciso; ricordare che se il bambino ha paura di sbagliare parlerà sempre meno non allenandosi e non sperimentando.</p> <p>11. Ascoltare con attenzione il bambino quando parla: dedicargli un tempo specifico (floor time).</p> |
|--|--|--|

12. Lasciare che finisca il suo discorso, anche se richiede più tempo, e dargli la sensazione sempre di essere molto interessati a ciò che dice.

Sono a rischio i bambini che in età prescolare hanno difficoltà a farsi capire dagli estranei per uno scarso vocabolario, fanno fatica a comprendere i messaggi verbali, fanno confusione di suoni, hanno difficoltà a imparare le filastrocche, a pronunciare le parole, a ricordare i nomi delle lettere, dei numeri o dei giorni della settimana, a riconoscere le singole lettere che compongono il loro nome e ad imparare a contare.

Ci sono altri indicatori predittivi di DSAP in età prescolare, in particolare l'iperattività e l'incapacità di porre attenzione e di riuscire a stare fermo.

Per quanto riguarda il deficit di attenzione e l'iperattività non è facile capire se i sintomi presentati da piccoli sono variazioni da una norma molto condizionata da contesti educativi familiari e scolastici, tant'è che la diagnosi viene formalizzata in età scolare, ma alcuni bambini sono già molto problematici prima di questa età e vanno comunque presi in carico.

Al bilanci di salute dai 12 ai 36 mesi è opportuno indagare se c'è difficoltà a mantenere l'attenzione o se l'ipercinesia è davvero evidente. In Letteratura vengono segnalati indicatori precoci: il pianto incessante nel primo anno, la difficoltà per il genitore a contenere il

bambino verso i 18 mesi, ai 3-4 anni la difficoltà per il bambino a gestire la propria rabbia e la frustrazione.

Sono pazienti che presentano verosimilmente un disturbo della regolazione e durante la visita pediatrica mettono in difficoltà e vengono presentati dalla famiglia come bambini con cui è difficile fare tutto.

In età scolare è importante verificare poi che la maggior parte dei sintomi si manifesti in due o più ambienti o attività diverse: a scuola, a casa, con gli amici, con i parenti e che i sintomi compromettano la qualità di vita, la frequenza scolastica, le relazioni sociali.

Fra gli indicatori predittivi di DSAP in età prescolare vanno anche evidenziati l'impaccio motorio e le difficoltà visuo-spaziali (destra/sinistra, sopra/sotto, lettura dell'orologio)

Infatti fra i prerequisiti di apprendimento da verificare poco prima di entrare nella scuola primaria rientrano le abilità grafo-motorie (come si impugna una matita, come è il segno grafico) e le abilità motorio-prassiche. Si parla di disprassia, indizio importante, se il bambino presenta goffaggine nel vestirsi, nell'allacciarsi le scarpe, abbottonarsi, se è estremamente lento nelle varie attività quotidiane, se ha una presa maldestra della matita.

Al bilancio di salute dei 6 anni si possono evidenziare gli indicatori per la discalculia: se c'è fatica a comprendere

le quantità che vanno da 1 a 4, se c'è difficoltà a contare fino a 5, se il bambino non riesce a individuare gli insiemi grande/piccolo, tanto/poco.

Nello stesso periodo è cruciale porre la domanda al bambino "come va con la scuola", intendendo come viene vissuta l'esperienza scolastica per capire il rendimento (i risultati incoraggianti danno la motivazione ad andare avanti), le relazioni che si stanno strutturando (con gli insegnanti, con i compagni), le emozioni che si stanno affacciando, come vive l'ambiente che prevede regole e norme nuove a cui fare fronte.

Si ricorda che un deficit dall'acuità visiva, le anomalie della motilità oculare (in particolare alterazioni di convergenza e accomodazione) e difetti rifrattivi non corretti o corretti non adeguatamente possono rendere gravoso il compito di lettura riducendo la performance. Da qui la necessità di far eseguire sempre una valutazione completa dell'acuità visiva.

Elementi suggestivi di una scarsa performance scolastica e/o di un vissuto molto negativo della scuola devono essere accolti dal pediatra, sottolineando che per indagare sulle capacità di lettura, scrittura e calcolo risulta indispensabile la somministrazione di test standardizzati, procedura per cui è necessario un training specifico, un setting specialistico e un team dedicato, aspetto che attualmente limita la possibilità che sia il pediatra di famiglia a occuparsi direttamente e in prima persona dei DSAP.

Bibliografia

Per scrivere questo articolo mi sono basata in particolare sui contributi di Antonella Gagliano et al da "Sorveglianza dello sviluppo relazionale, cognitivo e comportamentale" pag 175 del libro "I Bilanci di salute" ed. Tecniche Nuove
Le schede e le tabelle sono tratte da "Sorveglianza dello sviluppo relazionale, cognitivo e comportamentale" "I disturbi del linguaggio" di Antonella Gagliano e Adima Lamborghini pag 180-184

Lettere consigliate

- AAP et al. Pediatrics 2006; 118(1): 405-420.
- Consensus Conference 3. Disturbi specifici dell'apprendimento. 2001

Iperandrogenismi

Dei M.

Ginecologa endocrinologa Firenze

La presenza in una ragazza nei primi anni post menarca di un'acne grave, non responsiva alle terapie dermatologiche, una peluria ingravescente e localizzata soprattutto nelle zone ormono-sensibili (labbro superiore, mento, solco intermammario, linea alba, regione glutea superiore...), la miniaturizzazione progressiva dei capelli al vertice della testa sono segni di uno stato di eccesso di androgeni. Questo può associarsi in modo variabile ad alterazioni del ritmo mestruale (oligomenorrea, amenorrea secondaria, ma anche polimenorrea e flussi mestruali abbondanti).

Sul piano **patogenetico** un eccesso di androgeni in un'adolescente corrisponde prevalentemente ad uno dei vari fenotipi della sindrome dell'ovaio policistico, la cui diagnosi però richiede secondo le linee guida internazionali almeno due anni di distanza dal menarca perché una certa ipersecrezione di androgeni ovarici può essere anche una variante evolutiva dei primi anni di mestruazioni. Molto più raramente può essere un'espressione "late onset" di una iperplasia surrenale congenita, soprattutto da deficit di 21 idrossilasi che si esprime con una iperproduzione di 17OHProgesterone e di androgeni a partenza dalla surrene. Descritte anche sindromi di Cushing insorte in età post-puberale ed evidenziate dai segni di eccesso di androgeni. Talvolta può dare uno stato di apparente iperandrogenismo anche l'assunzione di farmaci con una minima attività androgenica residua (anabolizzanti per il rendimento sportivo, corticosteroidi ad alte dosi, difenilidantoina, valproato di sodio, lamotrigina, ciclosporina, interferone) soprattutto in soggetti che hanno un genotipo di elevata sensibilità a livello delle strutture pilo-sebacee. Le rare situazioni in cui la iperproduzione androgenica deriva da neoplasie ovariche o surrenaliche steroideo-secerenti si carat-

terizzano per la rapidità della comparsa e dell'aggravamento dei segni fisici, con comparsa anche di variazioni del timbro della voce.

Da un punto di vista **diagnostico** possiamo effettivamente riscontrare un iperandrogenismo clinico, cioè evidenziabile prevalentemente a livello di segni cutanei ed un iperandrogenismo anche biochimico, cioè documentabile con un aumento di Testosterone totale, di Androstenedione e con una riduzione dei livelli di Sex Hormone Binding Globulin, evidenziato su prelievo ematico al secondo o terzo giorno di una mestruazione spontanea o indotta con progesterone. Non sappiamo ancora se la presenza di chiari segni di iperandrogenismo in assenza di alterazioni evidenti nel profilo steroideo corrisponda a variabili genetiche di sensibilità cutanea (quadri cosiddetti idiopatici), a un deficit nelle nostre metodologie di dosaggio degli androgeni che non sono adeguate soprattutto per investigare soggetti giovani (il confronto dei metodi comunemente utilizzati con i risultati della gas cromatografia con spettrometria di massa dà dei risultati sorprendentemente diversi), alla presenza in circolo di androgeni clinicamente attivi ma non misurati di routine, come gli androgeni 11 ossigenati in posizione 19.

Per pensare ad un efficace progetto terapeutico va considerato però che in circa il 25% di soggetti iperandrogenici normopeso e fino al 60% di quelli sovrappeso, soprattutto se sono documentabili livelli di Testosterone o di Androstenedione elevati, si associa un difetto di sensibilità all'insulina. I test biochimici più adeguati per identificare questa alterazione metabolica sono ancora in discussione; ricordiamo però che già il riscontro di una circonferenza addominale al 75° percentile per età o al di sopra oppure un rapporto vita-fianchi superiore ad 80 ha un discre-

to valore predittivo positivo per un incremento di grasso viscerale correlato alla resistenza insulinica.

L'esame ecografico può essere un esame aggiuntivo nell'identificazione della sindrome dell'ovaio policistico: quando c'è soltanto la possibilità di eseguire un'ecografia transaddominale è il volume ovarico il parametro maggiormente diagnostico. E' stato dimostrato che nei primi anni post-menarca va considerato un cut-off di 12 cm³ invece che di 10 cm³ come nei soggetti adulti. In presenza di dismetabolismo è utile anche il controllo dell'ecostruttura epatica, in quanto la presenza di alterazioni steatosiche è frequente in questi soggetti.

Considerando gli **aspetti terapeutici**, i segni dell'iperandrogenismo sono particolarmente pesanti nell'età in cui l'aspetto corporeo è fondamentale per lo star bene con se stessi e per le relazioni con i coetanei. E' importante perciò formulare progetti di trattamento adeguati all'età e alla situazione clinica della ragazza associando terapie topiche per l'acne, laserterapia per la peluria con estroprogestinici ed eventualmente antiandrogeni. Soprattutto dove si sospetti la compresenza di un dismetabolismo è fondamentale riuscire a spiegare l'importanza di una minima linea alimentare unita ad un'attività fisica come stile di vita da portare avanti nel tempo. Talvolta l'utilizzo di integratori a base di inositoli e di antiossidanti facilita il raggiungimento di un peso corporeo più vicino a quello adeguato per l'età. Non dimentichiamo mai nelle nostre prescrizioni sia la necessità di motivare a tempi lunghi di terapie che il rischio di aspetti depressivi importanti o dell'insorgenza di disturbi del comportamento alimentare. Queste possibilità, quasi più che l'insorgenza di possibili effetti collaterali, richiede nel tempo un follow-up attento e duttile.

Bibliografia

1. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 203: 201 e. 1-5, 2010.
2. Tosi F, Fiers T, Kaufman JM, Dall'Alda M, et al. Implications of androgen assay accuracy in the phenotyping of women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 610-618, 2016
3. Reilly MW, Kempegowda P, Jenkinson C, Taylor AE et al. 11-Oxygenated C19 steroids are the predominant androgens in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 102(3): 840-8, 2017
4. Fruzzetti F, Campagna AM, Perini D, Carmina E. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women. *Fertil Steril* 104(1): 196-199, 2015
5. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur E et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 23(5): 580-89, 2017
6. Ibanez L, Oberfield S E, Withcel SF, Auchus RJ et al. An International consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr* 88(6): 371-395, 2017

La comunicazione dei rischi e i rischi della comunicazione

Pilli F,¹ Pilli E.²

¹ Founder Cometa Advisory Partners. Milano; ² Università degli studi di Milano. Facoltà di Medicina e chirurgia

Premessa

In Italia l'insegnamento della comunicazione in ambito medico è caratterizzato ancora da una grande disomogeneità e diversificazione delle proposte (corso integrato, moduli all'interno di corsi integrati, corsi elettivi, singole lezioni), dei crediti formativi, degli argomenti trattati, dei metodi pedagogici, e delle modalità di valutazione certificativa.

In questa varietà di offerta formativa si inserisce anche l'istituzione universitaria e in particolare il corso di Laurea di Medicina e Chirurgia di Unimi dove è stato per primo introdotto un Corso integrato di Comunicazione e Relazione in Medicina.

Ne deriva che questa breve relazione non ha l'ambizione di fare dottrina o dare soluzioni su tematiche così complesse ma cercherà di stimolare la riflessione della classe medica sull'impatto del cambiamento tecnologico nell'ambito specifico della comunicazione Medico-Paziente-Famiglia.

In particolare, lo scopo dell'intervento sarà quello di iniziare un percorso di supporto all'attività medica nell'ambito della comunicazione partendo dal seguente assioma: con le nuove tecnologie il paziente è cambiato e cambierà sempre di più, come la professione medica.

I cambiamenti "digitali"

I cambiamenti tecnologici, delle comunicazioni, dell'intelligenza artificiale e della robotica in corso porteranno inevitabilmente a una società molto diversa, in un mondo in cui la maggior parte delle domande può essere risolta da Google e siccome tutti gli oggetti saranno connessi in rete, potremo "googlare" anche il mondo fisico e ricevere informazioni da strade, case, città: il web coinciderà con il pianeta e diventerà autocosciente¹.

Lo sostiene Kevin Kelly, futurista, guru tecnologico e cofondatore di Wired Usa, nel saggio *The Inevitable*, in cui identifica 12 forze che rivoluzioneranno il nostro modo di acquistare, lavorare, imparare e, soprattutto, comunicare.

Le nuove tecnologie sono alla base di quello che può essere considerato uno dei più grandi cambiamenti che hanno investito i concetti di conoscenza e di condivisione. Gli individui ormai vivono la maggior parte della loro quotidianità connessi in network virtuali: interagiscono con soggetti e saperi attraverso device molteplici, abbattendo le barriere di tempo e spazio. Ovunque si trovino, in ufficio, in vacanza, in viaggio e così via, le persone hanno la possibilità di essere online.

Un esempio è l'"Internet delle cose" (IoT-Internet of Things)², ossia la capacità di rendere qualunque tipo di oggetto, anche senza una vocazione digitale, un dispositivo collegato ad internet, in grado di godere di tutte le caratteristiche che hanno gli oggetti nati per utilizzare la rete. Contestualizzando questi concetti alla medicina ne risulta che sia per il paziente, ma a maggior ragione per il medico, si apra un panorama vasto e pieno di possibilità, ma ancora poco conosciuto ed esplorato.

Avendo avuto modo di trattare personalmente l'argomento in ambito medico, l'impressione è che l'utilizzo di termini come telemedicina, interventi digitali con app e tramite web, robotica, intelligenza artificiale, interfaccia cervello-macchina, realtà virtuale, ecc. tenda a dare una visione futuristica e di distacco da quella definibile come medicina tradizionale, come se si stesse parlando di un altro mondo, un mondo parallelo che ha o avrebbe poco a che fare con la pratica clinica quotidiana. Invece quelli appena citati ad esempio sono solo "strumenti" a sostegno della medicina tradizionale che facilitano e

rendono più agevole ed efficace l'operato sanitario, oltre che più sicuro.

AI (Intelligenza artificiale) e nuovo ruolo del medico

Un fondamento del marketing è che una nuova tecnologia non elimina quella vecchia ma la riposiziona, ne definisce un nuovo ruolo. Applicando questo concetto ai cambiamenti tecnologici in corso in ambito medico e alla professione medica vale la pena approfondire i rischi e le opportunità derivanti dai nuovi scenari.

Come dice Paolo Gangemi, giornalista scientifico, i medici non soccomberanno; piuttosto vedranno cambiare (in meglio) la loro pratica lavorativa e il loro rapporto con i pazienti e sottolineo come gli evangelizzatori digitali sostengono che l'intelligenza artificiale renderà l'attività del medico più umana e personale; in particolare rimuoverà la dipendenza dalla "fallibile" memoria storica dei medici e dalle loro competenze non sempre complete. Utilizzando le informazioni generate grazie i big data potranno lavorare con i pazienti per modellare il loro trattamento specifico. Quindi l'intelligenza artificiale diventerà un aiuto e il medico sempre più un comunicatore³.

Intendiamoci, la rivoluzione ci sarà e secondo il McKinsey Global Institute, i robot potrebbero sostituire 800 milioni di posti di lavoro entro il 2030, ed in particolare, "Tutto ciò che è di routine o ripetitivo sarà automatizzato", ha detto Minouche Shafik, direttore della London School of Economics, in una sessione dell'ultimo World Economic Forum di Davos sul risparmio economico globale dove si discuteva su come una "rivoluzione delle competenze" potrebbe aprire una serie di nuove opportunità⁴.

Molte di queste, secondo questa visione del nuovo mondo applicata in ambito

medico, saranno generate dall'intelligenza artificiale incorporata nelle macchine che aumenterà le prestazioni umane e permetterà al medico di concentrarsi su attività in cui gli uomini sono migliori delle macchine, attività che richiedono creatività, pensiero strategico, empatia e altri "soft skills". Attività che avranno la loro sintesi nella comunicazione con l'ambiente esterno ed in particolare col paziente. In particolare il concetto "Soft Skills, Not Knowledge to Compete with Machines", lo ha espresso Jack Ma, fondatore di Alibaba parlando all'ultimo World Economic Forum di Davos, in Svizzera, a dimostrazione che anche le grandi istituzioni del business vanno nella stessa direzione.⁵

Da un articolo pubblicato sul Guardian da Richard Vize⁶, opinionista specializzato in temi sanitari, si evince che il rapporto fra medico e paziente avrà doppiamente da guadagnarci: da un lato aumenterà la fiducia dei pazienti nei confronti delle diagnosi formulate dal medico con l'aiuto dell'intelligenza artificiale; dall'altro la loro relazione, delegando sempre più alle macchine gli aspetti tecnici, potrà concentrarsi sulle necessità del paziente focalizzandosi sull'aspetto **empatico**, personale, comunicativo, relazionale – in una parola, umano.

Nuova relazione medico-paziente-famiglia

L'arte della comunicazione medico-paziente è sempre stata centrale nella pratica clinica, ma oggi, in tempi di medicina di fronte alle tante scelte possibili di terapie innovative, acquisisce un'importanza ancora più cruciale nel costruire una solida alleanza terapeutica tra medici e pazienti, improntata alla lealtà e alla fiducia. In quest'ambito, l'informazione al paziente riveste un ruolo fondamentale per assicurare trasparenza, condivisione e partecipazione attiva di entrambi al percorso terapeutico. La prospettiva che noi pazienti preferiamo è quella di un'alleanza strategica con i medici per assicurare la scelta delle migliori opzioni nell'ottica di una medicina sempre più efficace e personalizzata. La comunicazione tra medici e pazienti è parte integrante del percorso in quanto essere informati è

uno dei diritti fondamentali del paziente e, attraverso l'informazione, i pazienti hanno migliore consapevolezza di tutti i propri diritti".

Con l'avvento delle nuove tecnologie e sistemi di comunicazione, l'informazione sanitaria, sia quella giusta sia quella sbagliata, è ormai veicolata su supporti ubiquitari ed è alla portata di tutti e spesso, prima del consulto medico, il paziente si aggiorna sul web, si fa una propria idea della patologia e accede alla visita per avere una "second opinion": i (potenziali) pazienti sono ormai *social, smart e self* e prima di andare dal medico si informano e scambiano pareri tra di loro e così si creano loro convinzioni.

Blogterapia, autodiagnosi online, comunità terapeutiche virtuali, consulti medici online, app per migliorare la qualità della vita. Internet e i social media hanno ampliato enormemente il discorso sociale sulla salute e la malattia e stanno cambiando il rapporto medico paziente e la stessa definizione di cura.

Il rapporto tra medico e paziente in questi anni è stato incrinato soprattutto dall'avvento del 'Dottor Google', che predispone i pazienti a ritenersi altrettanto informati del medico sulle patologie di cui soffrono, e dalle controversie legali, in Italia cresciute in misura di molto superiore rispetto agli altri Paesi.

Soprattutto in campo pediatrico i genitori del bambino fanno "medical shopping" e sentono i pareri del pediatra ospedaliero, del pediatra di libera scelta, del pediatra privato.

Un linguaggio quello della relazione medico-paziente da riscrivere e da adeguare anche alla complessità delle opzioni terapeutiche, senza lasciare il paziente solo davanti a scelte difficili e ad un consenso informato da siglare senza comprenderne appieno il significato. "Oggi il consenso informato – afferma Felice Bombaci, Responsabile GAPL-MC – Gruppo AIL Pazienti Leucemia Mieloide Cronica- appare molto orientato alla protezione legale del medico o dell'azienda che sperimenta un certo farmaco, ma non offre quella sufficiente,

chiara e necessaria completezza e consapevolezza delle motivazioni per cui un determinato malato deve ricevere specifiche terapie. Gli elementi necessari sono tutti presenti ma non sono esplicitati in maniera fruibile".

Non è questa la premessa ad un miglioramento della comunicazione/relazione medico paziente.

E naturalmente un elemento centrale della relazione medico-paziente è quello dell'ascolto, che idealmente dovrebbe essere sempre pronto e adeguato nei tempi. "La condivisione con il paziente di strategie o scelte terapeutiche specifiche – ricorda il professor Paolo Marchetti, ordinario di Oncologia Medica, Direttore U.O.C. Oncologia Medica, A.O.U. Sant'Andrea, Roma - è di straordinaria importanza, perché un paziente informato è in grado di segnalare tempestivamente eventuali effetti collaterali o altre problematiche nella terapia".

Alleanza terapeutica medico-paziente

Quattro le parole chiave (lealtà, ascolto, fiducia, coinvolgimento) intorno alle quali gettare le basi per una nuova alleanza terapeutica. Mi permetto di aggiungere un'altra che può essere il collante delle altre quattro: empatia.

Nel momento in cui riceve la diagnosi, il paziente affronta uno shock emotivo e molto spesso bisogna affrontare più e più volte certi aspetti dell'informazione per sincerarsi che il paziente abbia ben inteso il problema. Un supporto psicologico in questa fase risulta quasi fondamentale, specialmente quando il paziente è un bambino e la comunicazione coinvolge la famiglia.

Nel campo dell'informazione le associazioni pazienti possono giocare un ruolo fondamentale attraverso i loro canali. "I pazienti chiedono informazioni – ricorda Stefania Vallone, WALCE – Women Against Lung Cancer in Europe - e hanno bisogno di ricevere messaggi chiari e corretti rispetto alla propria patologia e rispetto a tutte le opzioni terapeutiche. Una buona

comunicazione può produrre maggiori benefici in termini di soddisfazione del paziente, di riduzione di ansia e stress e di migliore cooperazione con il medico⁹.

È importante che le Associazioni continuino ad avere sempre più peso, cercando di offrire al paziente gli strumenti che possano essergli d'aiuto nella sua formazione per renderlo maggiormente consapevole della propria condizione e più predisposto all'interazione e all'alleanza con il medico.

Chi è un buon comunicatore?

Innanzitutto è facile dire chi non è un buon comunicatore di cui mi sono permesso un elenco di luoghi comuni che riguardano come i pazienti vedono il medico¹⁰:

NON CAPISCO QUELLO CHE DICE

IL DOTTORE MI LIQUIDA SEMPRE VELOCEMENTE

MI SENTO IN SOGGEZIONE E NON RIESCO A PARLARE

IL MEDICO MI SEMBRA SEMPRE PESSIMISTA E MI SPAVENTA

HO DUBBI SULLA TERAPIA, SU INTERNET HO LETTO PARERI DISCORDANTI

AIUTO, IL DOTTORE È UN RAGAZZINO!

Insomma l'opinione generale è che l'obiettivo principale del medico sia curare, guarire, sradicare la malattia, non il malato, anzi la persona malata e per la precisione, nella comunicazione la malattia è una classificazione, il malato è un soggetto che rientra in una classificazione, la persona malata è un intreccio unico e irripetibile di individualità e mai come in questo caso le parole danno il senso.

Evidentemente qualcosa di vero in quella lista di luoghi comuni c'è e questo genera varie distorsioni nel sistema come,

ad esempio, il ricorso a diagnosi e terapie alternative, soprattutto in ambito di allergie alimentari, e al di fuori degli standard è enorme.

Ma la tendenza è preoccupante anzitutto, perché spesso le informazioni trovate dagli utenti derivano da fonti non certificate, la cui veridicità e precisione non sono soggette ad alcun controllo. Più importante ancora, la persona, forte delle "conoscenze" acquisite in Internet, diventa spesso giudice delle competenze del medico stesso, minando l'essenziale rapporto di fiducia che deve caratterizzare il rapporto tra un paziente ed il medico.

Questi comportamenti, nel campo delle allergie alimentari, generati da una autodiagnosi erronea, per esempio di allergia alle proteine del latte vaccino o da una comunicazione sbagliata in tal senso generano, a cascata, una serie di eventi e comportamenti distorti che minano il rapporto medico-paziente. Tutti comportamenti che una buona comunicazione e relazione possono evitare.

Cosa vuol dire essere un buon comunicatore?

Innanzitutto empatia, una comunicazione empatica uniforme e omogenea da parte di tutti i medici e, specialmente i pediatri che gestiscono il bambino, può servire a creare maggiore sicurezza nei pazienti e nei genitori.

Oggi che il meccanismo semplicistico patologia – diagnosi – farmaco – guarigione viene riconosciuto come inadeguato in molti casi, e che, come si è scritto sopra il medico ha bisogno di rivedere i suoi obiettivi nell'ambito della relazione medico – paziente, sia la corretta diagnosi sia l'efficace terapia sono spesso insufficienti per patologie complesse, croniche, invalidanti, e diventa indispensabile la piena partecipazione del paziente: è, quindi, indispensabile un obiettivo che guidi la relazione con il paziente.

La comunicazione che il medico instaura con il paziente può essere guidata da finalizzazioni ben diverse tra loro, che richiedono dunque tecniche diverse. Comunicare equivale principalmente al

farsi capire pienamente. È sempre indispensabile, ma è sufficiente principalmente nelle patologie acute o comunque risolvibili con una semplice terapia. Patologie e terapie più complesse richiedono al medico capacità di persuasione, cioè di convincere il paziente a seguire non solo la terapia, ma anche cambiamenti dello stile di vita.

Esistono poi condizioni in cui anche il persuadere non è sufficiente. Si tratta di tutte quelle condizioni in cui il paziente deve partecipare attivamente alla terapia, contribuendo con variazioni dello stile di vita, estrema attenzione alle variazioni del suo stato, modificando persino il suo modo di essere e di pensare, come avviene nelle patologie più gravi, croniche, invalidanti, dove la comprensione di quanto avviene nell'organismo e lo stato d'animo del paziente sono indispensabili per l'intervento medico. In questo caso non basta né comunicare né persuadere: il paziente va gestito, deve essere pienamente coinvolto, e al medico servono tecniche di gestione che vanno dalla comprensione propria di una relazione di aiuto alla negoziazione.

Ben consapevole che, se l'aspetto tecnico e terapeutico può essere gestito adeguatamente da regole e procedure, l'aspetto relazionale, che si basa sull'efficacia persuasoria e la capacità di creare consenso sia nello staff che verso i pazienti e i loro parenti, è in realtà ciò che può fare una notevole differenza tra successo ed insuccesso terapeutico.

Quando la dinamica medico paziente funziona, a giovare è soprattutto la salute: lo specialista riesce a fare una diagnosi più mirata, il malato segue la terapia con più rigore e la cura si rivela più efficace», afferma Carlo Alfredo Clerici, specialista in psicologia clinica e docente di comunicazione e relazione in medicina all'Università degli studi di Milano¹¹.

A favore dell'empatia medico-paziente ci sono molte ricerche, dalla quale emerge che l'empatia del medico sarebbe direttamente correlata a una migliore gestione della malattia da parte dei suoi pazienti.

Per esempio uno studio che è l'estensione di quello precedente condotto dalla Thomas Jefferson University di Philadelphia ha sfruttato il database della ASL di Parma coinvolgendo quasi 21 mila diabetici e i loro 242 medici di base. Come in passato, il livello di empatia dei medici è stato misurato attraverso la Jefferson Scale of Empathy, un questionario in venti domande che indaga la capacità del medico di capire dolore, lamentele e preoccupazioni del paziente offrendo il proprio aiuto e sostegno. I risultati sono chiari: i ricoveri per complicanze acute, circa 130 nell'anno della valutazione, sono molto più probabili fra i pazienti di medici meno empatici. Se invece il medico è comprensivo e vicino al malato, i guai sono molto più rari: solo 29 ricoveri arrivano da assistiti di medici che si identificano di più nelle sofferenze dei loro pazienti¹².

Come e cosa imparare? La tecnica degli stili sociali è potenzialmente un potente alleato, così come le tecniche di Consensus communication e di counselling.

La medicina narrativa, un esempio di comunicazione.

Con il termine di Medicina Narrativa (mutuato dall'inglese Narrative Medicine) si intende una metodologia d'intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa. La narrazione è lo strumento fondamentale per acquisire, comprendere, e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura. Il fine è la co-costruzione di un percorso di cura personalizzato e condiviso (storia di cura)¹³. E ad integrazione della definizione principale: "La medicina narrativa (NBM) si integra con l'Evidence Based Medicine (EBM) e, tenendo conto della pluralità delle prospettive, rende le decisioni clinico assistenziali più complete, personalizzate, efficaci e appropriate" dice il presidente Sandro Spinsanti, fondatore dell'Istituto Giano di Roma e protagonista delle medical humanities in Italia¹³.

Un aiuto al medico nella formazione sulla comunicazione: i "Patient Simulator"

(SE FOSSE ANDATA DIVERSAMENTE....)
"Sulla scorta di un'esperienza realmente vissuta, ho provato ad immaginare come sarebbero andate le cose se i medici con cui mi sono confrontato fossero stati dotati della preparazione e capacità di utilizzare una comunicazione strategica efficace. Ben consapevole che, se l'aspetto tecnico e terapeutico può essere gestito adeguatamente da regole e procedure, l'aspetto relazionale, che si basa sull'efficacia persuasoria e la capacità di creare consenso sia nello staff che verso i pazienti e i loro parenti, è in realtà ciò che può fare una notevole differenza tra successo ed insuccesso terapeutico. Poi ho scoperto che, grazie all'intelligenza artificiale, questa attività di rivisitazione esisteva già con i simulatori di pazienti..."

Un passo indietro, torniamo agli evangelisti digitali che avevano previsto le potenzialità della simulazione digitale: "Gli eventi accaduti in un videogioco saranno ricercabili come oggi lo sono le notizie su Google. E siccome il life log, la memorizzazione di tutto ciò che viviamo, diventerà una abitudine, i nostri strumenti digitali ci permetteranno di rivisitare a piacimento ogni punto del nostro passato» rileva Kevin Kelly¹⁴. La formazione per le abilità di comunicazione dovrebbe essere basata su solidi principi educativi e includere ed enfatizzare la pratica delle abilità e l'apprendimento esperienziale utilizzando scenari di gioco di ruolo, osservazione diretta degli incontri con i pazienti e altre tecniche convalidate.

Affinché la formazione sulle capacità di comunicazione sia più efficace, dovrebbe promuovere l'autocoscienza e la consapevolezza situazionale relative alle emozioni, agli atteggiamenti e alle convinzioni di base che possono influire sulla comunicazione e sulla consapevolezza dei pregiudizi impliciti che possono influenzare il processo decisionale.

I Metodi per insegnare la comunicazione più usati sono:

- Sessioni didattiche (lezioni / dimostrazioni)
- Simulatori di Pazienti
- Gioco di ruolo
- Revisione della videocassetta
- Sessioni di co-counselling

Ci soffermeremo sui Patient Simulator e in particolare sui programmi basati su pazienti simulati per fornire al medico uno strumento di formazione e di feedback sulla comunicazione ed in particolare con gli adolescenti.

Gli adolescenti tendono spesso a non condividere problemi personali con i loro fornitori di assistenza sanitaria, quindi la comunicazione con il paziente adolescente e spesso anche con i suoi genitori richiede competenze uniche da parte del medico.

Linee guida per ottenere informazioni sui comportamenti a rischio degli adolescenti e altri problemi psicosociali che sono stati sviluppati, non forniscono gli strumenti necessari per una comunicazione ottimale con gli adolescenti. Le migliori abilità comunicative si ottengono in modelli di role-play in cui sia i colleghi che gli attori simulano i ruoli dei pazienti.

L'educazione medica basata sulla simulazione offre un ambiente sicuro e "in grado di perdonare" che consente di prendere in considerazione le esigenze dei partecipanti, senza l'uso di pazienti reali associati. Sono stati sviluppati programmi di formazione per migliorare le capacità di comunicazione dei medici con gli adolescenti presso l'Israel Center for Medical Simulation (MSR)¹⁵. Tra il 2003 e il 2007, 470 medici sono stati formati a MSR in 40 corsi di un giorno.

Questi corsi si occupavano di problemi di salute adolescenziale comuni che richiedono abilità comunicative uniche per conto del clinico, utilizzando i programmi basati su pazienti simulati. Ad ogni giornata di formazione fino a 12 medici sono stati esposti a 8 scenari ti-

pici relativi alla salute degli adolescenti simulati da attori professionisti in stanze dotate di impianti video e specchi a senso unico. Dopo gli incontri con i pazienti simulati, i diversi scenari sono stati discussi in sessioni di gruppo di discussione con facilitatori esperti che utilizzano la registrazione video degli incontri. I feedback dei partecipanti ai programmi sono stati eccellenti, sottolineando la necessità di includere programmi basati sulla simulazione nei programmi di formazione dei medici.

Sono necessari anni di esperienza clinica per sviluppare abilità comunicative che facilitino la fiducia del giovane paziente già durante la prima visita. La formazione medica basata sulla simulazione presso l'Israel Center for Medical Simulation (MSR) è diventata una forza potente nella formazione per la cura della qualità per gli operatori sanitari che utilizzano modalità educative empiriche, consentendo un'esposizione esperienziale proattiva controllata a scenari sia normali che complessi. Tra i vari programmi MSR, per vari settori medici, sono stati sviluppati programmi di formazione per migliorare le competenze dei medici che comunicano con gli adolescenti, compresi i medici di libera scelta ed i medici scolastici.

Cinquecento medici (pediatri, medici di famiglia, ginecologi e medici dei centri di reclutamento militare) sono stati formati in laboratori simulati di comunicazione con adolescenti tra il 2002 e il 2008. In conclusione formare i medici in comunicazione con gli adolescenti tramite workshop basati su pazienti simulati è un potente strumento educativo, che consente l'apprendimento pratico e l'applicazione delle capacità di comunicazione. Questi workshop sono molto apprezzati

Il passaggio al simulatore intelligente grazie allo sviluppo dell'intelligenza artificiale è breve.

Utilizzando algoritmi comportamentali e alcune delle principali teorie di apprendimento per adulti, come l'apprendimento esperienziale, l'andrago-

gia, l'apprendimento comportamentale (Gamification), e il costruttivismo sociale si è già arrivati alla creazione dei Virtual Patient Simulator.

L'obiettivo di questa tecnica di formazione è di valutare l'efficacia della simulazione del paziente virtuale come un intervento educativo rispetto all'apprendimento tradizionale, altri tipi di interventi di e-Learning e altre forme di interventi di simulazione del paziente virtuale. Si potrà valutare l'impatto in ambito di comunicazione sulle abilità e attitudini dei medici. Segue un video esemplificativo.

I rischi della comunicazione

I rischi spesso sono legati ai comportamenti: pazienti che si fidano del loro smartwatch piuttosto che andare dal medico, o medici che appoggiano la loro diagnosi e cura su soluzioni approssimative e realizzate con un "fai da te". Pensate al rischio di rispondere e indicare ai pazienti le cure attraverso whatsapp se qualcosa va storto e un magistrato viene a parlarvi di negligenza o imprudenza.

I social media, come qualunque altra tecnologia, non sono di per sé né buoni né cattivi. Dipende dall'uso che ne facciamo. Prendiamo il caso della profilazione degli utenti. Ora è sotto accusa dopo il caso Facebook-Cambridge Analytica.

Ma un recente studio condotto dal Massachusetts General Hospital di Boston ha permesso di dimostrare che una campagna di sensibilizzazione condotta sui social media volta a promuovere i programmi di screening per il tumore al polmone contribuisce ad aumentare in maniera statisticamente significativa il numero delle visite mediche presso il centro medico di riferimento e quello delle Tomografie Computerizzate a basso dosaggio di radiazioni (l'esame diagnostico più efficace per la diagnosi del tumore polmonare iniziale) eseguite presso quel centro.

L'esperimento è stato condotto attraverso campagne a pagamento su Facebook e Google (rivolte a una selezione di possibili categorie di persone a rischio e ai loro care givers) ed analoghe campagne su LinkedIn e Twitter (rivolte agli operatori sanitari).

Usando le opzioni di **profilazione** offerte da queste piattaforme, sono state raggiunte le persone più a rischio di sviluppare un tumore al polmone (fumatori ed ex fumatori di età superiore ai 55 anni, donne di età superiore ai 55 anni, pazienti e personale del centro medico di riferimento)¹⁶.

Si riapre il dilemma tra rischi e opportunità, ma soprattutto che le nuove tecnologie non si possono evitare ma si debbono gestire.

I veri rischi della comunicazione riguardano la privacy e la cyber-security in sanità, e su questo andrebbe fatto un seminario a parte.

Ci limiteremo a un punto di vista sociologico perché è un tasto molto delicato: è uno di quegli aspetti sensibili del nostro futuro (quella linea che va dalla privacy alla tensione continua tra libertà personali, sicurezza e sorveglianza), su cui è meglio arrivare con molta consapevolezza.

Meglio quindi essere pronti ad avere la capacità di mettere in agenda anche prospettive diverse da quella che tutti paiono accettare. A qualcosa si dovrà rinunciare dipenderà da dove mettere l'asticella.

Come spiega Davide Bennato¹⁷, professore di Sociologia dei processi culturali e comunicativi e Sociologia dei media digitali all'Università di Catania: "Gli scenari problematici sono due: la privacy e la sicurezza. Il primo punto è una conseguenza del monitoraggio. Se un qualsiasi oggetto produce dati, questi potrebbero essere relativi a persone e al loro utilizzo.

La manipolazione di queste informazioni ricadrebbe nel discusso campo della

trasparenza e del trattamento dei dati personali.

La sicurezza è invece una conseguenza del controllo: se qualunque oggetto può essere comandato a distanza, potrebbe anche essere attaccato da criminali informatici.

Ed è per questo che quando si parla di comunicazione digitale entrano in gioco altre tecnologie, come l'IPv6 (il nuovo protocollo internet che permetterà di aumentare il numero di indirizzi IP a disposizione), Big Data (la raccolta di informazioni dettagliate su uno specifico individuo) e cloud computing, in riferimento alla sicurezza e alla stabilità delle infrastrutture che conservano le informazioni inviate e scambiate tra dispositivi digitali e tradizionali, smartphone, tablet e computer ma anche i data center delle aziende."

Conclusioni

Riprendendo e adattando una recente citazione di Bertalan Meskò, direttore di The Medical Futurist Institute, è plausibile prevedere uno scenario evolutivo in cui non sarà la *Digital Revolution* a

sostituire i medici, ma, semplicemente, i medici che la adottano sostituiranno quelli che non lo fanno, anche a livello manageriale¹⁸.

Entrando nel merito delle allergie alimentari in campo pediatrico nell'intervento verrà proposto un decalogo di buon senso elaborato sulla base di esperienze dirette e sulla base dei primissimi risultati, ancora da concludere e finalizzare, di un questionario sulla comunicazione in allergie alimentari che abbiamo svolto presso l'ospedale di Garbagnate su un campione di genitori presso il reparto pediatrico diretto dal Dr Martelli:

- La comunicazione deve avvenire con entrambi i genitori/insegnati/nonni/tate
- La spiegazione deve essere semplice e chiara
- Non usare termini tecnici, consueti per il Pediatra ma desueti ai genitori
- Stessa attenzione per le forme IgE e non IgE mediate
- Specificare in dettaglio, quali alimenti

può introdurre nella dieta e quali devono essere eliminati

- Spiegare i tempi di guarigione più probabili
- Utili scelte politiche che possano scoraggiare l'impiego di test non validati, inutili e costosi
- Lavori mirati su problemi della comunicazione potrebbero suggerire, nella nostra area geografica, quali strategie dissuasive possano essere più corrette per limitare l'uso di test alternativi.
- Su alcune tematiche importanti utili le "consensus communication" per allineare il parere pediatrico
- Un percorso psicologico potrebbe essere utile per ridurre l'ansia nei genitori: bene creare team multidisciplinare per una corretta comunicazione

Mi permetto di aggiungere la mia conclusione se avessi partecipato al campione: la comunicazione deve avvenire con un approccio empatico da parte del medico.

Bibliografia

- 1 14 Kevin Kelly, *The Inevitable: Understanding the 12 Technological Forces That Will Shape Our Future*, Viking Press, 2016
- 2 17 Antonino Caffo, *La Stampa*, Cos'è l'Internet delle cose?, <http://www.lastampa.it/2014/08/26/tecnologia/internet-degli-oggetti-l-delle-persone-non-sa-co-sa-sia-nZwZW48lypEmHck92EGyZP/pagina.html>
- 3 Paolo Gangemi HealthDesk, <http://www.healthdesk.it/scenari/nuove-tecnologie-renderanno-rapporto-medico-paziente-pi-umano> 8/5/2017
- 4 5 Peter Barnes, 19 Febbraio, 2018, *Jack Ma: Teach Soft Skills, Not Knowledge, to Compete with Machines* <http://blog.learnfasthq.com/jack-ma-teach-soft-skill-s-not-knowledge-to-compete-with-machines>
- 6 Richard Vize, *The Guardian*, Technology could redefine the doctor-patient relationship, https://www.theguardian.com/healthcare-network/2017/mar/11/artificial-intelligence-nhs-doctor-patient-relationship?utm_content=buffer06a3b&utm_medium=social&utm_source=twitter.com&utm_campaign=buffer
- 7 8 9 Maria Rita Montebelli, *Quotidiano Sanità*, Alleanza terapeutica medico-paziente, 1 Luglio 2017 http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=52254
- 10 11 Camilla Ghirardato, Perché è così difficile parlare con i medici, *Star Bene*, 31 Gennaio 2017 <https://www.starbene.it/salute/problemi-soluzioni/medico-paziente-come-migliorare-comunicazione/>
- 12 Elena Meli, *Corriere della Sera*, L'empatia dei medici fa star meglio i pazienti, 12 Ottobre 2017 http://www.corriere.it/salute/12_ottobre_17/empatia-medici_73e39ba6-070d-11e2-8daa-75c6fff9e45c.shtml
- 13 Cristina Cenci, *Novà*, *Il Sole 24 Ore*, Consensus Conference all'Istituto Superiore di Sanità sulla medicina narrativa: nasce un nuovo paradigma, 15 Giugno 2014, <http://cristinacenci.nova100.isole24ore.com/2014/06/15/consensus-conference-allistituto-superiore-di-sanita-sulla-medicina-narrativa-nasce-un-nuovo-paradigma/>
- 15 Hardoff D, Ziv A, Simulated-patient-based educational programs for improvement of physicians' communication skills with adolescents: 7-years experience at the Israel Center For Medical Simulation, Harefuah. Aprile 2011, US National Library of Medicine National Institutes of Health <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22164907>
- 16 Eugenio Santoro, Campagne educazionali e campagne di prevenzione in ambito sanitario, *Agenda Digitale*, 26 Aprile 2018 <https://www.agendadigitale.eu/sanita/se-la-profilazione-social-fa-bene-alla-salute-i-casi/>
- 18 Roberto Mollica, Medici in crisi, troppa tecnologia: serve un nuovo approccio, *Agenda Digitale*, 23 Ottobre 2017 <https://www.agendadigitale.eu/sanita/medici-in-crisi-troppa-tecnologia-serve-un-nuovo-approccio/>

App ed altri devices per genitori 4.0: il ruolo del pediatra

Parte 1

Tezza G.

Specialista in Pediatria, Verona

Nel mondo attuale la tecnologia domina ogni sfera della vita quotidiana degli esseri umani. Tutto ciò che ci circonda corre velocemente. Le forme di comunicazione oggi sono basate meno sui rapporti "faccia a faccia" quanto piuttosto sull'uso intensivo dei nuovi mezzi per comunicare attraverso applicazioni sociali, semplici, intuitive e non dispendiose in termini di tempo. Infatti, l'accesso alle reti informatiche è diventato familiare a tre quarti degli italiani, i servizi telematici sono entrati nella vita quotidiana di una larga parte della popolazione grazie soprattutto alla grande diffusione di smartphone e social network, l'informazione e i contenuti di intrattenimento sono disponibili ovunque e in qualunque momento, l'innovazione tecnologica sta modificando i processi produttivi e gli assetti occupazionali, nuovi device digitali sono immessi sul mercato continuamente.

Il 14° rapporto del Censis (1) sulla comunicazione riporta dati interessanti per quanto riguarda l'utilizzo dei mezzi di comunicazione. Nel 2017 la televisione, nelle sue forme di trasmissione e di fruizione, con il 95,5% di spettatori rispetto al totale della popolazione, occupa il primo posto tra i media degli italiani, pur avendo perso 2 punti percentuali di utenza rispetto allo scorso anno. Il telefono cellulare è sempre più vicino, con l'86,9% di utenza complessiva, alla diffusione della televisione. In particolare l'utilizzo dello smartphone ha visto un rapido incremento passando dal

15% di utilizzatori nel 2009 al 69,6% nel 2017. Contestualmente anche la crescita di internet ha rallentato il ritmo, ma prosegue. Nel 2017 ha raggiunto una penetrazione pari al 75,2% degli italiani. Gli utenti di WhatsApp (il 65,7% degli italiani) coincidono praticamente con le persone che usano lo smartphone, mentre all'incirca la metà degli italiani fa ricorso ai due social network più popolari: Facebook (56,2%) e YouTube (49,6%).

Questa spinta verso l'utilizzo della tecnologia se da un lato può essere inteso in senso negativo come un'ulteriore spinta verso la perdita di rapporti interumani e riduzione della comunicazione interpersonale, dall'altra parte potrebbe essere utilizzato a scopi educativi. L'utilizzo della tecnologia in tal senso è stato dimostrato in diversi studi in cui si sottolinea il suo ruolo nel miglioramento del processo di apprendimento sia del singolo soggetto che di gruppo, miglioramento dell'attenzione nelle attività proposte e il rinforzo delle lezioni seguite (2). Tuttavia, negli Stati Uniti nonostante esistano numerosi programmi di educazione alla genitorialità (3), solamente il "triple p education program" (www.triplepparenting.net), cita la tecnologia come possibile strumento educativo per i genitori, senza tuttavia fornire strumenti pratici, corsi in merito o obiettivi da raggiungere.

Sulla base del dimostrato ruolo educativo della tecnologia, è stato sviluppato un modello di educazione genitoriale utiliz-

zando un supporto informatico pratico e veloce, come quello delle *slideshow*, per la diffusione di contenuti utili per le famiglie. Gli argomenti trattati sono quelli contenuti nella Guida "Il bambino nella sua Famiglia" a partire dall'arrivo a casa dal Nido nei primi giorni di vita, all'alimentazione complementare, l'allattamento materno, lo sport, l'assunzione di acqua, le insidie del caldo e dell'ozono, la sicurezza in casa e tanti altri. I diversi argomenti vengono trattati con una parte scritta ma anche e soprattutto con l'ausilio di immagini esplicative che meglio permettono di ricordare e fissare i concetti trattati. Le slides sono state quindi messe a disposizione sul sito del garante per i diritti dell'infanzia (<http://www.bambiniegenitori.bergamo.it/garante>) e saranno fruibili anche sul sito SIPPS in modo da essere prontamente disponibili per la consultazione quando i genitori lo ritengono opportuno.

L'obiettivo è quello di digitalizzare concetti molto importanti e di frequente oggetto di domande e dubbi che spesso insorgono ai genitori, per cercare di ridurre la consultazione di fonti internet non sempre verificate e con contenuti scientificamente non sempre provati. Tuttavia, questo strumento non vuole sostituire, ma solamente affiancare, l'insostituibile ruolo del Pediatra di Famiglia che conosce nei dettagli non solo i propri pazienti ma anche il contesto familiare e sociale che circonda il bambino.

Bibliografia

1. 14° rapporto sulla comunicazione. I media e il nuovo immaginario collettivo. CENSIS, UCIS 2017.
2. Eschenbrenner B, Fui-Hoon Nah F. Mobile technology in education: uses and benefits. *Int. J. Mobile Learning and Organisation*, Vol. 1, No. 2, 2007.
3. Collins, C. L., & Fetsch, R. J. (2012). A review and critique of 16 major parent education programs. *Journal of Extension*, 50(4), n4.

Parte 2

Venturelli L.

Pediatra di famiglia, Bergamo

Il mondo di oggi è in costante cambiamento e anche i sistemi sanitari risentono di queste veloci variazioni di rotta. Il maggior coinvolgimento dei consumatori e una crescente attenzione al proprio stato di salute e a quello dei familiari creano interessanti opportunità nell'area della prevenzione, che diventa così un tema sempre più centrale all'interno di questo contesto. L'evoluzione tecnologica e la diffusione degli strumenti digitali possono rispondere a queste esigenze, offrendo nuove opportunità.

il Future Health Index, un'indagine condotta da Philips a livello globale per indagare le sfide e le opportunità per la sanità del futuro, prende spunto proprio dall'analisi di questa situazione. La ricerca ha analizzato le percezioni, le esigenze e i comportamenti dei cittadini (i reali o potenziali pazienti) e dei professionisti sanitari (1)

I risultati ottenuti analizzando il campione italiano (1453 cittadini e 200 professionisti della salute) restituiscono l'identikit di un Paese complessivamente in buona salute e propenso ad accogliere la rivoluzione digitale della sanità, ma altrettanto consapevole che il sistema non sia ancora pronto a rispondere alle esigenze di pazienti e professionisti sempre più competenti ed esigenti. Emerge dunque chiara una sfida per il sistema: la Connected Care (prenderci cura con il sistema delle connessioni di rete): una opportunità concreta per la sanità del futuro, fatta di innovazione al servizio di una cura senza interruzioni e senza barriere.

In cosa consiste la connected Care?

La Connected Care accoglie quella tecnologia che permette a tutti gli attori del sistema sanitario – medici, infermieri, pazienti, ospedali, ma anche enti governativi – di condividere informazioni sulla salute; tale tecnologia può assumere diverse forme: dispositivi che monitorano diversi indicatori come il battito cardiaco o i passi (che possono essere indossati

come gli smartwatch/i fitness tracker o dispositivi medici di monitoraggio domestici), software informatici che consentono una comunicazione protetta tra medici e ospedali, nonché dispositivi medici che usano Internet per trasmettere i dati (1). Mentre i professionisti sanitari utilizzano molto questo tipo di tecnologie, specie in ambito ospedaliero, meno a livello territoriale, tra i pazienti questa abitudine non è ancora ben radicata: tuttavia circa un terzo della popolazione la padroneggia, in particolare i giovani, con patologie di varia natura, come il diabete, i problemi cardiaci, quelli respiratori e tematiche legate alla sfera di fertilità, gravidanza e, non ultimo, la genitorialità. Per l'età tendenzialmente giovane dei potenziali utilizzatori il mondo delle famiglie con bambini e, in generale, l'ambito pediatrico e della puericoltura può dunque rappresentare un terreno fertile e responsivo per impiegare le nuove tecnologie digitali a disposizione.

Genitorialità e informazione: il ruolo delle tecnologie digitali

Oggi le possibilità di trovare informazioni riguardo ai bambini, alla salute e alla genitorialità su Internet sono davvero enormi: tramite Google cliccando su termini come "genitori, salute" vengono restituiti infatti circa 90 milioni di risultati! Numerose ricerche hanno inoltre messo in luce come moltissimi genitori utilizzino la rete come principale fonte di informazione. Allo stesso tempo però i genitori moderni non si accontentano più di una semplice descrizione della situazione, ma ricercano attivamente informazioni che siano anche basate sull'esperienza di altre persone nella stessa condizione (comunicazione attraverso i Blog). Ed è proprio in questo senso che Internet diventa fondamentale, rappresentando un'immensa fonte di consigli e una grande occasione di confronto, un "luogo" dove fare gruppo, in particolare per le neo-mamme, che fornisce una sorta

di spazio, sicuro e non giudicante, dove condividere le proprie esperienze (3). La vita online, in ogni caso, non sostituisce la comunicazione dal vivo con i familiari, gli amici e gli operatori sanitari; Internet però avrebbe la funzione di conferma e rinforzo. Da sottolineare come il 95% degli utilizzatori di Internet a scopo genitoriale sia di sesso femminile (3)

Le mamme, dunque, sono le protagoniste di questa "rivoluzione digitale": sempre in maggior numero tra i millennials (persone tra 15 e 45 anni che hanno dimestichezza con le tecnologie digitali), sono sveglie, capaci di reperire le informazioni a loro necessarie e molto propense a condividere opinioni e dubbi sui social. Ciò, se da una parte è decisamente un fattore positivo, può tuttavia causare la rapida diffusione di notizie false, parziali o errate, le famose fake news (2). Anche l'Italia conferma questo trend: da una ricerca di Osservatorio Mamme, realizzata da Sfera, le mamme italiane risultano infatti molto multimediali, utilizzano diverse fonti, sanno orientarsi nella rete, usare i social e verificano continuamente le informazioni ottenute; Internet viene percepito come una fonte completamente affidabile solo dal 35% del campione intervistato, mentre più della metà lo considera una fonte da verificare (4).

La presentazione dei risultati di questa ricerca ha messo in evidenza come, in questo contesto, esista la forte necessità di una comunicazione medico-scientifica autorevole e di sistema, dove i giornalisti – unitamente agli specialisti e in modo multicanale – siano intermediari autorevoli e cassa di risonanza per veicolare tutte quelle informazioni indispensabili ai genitori per compiere scelte consapevoli per sé e per i propri bambini (4). Gli smartphone sono, nello specifico, un mezzo semplice, alla portata di tutti e sempre a disposizione. La veridicità e l'autorevolezza delle informazioni potrebbe essere monitorata promuovendo l'utilizzo delle app, servizi sempre più diffusi, anche per il mondo della salute e della medicina. I

dati condivisi tramite app possono aiutare i professionisti della salute a migliorare l'accuratezza della documentazione dei pazienti, aumentando nel contempo l'efficienza e la produttività e, persino, la comunicazione (5). La possibilità di avere a disposizione delle applicazioni, validate da parte di esperti, che permettano al sanitario di "guidare" la mamma in presenza di un problema o di monitorare in maniera oggettiva la situazione, senza naturalmente prescindere dall'ascolto del paziente in una situazione "reale", permetterebbe allo specialista di avere un quadro più chiaro della situazione e lo metterebbe nelle condizioni di poter riconoscere tempestivamente una situazione che necessita di intervento o di tranquillizzare la mamma qualora fosse tutto nella norma. La rigorosa valutazione, validazione e lo sviluppo di standard di best-practice per le app mediche sono fortemente necessarie per garantire qualità e sicurezza quando questi strumenti vengono utilizzati. L'implementazione di tali misure rappresenta il vero valore aggiunto dello sviluppo di un'applicazione che possa fornire informazioni accurate e aggiornate e rappresentare quindi una guida autorevole per migliorare la vita e l'approccio dei neo-genitori verso i loro bambini (5).

Esistono APP pediatriche o sistemi di intercomunicazione tra genitori e pediatri?

Il mondo delle App è in continua espansione e quindi si rischia di essere già obsoleti nel presentare alcuni esempi di comunicazione multimediale tra genitori e pediatra.

Pediatotem (6)

Questo sistema prevede una consolle inserita nel computer del pediatra, collegata alla cartella dei piccoli pazienti, tramite cui il pediatra può gestire alcuni invii ai genitori utilizzando il canale dei

cellulari e l'invio tramite Wapp: si vogliono informare tutti i genitori degli assistiti di un pediatra delle sue ferie o dalla sua assenza improvvisa dello studio? Semplicemente il pediatra invia a tutti i suoi 1000 (a volte più, a volte meno) assistiti un memo sul loro cellulare mediante il sistema. Così può inviare richieste di partecipazioni a survey su tematiche di puericultura, ottenendo in tempi brevissimi una mole importante di dati. Vuole inviare una scheda educativa su un problema emergente? Detto e presto fatto: un avviso in Wapp avverte la famiglia del problema e in file allegato arriva anche l'informazione sanitaria scritta e scaricabile.

U Grow (7)

È una medical App che fornisce supporto agli esperti e consigli rilevanti ai neogenitori sul benessere e lo sviluppo del bambino; la app, scaricabile gratuitamente, è in grado di incamerare dati raccolti dai genitori su allattamento, crescita, temperatura febbrile, sonno, evacuazioni in modo da costruire un "profilo del bambino" utile al genitore per l'osservazione del suo piccolo e trasmissibile su richiesta al pediatra curante.

L'utilità di uGrow per i pediatri è legata alla possibilità di visionare i dati immessi dai genitori relativi alla crescita e salute del piccolo, alla possibilità di far raccogliere dati ai genitori su un problema specifico, in modo da monitorarne l'evoluzione e di incoraggiare i genitori a utilizzare le informazioni scritte da esperti per intraprendere al meglio il loro percorso genitoriale.

La App infatti è fornita di un copioso numero di informazioni sui temi principali di puericultura, basato sulle più frequenti domande che si pongono i neo genitori, fornite da un panel di esperti internazionali; a queste informazioni si stanno aggiungendo nuovi "prodotti" multimediali consistenti in filmati animati e in video come materia di approfondimento. La modalità di utilizzo di immagini e video rappresenta un ulteriore passo verso una

fruizione migliore di argomenti sanitari da parte del genitore utente, più disponibile a soffermarsi su questa modalità di approfondimento. Al momento attuale sono stati realizzati filmati su allattamento materno, su febbre, sul sonno e slideshow su febbre, enterite, coliche, inquinamento.

My ped (8)

Anche sul mercato italiano stanno comparando App a contenuto pediatrico collocate all'interno di società scientifiche o federazioni sindacali: questa App è stata ideata da alcuni colleghi della FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri) e fornisce geolocalizzazioni di farmacie, ospedali, studi medici; è ricca di informazioni sui problemi più comuni di salute, presenta un calendario vaccinale aggiornato alle ultime novità legislative, presenta una raccolta delle domande più frequenti legate al mondo dell'infanzia e la possibilità di inviare domande direttamente al Board Scientifico. La App è strutturata per essere implementata nel tempo di ulteriori schede educative e contenuti.

ESH Care (9)

Disponibile in 9 lingue, ESH Care by YouCo è la nuova versione dell'unica app per il controllo dei valori pressori pensata, sviluppata e certificata da due autorevoli società scientifiche: la Società Italiana dell'ipertensione Arteriosa (SIIA) in partnership con la European Society of Hypertension (ESH), a differenza di centinaia di app non certificate. L'obiettivo è quello di creare uno strumento di facile accesso e divulgazione per aumentare nella popolazione la consapevolezza dei rischi che accompagnano una pressione arteriosa elevata, a qualsiasi età. Recentemente è stata inserita la parte pediatrica curata da esponenti del gruppo di studio sulla ipertensione arteriosa della Sip, con la possibilità di inserire i dati auxologici e quelli pressori del bambino e con una parte informativa educativa ad uso delle famiglie per i loro figli ipertesi.

Bibliografia

1. Future Health Index 2017. Italy. Connected Care: un'opportunità concreta per la sanità 4.0. Visto in: <https://www.philips.it/healthcare/nobounds/future-health-index> Marzo 2018.
2. Scott J. The impact of digital technologies on breastfeeding practice. Philips Avent Scientific Symposium, London, 16-17 February 2017.
3. Plantin L, Daneback K. BMC Fam Pract 2009;10:34.
4. Osservatorio Mamme. Le mamme e l'informazione. Visto in: <http://www.rcsmediagroup.it/comunicati/osservatorio-mamme-2018-lemamme-e-linformazione>. Marzo 2018.
5. Ventola CL. P&T 2014;39:356; 2. Plantin L, Daneback K. BMC Fam Pract 2009;10:34.
6. pediatotem visto in <https://www.prpchannel.com/prp-channel/psicologia-pediatotem-sistema-aiuta-pediatri-genitori/>
7. una App per uno sviluppo sano del bambino visto in : <https://www.philips.it/c-m-mo/ugrow-healthy-baby-development-app>
8. una app per la cura dei propri bambini, visto in : <http://www.myped.it/>
9. una app per l'ipertensione, visto in <https://www.diabete.com/esh-care-app-combattere-ipertensione-arteriosa/>

Non c'è trucco non c'è inganno... Approccio critico alle evidenze scientifiche

Verga MC,¹ Palma F,² Scotese I,³ La Marca A,⁴ Caropreso M,⁴ Dello Iacono I.⁴

¹ Pediatra di famiglia. ASL Salerno. Vietri sul Mare (SA); ² Pediatra di famiglia. ASL Salerno. Battipaglia (SA); ³ Pediatra di famiglia. ASL Salerno. Campagna (SA); ⁴ U.O.S. Pediatria Osp. Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli. Benevento

Non c'è trucco non c'è inganno... Lo dice il giocatore delle 3 carte, che sfrutta trucchi ed inganni per darci un'alterata percezione della realtà¹.

Come definito dal Sabatini Coletti, l'*inganno* può essere la "parvenza di vero creatasi spontaneamente a causa di un'errata percezione della realtà". Può anche essere sinonimo di *trucco*, "espediente, artificio, inganno che altera l'aspetto delle cose e fa vedere quello che non c'è"².

La corretta valutazione delle evidenze scientifiche può essere distorta da vari fattori, alcuni assolutamente involontari, ma alcuni volontariamente posti in essere per portare a conclusioni prestabilite.

GLI INGANNI

Il Confondimento

E' forse l'elemento che più frequentemente ci trae in inganno nelle nostre osservazioni ed in quelle degli studi clinici.

Il confondimento (dal latino *confundere*, mescolare) può essere definito come la distorsione nella stima di un effetto dovuta alla presenza di una causa comune sia all'esposizione che all'esito.

Il confondimento è confusione o mescolanza di effetti.

Semplicemente, come spesso capita nella nostra pratica quotidiana, l'esito che noi osserviamo non è dovuto solo al fattore di esposizione (di rischio o preventivo) che stiamo considerando, ma viene modificato da un altro fattore (fattore confondente) che influenza contemporaneamente sia il fattore di esposizione che l'esito.

Un classico caso di confondimento si verificò nel famoso *Studio delle infermiere*, i cui risultati furono poi confutati.

*The Nurses' Health Study*³

Nel 1976 iniziò negli Stati Uniti un grande studio osservazionale prospettico su oltre 100.000 infermiere americane, denominato *Nurses' Health Study*.

Uno degli obiettivi della ricerca era di indagare se esistesse una correlazione favorevole tra terapia ormonale sostitutiva (TOS) e prevenzione cardiovascolare primaria.

Furono incluse 48.470 donne in post-menopausa, di età compresa tra i 30 ed i 63 anni, senza precedenti malattie cardiovascolari e furono seguite per 10 anni.

I risultati sembravano dimostrare un effetto preventivo della terapia: il Rischio Relativo (RR) di eventi coronarici maggiori era di circa 0.30-0.70 nelle donne che avevano assunto la TOS, rispetto a quelle che non l'avevano assunta. La differenza era statisticamente significativa. (Figura 1)

(CHD) in the subgroup of postmenopausal women who start hormone therapy within 10 years of menopause (between 50 and 59 years).[2] They note that this finding should be considered in the context of increased risk of venous thromboembolism in this population and no reduction in overall mortality"⁸

Come si poteva spiegare questa contraddizione?

A cosa era dovuto l'inganno dello studio osservazionale, pur correttamente condotto, rispetto agli RCTs?

I risultati del Nurses' Study si giustificavano con il fatto che le infermiere che negli anni '70-'90 assumevano la TOS erano di

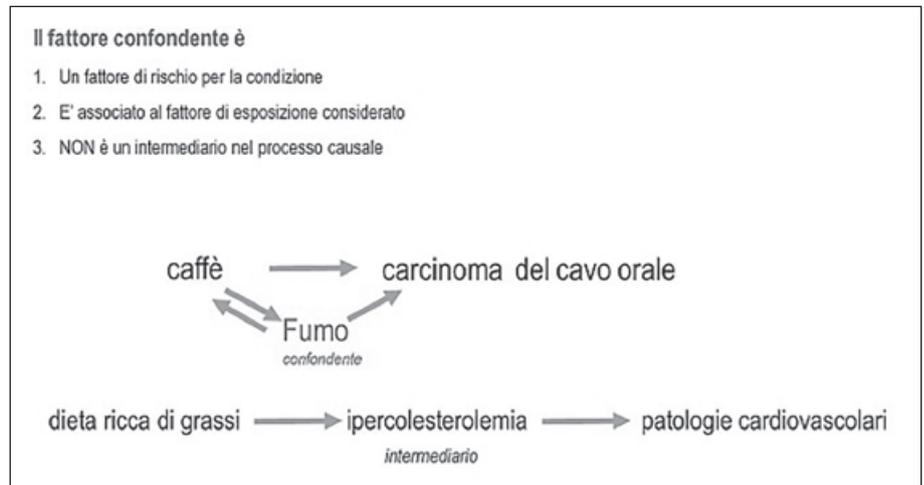


Figura 1. Fattori confondenti

Questi risultati, apparentemente così chiari, vennero poi smentiti da 3 studi controllati randomizzati^{4,5,6} (Randomised Controlled Trials – RCTs).

Successivamente anche la revisione sistematica con metanalisi di Main confermava i risultati degli RCTs⁷ (Figura 2)

Nel 2015 la Cochrane ha pubblicato un editoriale in cui ribadisce che "...while hormone therapy provides no protection against CVD overall, there may be benefit for survival and coronary heart disease

livello socio-economico e culturale più elevato; avevano quindi uno stile di vita più sano ed un più facile e frequente accesso ai servizi sanitari.

Erano questi i fattori confondenti che diminuivano complessivamente il rischio di patologie cardiovascolari correlato alla TOS. (Figura 3)

Nel Nurses' Study gli autori si limitavano ad osservare e confrontare per 10 anni le pazienti che assumevano e quelle che non assumevano la TOS, ma i due gruppi,

Tabella 2. Rischio di eventi coronarici maggiori nelle donne che hanno assunto e in quelle che non hanno assunto TOS nel Nurses' Health Study, 1976-1996

Uso di ormoni	Persone/anno di follow up	Eventi	RR (IC 95%)	RR analisi multivariata (IC 95%)*
Mai	358.125	662	1,0 (categoria di riferimento)	1,0 (categoria di riferimento)
Passato	185.497	337	0,88 (0,77÷1,00)	0,82 (0,72÷0,94)
Attuale **	265.203	259	0,54 (0,46÷0,62)	0,61 (0,52÷0,71)
< 1 anno	20.091	9	0,30 (0,16÷0,58)	0,40 (0,21÷0,77)
1-1,9 anni	19.155	9	0,32 (0,16÷0,61)	0,41 (0,21÷0,80)
2-4,9 anni	78.928	60	0,47 (0,36÷0,61)	0,53 (0,41÷0,70)
5-9,9 anni	77.435	74	0,51 (0,40÷0,65)	0,45 (0,45÷0,74)
≥ 10 anni	69.594	107	0,69 (0,56÷0,85)	0,74 (0,59÷0,91)

Figura 2. Risultati del Nurses' Study

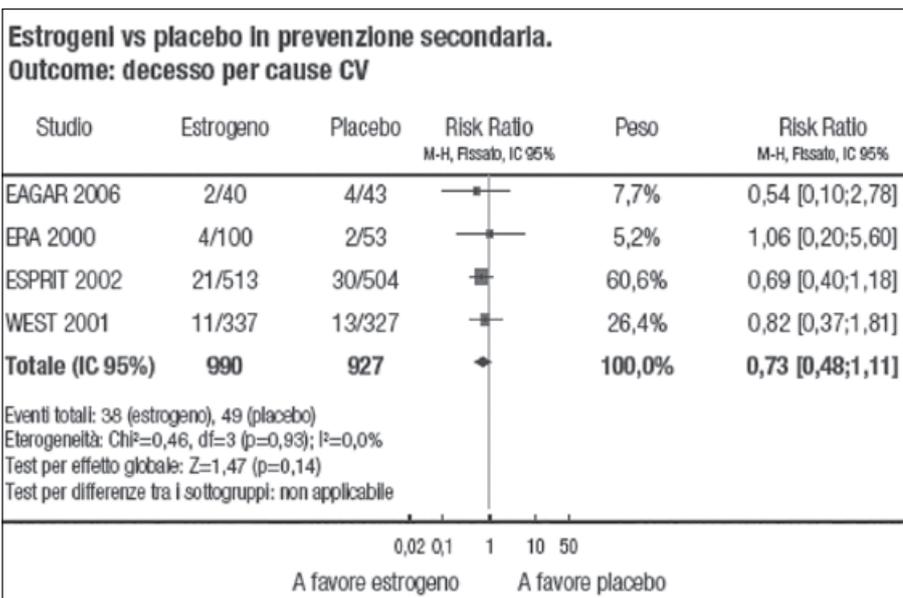


Figura 3. Metanalisi della revisione Sistematica di Main 2013

come abbiamo detto, erano molto diversi e non avevano una caratteristica fondamentale per poter correttamente confrontare i risultati: non erano interscambiabili. (Figura 4)



Figura 4. Fattori confondenti del Nurses' Study

Il disegno degli RCTs, invece, prevede che lo sperimentatore distribuisca i pazienti in 2 gruppi secondo una lista di distribuzione casuale, la lista di randomizzazione: questo consente

- di distribuire anche eventuali fattori confondenti, noti e ignoti, e
- di formare gruppi omogenei, quindi interscambiabili e confrontabili. I gruppi degli RCTs avevano tutti, in egual misura, infermiere di vario livello socioculturale (Figura 5).

Dobbiamo quindi essere consapevoli dei limiti delle nostre osservazioni dovuti ai fattori confondenti: tra i più frequenti, oltre allo stato socio-economico, ci sono l'età, le comorbidità, i fattori ambientali.

Per valutare l'efficacia e, anche se in misura minore, la sicurezza di un intervento è necessario pertanto condurre studi con disegno adeguato: nel caso specifico, studi sperimentali controllati randomizzati.

Ne consegue che è sbagliato formulare raccomandazioni per la pratica clinica senza il supporto di studi sperimentali metodologicamente validi.

L'esperienza personale

L'esperienza personale è fonte di molteplici inganni⁹.

La guarigione non significa nulla. A tutti è capitato di prescrivere un farmaco e di assistere alla guarigione del proprio paziente.

Ma... *Post hoc, propter hoc?*

Il semplice rapporto temporale (miglioramento o guarigione dopo aver assunto il farmaco) non è prova di nesso di causalità: non possiamo non tenere conto, ad esempio, dell'evoluzione naturale della malattia e dell'effetto placebo.

La casistica è limitata: ciò può portarci sia ad enfatizzare piccoli ed occasionali risultati, sia a non rilevare differenze sostanziali tra diversi interventi.

La selezione dei pazienti non è casuale e le terapie che prescriviamo ai pazienti in migliori condizioni, con meno fattori di rischio, risulteranno inevitabilmente più efficaci.

L'esperienza personale, inoltre, non consente di fare indagini epidemiologiche.

I bias

Un bias è un errore sistematico, introdotto nel disegno e/o nella conduzione di uno studio, tale da poter modificare risultati.

Sono stati identificati decine di biases¹⁰, che possono comportare sia una sovrastima, sia una sottostima del reale effetto dell'intervento.

Negli studi controllati randomizzati si possono avere, più frequentemente, biases nella selezione dei pazienti (Selection bias), nelle cure o nell'esposizione a fattori diversi dall'intervento considerato (Performance bias), nella determinazione dell'esito (Detection bias), nella perdita al follow-up nel corso dello studio (Attrition bias), nei dati riportati o non riportati (Reporting bias)¹¹.



Figura 5. Composizione dei 2 gruppi (coorti) nel Nurses' Study



Figura 6. Composizione dei 2 gruppi negli studi controllati randomizzati

Reporting guidelines for main study types		
Randomised trials	CONSORT	Extensions
Observational studies	STROBE	Extensions
Systematic reviews	PRISMA	Extensions
Case reports	CARE	Extensions
Qualitative research	SRQR	COREQ
Diagnostic / prognostic studies	STARD	TRIPOD
Quality improvement studies	SQUIRE	
Economic evaluations	CHEERS	
Animal pre-clinical studies	ARRIVE	
Study protocols	SPIRIT	PRISMA-P
Clinical practice guidelines	AGREE	RIGHT

Figura 7. Linee guida per il report dei principali tipi di studio

Le analisi post-hoc per sottogruppi

L'analisi a posteriori, o post-hoc analysis, è l'insieme delle analisi statistiche non contemplate nel protocollo di ricerca ed effettuate dopo la conclusione della raccolta dei dati.

Sono in genere analisi per sottogruppi i cui risultati possono essere assolutamente casuali, quindi non accettabili; in letteratura sono riportati molti esempi di ricerche nelle quali i risultati ottenuti con l'analisi post-hoc sono stati poi smentiti da ricerche successive.

Particolarmente critici sono i risultati statisticamente significativi di un'analisi per sottogruppi in presenza di risultati statisticamente non significativi nella coorte originale.

È stato infatti dimostrato che in presenza di "non significatività statistica" nell'ambito

mostrarono" che in quelli nati sotto il segno della Bilancia e dei Gemelli il farmaco non era efficace.

L'analisi statistica dei risultati

Prima di tutto, i risultati dovrebbero essere sempre espressi in valore assoluto e non in percentuale.

Se un farmaco riduce del 30% il numero di giorni di malattia, qual è la reale rilevanza clinica del risultato?

In una malattia che dura 10 giorni, la riduzione del 30% corrisponderà a 3 giorni in meno, ma se dura 3 giorni, il 30% corrisponderà alla riduzione di un solo giorno. Un altro fattore influisce sui risultati è il tipo di analisi statistica effettuata.

L'analisi per protocollo analizza solo i risultati dei pazienti che hanno completa-

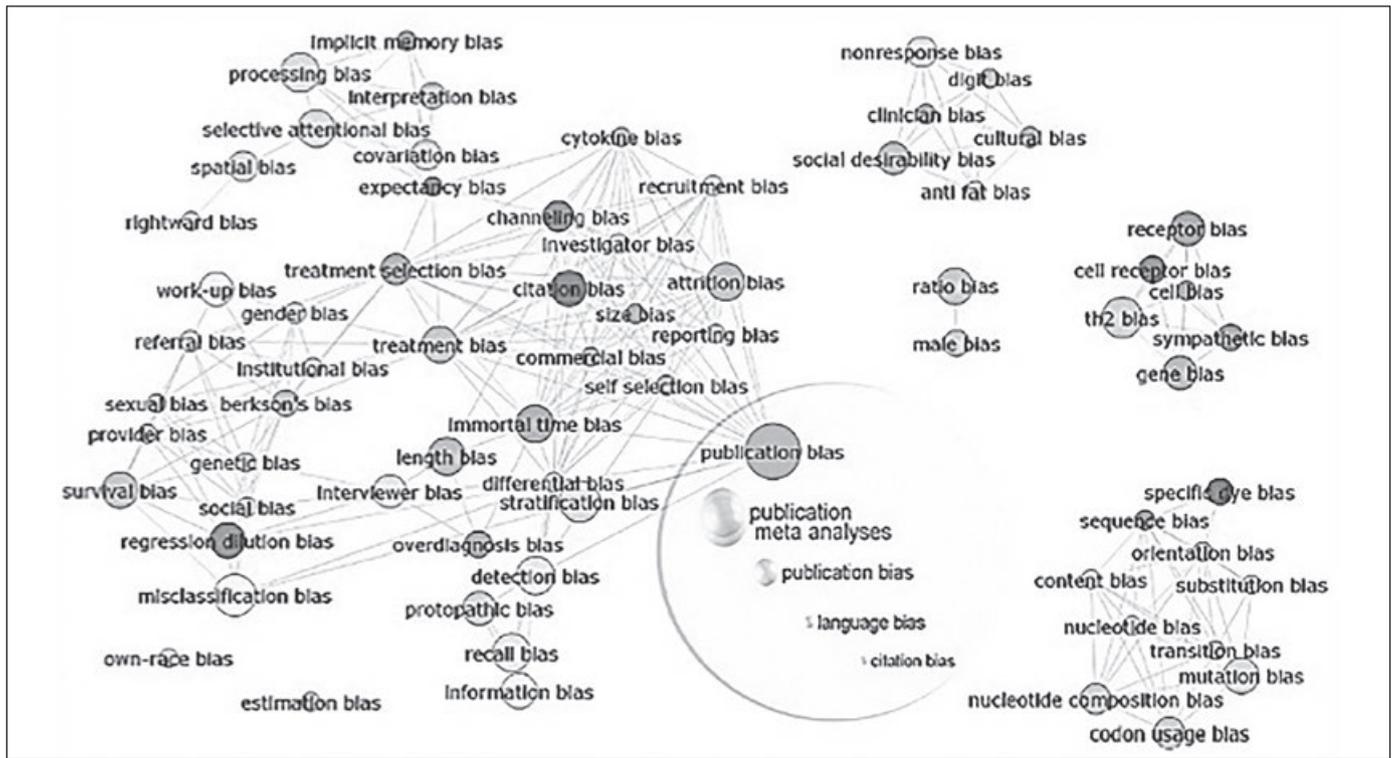


Figura 8. Bias e clusters di bias¹⁵

ITRUCCHI

Come è stato detto, si possono ottenere distorsioni dei risultati anche con veri e propri *trucchi*, tecniche adottate deliberatamente per indurre ad essere confidenti nell'efficacia dell'intervento sperimentato.

della coorte originale, la probabilità di un risultato casualmente "significativo" in almeno un sottogruppo è pari al 26%.

A riprova dei limiti delle analisi a posteriori, gli autori dello studio ISIS-2 (sull'efficacia dell'ac.acetilsalicilico nella prevenzione dell'infarto¹²) effettuarono un'analisi in base al segno zodiacale dei pazienti e "di-

Valuta una situazione ideale.

L'analisi Intention To Treat (ITT) analizza invece i risultati di tutti i pazienti di cui si conoscono gli esiti, compresi quelli che hanno abbandonato lo studio.

L'analisi ITT valuta in modo più realistico la compliance all'intervento e dà una misura complessiva dei suoi benefici, con-

siderando, indirettamente, anche eventuali effetti collaterali e difficoltà.

In ogni caso, bisogna sempre valutare in modo critico la rilevanza clinica della significatività statistica, senza lasciarsi ingannare dal "p-value < 0.05", al quale possono corrispondere risultati molto modesti

Lo spin

Nell'ambito di uno studio con risultati non statisticamente significativi, lo spin è stato definito come l'uso di specifiche strategie, messe in atto per qualsiasi motivo, finalizzate a presentare il trattamento sperimentale come efficace, nonostante la differenza statisticamente non significativa per l'esito primario, o semplicemente finalizzate a distrarre il lettore dai risultati statisticamente non significativi.

Uno studio del 2010 valutò le strategie di spin usate nei reports degli studi controllati randomizzati (RCTs - Randomized Controlled Trials) pubblicati nel dicembre 2006¹³.

Boutron e collaboratori ne esaminarono 616. Selezionarono solo gli studi con 2 gruppi di confronto, con esiti primari chiaramente specificati e con risultati statisticamente non significativi (es. $p \geq 0.05$).

Ne inclusero quindi 72 ed i risultati furono abbastanza sconcertanti.

49 abstracts (68%) e 44 testi (61%) presentavano spin almeno in una sezione (Introduzione, Materiali e Metodi, Analisi statistica, Risultati, Discussione, Conclusioni); ²⁰ abstracts (27.8%) e 14 articoli (19,4%) presentavano spin in tutte le sezioni, in ogni caso lo spin è molto più frequente negli Abstract e nelle Conclusioni.

Ci sono diverse strategie di spin.

La più comune è di focalizzare i risultati statisticamente significativi di analisi diverse dagli esiti primari, come le comparazioni all'interno del gruppo, o le analisi degli esiti secondari o dei sottogruppi.

Un'altra strategia comune è quella di interpretare il valore di $P > 0.05$ come statisticamente significativo per dimostrare una similarità di effetti, quando lo studio non è disegnato per valutare equivalenze o non inferiorità.

Alcuni autori interpretano i risultati come

uno studio prima-dopo, effettuando una comparazione all'interno dello stesso gruppo e non con un gruppo controllo o con il gruppo controllo di un altro studio. Alcuni studi, infine, presentano un'inadeguata interpretazione dei risultati non significativi, mettendo in evidenza la mancanza di effetti collaterali.

L'alta prevalenza di spin nell'abstract ha importanti implicazioni, perché spesso il lettore formula il suo giudizio proprio dalla lettura dell'abstract ed, in base a questo, decide se leggere o meno l'articolo; inoltre, in alcuni casi, solo l'abstract è disponibile gratuitamente, quindi non è inusuale prendere decisioni cliniche senza avere conoscenza dell'intero articolo.

Il conflitto d'interesse

I ricercatori e gli sponsor sono raramente neutrali rispetto ai risultati dei loro trial, che hanno importanti implicazioni a vari livelli: per la pubblicazione dello studio (ritardo e/o tipo di rivista), per l'uso del trattamento sperimentale nella pratica clinica e, conseguentemente, per la carriera o il profitto.

Le checklist

Per sistematizzare la produzione e la valutazione delle evidenze scientifiche, sono state approntate alcune specifiche checklist, periodicamente aggiornate e validate (anche se non tutte) a livello internazionale. Analogamente, il mondo scientifico si è posto il problema del *report* delle evidenze, per cui, attualmente, anche per la stesura di un articolo, è possibile far riferimento ad alcune check list, che definiscono, sezione per sezione, i contenuti e le modalità di esposizione.

La prevenzione delle allergie alimentari sul NEJM

Purtroppo non è il prestigio degli autori, né l'*Impact Factor* (IF) della rivista sono garanzia di qualità. Un esempio tra i tanti è l'*EAT (Enquiring About Tolerance) study*¹⁴, lo studio di un notissimo gruppo londinese di allergologi sull'efficacia della precoce introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti nella prevenzione delle allergie alimentari. Senza affrontare un'analisi

dettagliata, possiamo almeno sottolineare alcuni punti:

- i partecipanti positivi al TPO prima dei 6 mesi NON venivano registrati come casi "positivi per allergia" (alcuni bambini reagivano già alle prime somministrazioni dell'alimento, sotto l'anno di vita)... sono stati analizzati a 1 anno e a 3 anni di vita come da protocollo?
- I bambini, che presentavano sospetta allergia alimentare prima dei 12 mesi e SPT positivi venivano sottoposti a challenge solo 6 mesi dopo gli SPT per il latte e ben 1 anno dopo per gli alimenti solidi. ... Quanti bambini potevano aver raggiunto la tolleranza dopo 6-12 mesi? Quante diagnosi di AA si sono perse in questo gruppo?
- Lo studio non era in cieco
- Gli unici risultati favorevoli all'introduzione precoce compaiono nelle analisi secondo il protocollo

Bassissima adesione al protocollo: solo 208/567 (36.7%) dell'Early intro group hanno assunto gli alimenti precocemente. Nonostante fosse gravato da importanti errori nel disegno e nella conduzione, lo studio è stato pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, il cui IF è tra i più alti al mondo (72.406).

In conclusione

Qualche suggerimento per un approccio più critico alle evidenze scientifiche

- Non si può prescindere dalla conoscenza, ma anche dalla VALUTAZIONE delle evidenze scientifiche
- Al pediatra non sono richieste competenze specialistiche, ma semplici nozioni di base, che dovrebbero essere acquisite già nel corso di Laurea.
- Le nozioni di base sono necessarie ai fini di una accettabile comprensione di ciò che si legge e che si ascolta.
- Tutto al fine di una corretta trasferibilità dei risultati nella propria pratica clinica
- Tutto al fine di garantire la migliore assistenza possibile ai pazienti.
- Non dobbiamo farci ingannare dagli ERRORI METODOLOGICI o dai limiti della ESPERIENZA PERSONALE
- Particolare cautela è necessaria quando si propongono NUOVI INTERVENTI E/O MODIFICHE DI COMPORTAMENTO CLINICO

- MAI fermarsi alla SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA o ad una percentuale.
- Non fermarsi agli ESITI SURROGATI
- RICALCOLARE I RISULTATI IN VALORI ASSOLUTI E VALUTARNE LA RILEVANZA CLINICA E LA TRASFERIBILITÀ
- La valutazione delle evidenze deve essere fatta CON LO STESSO RIGORE E SULLA BASE DI CRITERI VALIDATI, sia per il NEJM che per «Salerno Medica», sia per il medico di campagna che per il *premio Nobel*.
- Quando si legge un lavoro, NON LIMITARSI ALL'ABSTRACT, ma controllare "Materiali e Metodi" e "Risultati"
- Ricordare che il conflitto d'interesse non è solo direttamente finanziario, ma CI SONO FORTI CONFLITTI LEGATI ALLA NECESSITÀ DI PUBBLICARE, PER CARRIERA O PRESTIGIO PERSONALE
- Demandare le analisi più complesse a chi ne ha la competenza e
...*last but not least*...

Non avere pre-giudizi ed essere aperti al cambiamento

Bibliografia

1. Verga MC. Pillole di EBM Non c'è trucco non c'è inganno. *Pediatria Preventiva & Sociale* ANNO XII - Numero 1 – 2017
2. Il Sabatini Coletti - dizionario della lingua italiana 2008. Sansoni per la scuola
3. Stampfer MJ, et al. Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease — Ten-Year Follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325:756-762 September 12, 1991
4. Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
5. Herrington DM et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
6. Lenfant C. Statement from Claude Lenfant, MD, Director, National Heart, Lung, and Blood Institute, on preliminary trends in the Women's Health Initiative. National Heart, Lung, and Blood Institute Communications Office. 3 April 2000.
7. Main C, Knight B, Moxham T, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD002229.
8. Helen Roberts, Martha Hickey. Should hormone therapy be recommended for prevention of cardiovascular disease?[editorial]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;(3): 10.1002/14651858.ED000097
9. Rossi R - Sopravvivere tra numeri e statistica © 2011. Edito on line da www.pillole.org, <http://www.pillole.org/public/aspnuke/downloads/libri/ABCstatistica3r.pdf>
10. Verga MC. Pillole di EBM Cinquanta sfumature di bias. *Pediatria Preventiva & Sociale* ANNO XII - Numero 2 – 2017
11. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
12. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
13. Boutron I, Dutton S, Ravaud P, et al. Reporting and interpretation of Randomized Controlled Trial with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA*, 2010;303; 2058-2064
14. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast fed infants. *N Engl J Med*. 2016;374:1733-43
15. D. Chavalarias, J.P.A. Ioannidis . *Journal of Clinical Epidemiology* 63 (2010) 1205e1215

Conoscere per crescere in sicurezza e salute

Pastore F.

Pediatra di famiglia – Istruttore BLS/AHA, Martina Franca

La prevenzione è il cardine degli interventi da adottare per garantire ai nostri bambini un corretto e sano sviluppo psico-fisico. Ecco perché è necessario da parte dei pediatri e delle società scientifiche fornire ai genitori gli strumenti idonei per mantenere i bambini in uno stato di benessere, con informazioni certe e scientificamente provate, visto l'enorme massa di informazioni anche scorrette, e spesso pericolose, che circolano sulla rete.

Gli strumenti con i quali si possono fornire informazioni utili sono diversi: poster, video, utilizzo corretto dei social, fino ad arrivare a corsi specifici di informazione e formazione, destinati non solo alle mamme, ma anche agli insegnanti, alle babysitter, ai nonni e a tutti coloro i quali hanno a che fare con i bambini. Ma è importante iniziare ad informare anche i bambini ed i ragazzi, sia sui corretti stili di vita, sia sulle più semplici manovre

salvavita e sull'attivazione dei sistemi di emergenza.

Il primo soccorso pediatrico, la sicurezza a tavola, il sonno sicuro, le semplici manovre salvavita sono gli argomenti che possono offrire a genitori, educatori ed ai bambini stessi una consapevolezza ed una conoscenza che li può aiutare nei momenti difficili ma soprattutto li aiuta a crescere in sicurezza e salute.

Quando il reflusso gastro-esofageo necessita di una formula speciale

Miniello VL, Diaferio L, Trovè L.

Unità Operativa di Nutrizione - Università di Bari

Il **reflusso gastro-esofageo** (RGE), passaggio retrogrado involontario di contenuto gastrico nell'esofago, costituisce un evento fisiologico di frequente riscontro nel lattante (quasi il 50%)¹. Un reflusso sufficientemente elevato da essere visualizzato comporta **rigurgito** (fuoriuscita da bocca e/o naso), il più comune *disordine funzionale gastro-intestinale* nel primo anno di vita.

Il rigurgito e il RGE vengono spesso confusi e riferiti dai *caregivers* quali episodi di **vomito** (risposta motoria con forzata espulsione a getto del contenuto gastrico dalla bocca).

La presenza di RGE comporta un'attenta anamnesi dietetica relativa a:

1. numero delle poppate/die;
2. quantitativo per poppata di latte formula;
3. modalità di preparazione del latte formula;
4. eventuale integrazione di latte formula ('aggiunta') all'allattamento al seno materno.

Diagnosi 'in positivo'

I **disordini funzionali gastrointestinali** (DFGI) rappresentano un insieme di sintomi ricorrenti o cronici, variabili per età, non associati a patologia organica di base. Una recente interpretazione² attribuisce il multiforme corredo sintomatologico dei DFGI ad alterata interazione dell'*asse intestino-cervello*, responsabile di una combinazione variabile di:

5. disturbi della motilità intestinale;
6. ipersensibilità viscerale;
7. alterazioni della funzione immuno-mucosale, composizione quali-quantitativa del microbiota intestinale, elaborazione del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Il sistema nervoso autonomo comprende i sistemi enterico (metasimpatico), ortosimpatico e parasimpatico. L'asse intestino-cervello, complesso network di comunicazione bidirezionale, utilizza tali

percorsi neurali, ormonali e immunitari (citochine) che permettono al cervello di regolare numerose funzioni intestinali (sensibilità viscerale, motilità, assorbimento, secrezione, risposte immunitarie e ormonali) e al tratto gastro-intestinale di influenzare quelle cerebrali³.

Il microbiota intestinale riveste un ruolo cruciale nel modulare la comunicazione nell'ambito dell'asse, tanto da indurre alcuni Autori ad integrare il termine (*brain-gut-enteric microbiota axis*)⁴.

I "Criteri di Roma", linee guida prodotte da un *expert panel* internazionale e recentemente revisionate (Roma IV), consentono di limitare o non effettuare inutili quanto costosi test per supportare una diagnosi basata sui sintomi ("in positivo"), quando la sintomatologia non possa essere attribuita ad altra condizione clinica. Tale sistema classificativo basato sui sintomi distingue i DFGI dell'età evolutiva in sottogruppi per fascia di età: lattanti/*toddler*⁵ e bambini/adolescenti⁶.

Un'accurata anamnesi e un attento esame obiettivo che soddisfino i criteri 'Roma IV' sono sufficienti per porre diagnosi 'in positivo' di rigurgito e reflusso gastro-esofageo. (Tabella 1)

In assenza di sintomi o segni di patologia

Tuttavia, la traduzione dei Criteri nella pratica clinica non può prescindere dal considerare l'eventuale associazione di due o più DFGI, evitando al tempo stesso di categorizzare "rigidamente" specifiche entità cliniche, quando non presenti tutti i requisiti clinici previsti.

Un documento pubblicato dal *Working Group on FGIDs* della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) riporta che, tranne la stipsi, i DFGI non richiedono alcun tipo di intervento farmacologico⁷.

Quando il reflusso gastro-esofageo non è un DFGI

Le linee guida NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) definiscono **malattia da reflusso gastro-esofageo** (MRGE) una condizione clinica in cui il reflusso causa sintomi severi (dolore, discomfort), tali da richiedere trattamento medico, o complicazioni (esofagite, aspirazione polmonare, ecc.)⁸. Nel soggetto adulto il termine viene spesso riferito all'esofagite da reflusso.

La MRGE può associarsi a segni e sintomi generali, dell'apparato gastro-intestinale e respiratorio. (Tabelle 3 e 4).

Criteri Roma IV per la diagnosi di RIGURGITO DEL LATTANTE

In un lattante sano di età compresa tra 3 settimane e 12 mesi devono essere soddisfatte le seguenti condizioni

1. Rigurgito due o più volte al giorno per tre o più settimane
2. Assenza di conati, ematemesi, aspirazione, apnea, ritardo di crescita, difficoltà ad alimentarsi o a ingerire, posture anomale

Tabella 1.

(*red flags*) (Tabella 2), la maggior parte dei lattanti con RGE non necessita di valutazioni specialistiche, esami laboratoristici o terapia, ma unicamente di consigli e rassicurazioni ai *caregivers*.

Nell'ambito delle manifestazioni gastro-intestinali, sarà opportuno valutare la diagnosi differenziale con altre patologie del tratto gastro-intestinale⁹. (Tabella 5)

Segni di allarme	
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Generali</div> <ul style="list-style-type: none"> • deficit di crescita/perdita di peso • febbre • letargia • eccessivi irritabilità/dolore • disuria 	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Gastro-intestinali</div> <ul style="list-style-type: none"> • vomito forzato persistente • vomito notturno • vomito biliare • esordio rigurgito/vomito dopo il 6° mese di vita • persistenza/incremento del rigurgito/vomito dopo il 12° mese • ematemesi • ematochezia • diarrea cronica • distensione addominale
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Neurologici</div> <ul style="list-style-type: none"> • fontanella pulsante • incremento rapido circonferenza cranica • micro/macrocefalia • convulsioni 	

Tabella 2.

Sintomi e segni che possono associarsi a MRGE in lattanti e soggetti 1-18 anni	
SINTOMI	SEGNI
Generali	
<ul style="list-style-type: none"> • discomfort/irritabilità^o • deficit di crescita • rifiuto del cibo • postura distonica del collo (sindrome di Sandifer) 	<ul style="list-style-type: none"> • erosione dentale • anemia
Gastro-intestinali	
<ul style="list-style-type: none"> • rigurgito ricorrente con/senza vomito* • bruciore di stomaco/dolore toracico* • dolore epigastrico* • ematemesi • disfagia/faringodinia 	<ul style="list-style-type: none"> • esofagite • stenosi esofagea • esofago di Barrett

Tabella 3.

Le recenti (2018) Linee Guida congiunte ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) - NASPGHAN (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*)¹⁰ propongono una preziosa flow chart i cui step si articolano tra accorgimenti dietetici, dieta di eliminazione materna, formule anti-rigurgito ed ipoallergeniche, ricorso a farmaci. (Tabella 6)

Formule anti-rigurgito (AR)

Le **formule ispessite anti-rigurgito** (AR) trovano un razionale nel trattamento dietetico del reflusso gastro-esofageo e della MRGE.

Le raccomandazioni a favore delle formule AR sono riconducibili alla loro composizione: completa sotto l'aspetto nutrizionale, normata da Direttive e regolamenti Comunitari e legittimata da Società scientifiche internazionali⁹⁻¹¹.

Le formule AR si distinguono principalmente per la tipologia di ispessente (fibre o amidi) (Tabella 7), ma si diversificano anche per:

8. profilo proteico (prevalenza di caseina o siero-proteine, grado di idrolisi);
9. quantità di lattosio;
10. eventuali supplementi (oligosaccaridi non digeribili, β -palmitato).

La maggior parte dei latti AR presenta un rapporto caseina/sieroproteine a favore della prima per sfruttare la sua capacità di flocculare e incrementare l'ispessimento. La scelta di una formula AR (ispessita con amidi o fibre) dovrebbe orientarsi sulla base della sintomatologia riferita (Tabelle 8 e 9). Se il contenuto di amido è inferiore o uguale a 2 g/100 ml la formula AR rientra tra le quelle standard (formula *comfort*).

La viscosità del latte umano è di circa 20-25 centipoise (cP). Si considera 'addensata' una formula con $cP \geq 50$. La viscosità è sensibilmente associata al tipo di addensante utilizzato. La farina di carruba (70-90 cP) presenta un'elevata capacità di assorbire acqua e incrementare il volume ma lo svantaggio di andare incontro ad un progressivo aumento della viscosità che inizia già al momento della preparazione, imponendo l'immediata somministrazione. La viscosità ideale di una formula AR dovrebbe essere bassa al momento della preparazione (tale da poterla somministrare con le normali tettarelle) e aumentare progressivamente dopo l'ingestione, fino a raggiungere valori elevati a pH acido gastrico. L'amido di mais raggiunge una viscosità significativamente più bassa rispetto alla farina di carruba e all'amido di riso pregelatinizzato.

Le formule AR, ed in particolare quelle ispessite con amidi, non richiedono solitamente l'allargamento dei fori del biberon. La loro viscosità è 10 volte maggiore rispetto alle formule standard e sensibilmente inferiore a quella di una formula standard ispessita artigianalmente con l'aggiunta di amido (circa 170 cP per 4 g di amido di riso in 30 ml di latte). A tal proposito, le linee guida ESPGHAN/NASPGHAN⁹, riprese dall'AAP¹¹ (*American Academy of Pediatrics*), sottolineano che l'aggiunta nelle formule standard di ispessenti a base di riso o mais comporta un sensibile incremento della densità calorica (assente nelle formule AR), improponi-

Sintomi e segni che possono associarsi a MRGE in lattanti e soggetti 1-18 anni	
SINTOMI	SEGNI
Respiratori	
<ul style="list-style-type: none"> wheezing stridore tosse raucedine 	<ul style="list-style-type: none"> apnea spells BRUEs (<i>Brief Resolved Unexplained Events</i>) asma polmoniti ricorrenti associate ad aspirazione otite media ricorrente

° se irritabilità e dolore eccessivi rappresentano l'unica manifestazione è improbabile che siano riconducibili a GERD
* tipici sintomi di GERD in bambini più grandi

Tabella 4.

Diagnosi Differenziale delle manifestazioni gastro-intestinali (GI) nella MRGE	
Altre patologie GI	Ostruzione GI
<ul style="list-style-type: none"> allergia alimentare intolleranze alimentari esofagite eosinofila gastroenterite acalasia paresi gastrica ulcera peptica MICI pancreatite appendicite 	<ul style="list-style-type: none"> stenosi ipertrofica del piloro malrotazione con volvolo invaginazione malattia di Hirschsprung corpo estraneo ostruzione antro-duodenale plica antro-pilorica ernia incarcerata sindrome dell'art. mesenterica sup.

Tabella 5.

bile in una fase della vita particolarmente cruciale per il *programming* metabolico. Inoltre, è da registrare l'*alert* dell'agenzia statunitense FDA (*Food and Drug Administration*) relativo alla possibile associazione tra aggiunta di ispessente ed enterocolite necrotizzante in lattanti pretermine. Le Linee Guida congiunte ESPGHAN-NASPGHAN 2018 raccomandano l'utilizzo di formule ispessite in caso di persistenza dei rigurgiti, non prima di aver rassicurato i genitori e aver razionalizzato, in base ai fabbisogni calorici, volume e numero

delle poppate per evitare l'*overfeeding*¹⁰. (Tabella 6).

È opportuno ricordare che le formule AR non modificano l'indice di reflusso totale ma riducono il numero di episodi di rigurgito e il discomfort, aspetti indubbiamente vantaggiosi sia per il lattante (riduzione delle perdite di nutrienti) che per i genitori.

Formule 'speciali'

Nelle sue argute osservazioni, Ippocrate (460-370 a.C.) riportava disturbi gastro-intestinali (vomito, diarrea), deficit

di crescita e manifestazioni cutanee (orticaria) in alcuni lattanti che assumevano latte vaccino, precisando che tali sintomi erano risolvibili con l'eliminazione dell'alimento dalla dieta¹².

In caso di sintomi/segni di patologia (eccessiva irrequietezza, deficit di crescita, ecc.) o di mancato miglioramento dopo l'adozione di strategie posturali, dietetiche e di formule AR, le Linee Guida ESPGHAN-NASPGHAN 2018 raccomandano un trial (2-4 settimane) di allattamento con formule estesamente idrolizzate o miscela di aminoacidi¹⁰ (Tabella 5). Se il lattante è alimentato al seno la mamma deve adottare una dieta di esclusione di latte e derivati per 2-4 settimane.

Una formula destinata all'alimentazione del lattante può essere considerata *speciale* (*alimenti a fini medici speciali*, AFMS) solo se la sua composizione differisce dai parametri compositivi standard previsti dalla Direttiva 2006/141/CE, per effettive e giustificate esigenze di adattamento nutrizionale. Rispetto ai latti con formulazione standard di nutrienti, gli AFMS sono "prodotti completi dal punto di vista nutrizionale ma con una formulazione in nutrienti adattata a una specifica malattia, un disturbo o uno stato patologico".

I cosiddetti '*latti speciali*', formule dietetiche prevalentemente in polvere, sono prodotte dall'industria alimentare seguendo complessi procedimenti tecnologici che devono attenersi a rigidi standard compositivi definiti da Organizzazioni (FAO/OMS, Codex Alimentarius) e Società scientifiche internazionali (ESPGHAN-NASPGHAN) a cui fanno riferimento le relative direttive europee.

Le formule speciali trovano indicazione terapeutica in differenti condizioni:

- reazioni avverse ad alimenti di natura immunitaria (allergie);
- reazioni avverse ad alimenti immunitarie (intolleranze);
- disordini gastro-intestinali funzionali e non;
- specifiche malattie metaboliche;
- lattanti pretermine e/o di basso peso alla dimissione.

Per il trattamento dell'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) sono attual-

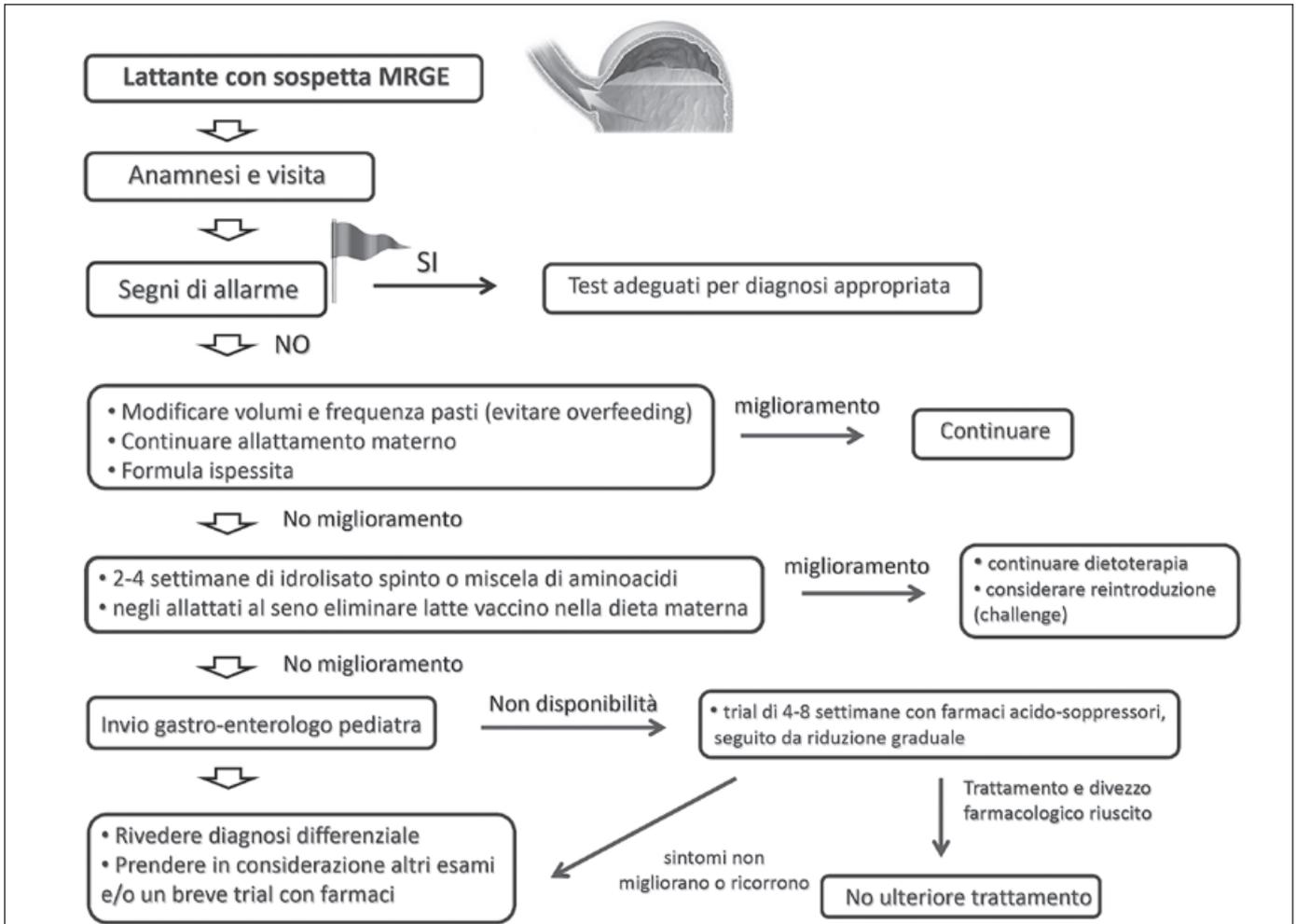


Tabella 6.

Si fa presto a dire... AR



FORMULE ANTI-RIGURGITO

I latti AR disponibili in commercio sono distinti in due gruppi

- Formule ispessite con fibre (farina di semi di carruba)
- Formule ispessite con amidi (mais, riso, patata, tapioca)



Tabella 7.

Si fa presto a dire... AR



Frequente rigurgito post-prandiale

È sufficiente trattare tale 'problematica' (disagio più per i genitori che per il lattante) con una formula ispessita con **amido pregelatinizzato** in quanto:

- 1) a differenza della farina di carruba, la farina di amido non si addensa nel biberon, rendendo più facile la suzione;
- 2) si addensa solo a livello gastrico (la viscosità raggiunta è 10 volte superiore a quella del latte nel biberon);
- 3) è più digeribile (l'amido comporta la dispersione intra-gastrica della caseina ottimizzando lo svuotamento gastrico, potenzialmente rallentato dalla flocculazione della caseina);
- 4) non influisce negativamente sull'assorbimento dei nutrienti a livello intestinale, fenomeno imputato alla farina di carruba.

Tabella 8.

Si fa presto a dire... AR



**Rigurgito intenso con discomfort per il lattante
Malattia da reflusso gastroesofageo**

È opportuno utilizzare una formula AR ispessita con **farina di semi di carruba** (o doppio complesso addensante) che garantisce un maggiore effetto.

L'eventuale presenza di siero-proteine parzialmente idrolisate:

- 1) impedisce l'eccessivo ispessimento del latte nel biberon (conferito dalla farina di carrube), rendendo la suzione più agevole;
- 2) accelera lo svuotamento gastrico.

Tabella 9.

mente disponibili sul mercato:

- formule a base di idrolisati estensivi di proteine vaccine (caseina, sieroproteine o entrambi);
- formule vegetali a base di proteine idrolisate del riso;
- formule vegetali a base di proteine isolate della soia;
- miscele di aminoacidi.

Un latte formula ipoallergenico destinato a lattanti affetti da APLV dovrebbe garantire i seguenti parametri:

- minima allergenicità *in vivo*;

- assenza di cross-reattività;
- buona palatabilità;
- contenuto bilanciato di aminoacidi;
- profilo lipidico nutrizionalmente valido;
- presenza di lattosio¹³;
- costi contenuti.

Anche se non 'scientificamente' rilevante, il sapore di un latte speciale riveste un aspetto da considerare attentamente quando la mamma deve fare i conti con i gusti del piccolo... consumatore.

Oltre a soddisfare pienamente i fabbisogni nutrizionali del lattante, le formule a base di proteine idrolisate del riso pre-

sentano il vantaggio di una buona palatabilità, decisamente superiore a quella degli idrolisati estensivi di proteine vaccine¹⁴. L'idrolisi del riso si rende necessaria considerando la modesta solubilità e le proprietà idrofobiche delle sue proteine. Risulta importante precisare che tali formule speciali non devono essere confuse con le 'bevande' a base di riso, categoricamente da evitare per il lattante, considerando l'elevato rischio di severa malnutrizione proteico-energetica¹⁵.

Quando la malattia da reflusso gastro-esofageo è l'apice di un iceberg allergico

Non sono stati realizzati studi (RCT, *randomized control trial*) sulla valenza di formule speciali per il trattamento della MRGE. Tuttavia, alcuni lattanti affetti da allergia alle proteine di latte vaccino presentano episodi di rigurgito e vomito indistinguibili da quelli che connotano RGE e MRGE¹⁶. La prevalenza risulta difficile da determinare considerando la negatività dei test allergologici *in vivo* e *in vitro* nelle manifestazioni allergiche non-IgE-mediate (cellulo-mediate). I dati di efficacia di eventuali trial condotti sulla valenza di una dieta di eliminazione sarebbero limitati da:

- progressivo miglioramento del RGE: i rigurgiti si riducono fisiologicamente entro il primo semestre di vita e si risolvono nel 90% dei lattanti verso il 12°-14° mese di vita^{8-9,11};
- verosimile effetto favorevole delle formule idrolisate sullo svuotamento gastrico, indipendentemente dal meccanismo immunologico;
- frequente mancata esecuzione del *challenge* di conferma diagnostica (test di provocazione orale) per opposizione dei genitori;
- frequente sintomatologia riferita anche al placebo nel corso del *challenge*.

In uno dei pochi trial eseguiti in doppio cieco contro placebo su tale problematica i sintomi erano attribuiti al placebo nel 46% dei lattanti testati¹⁷.

Le manifestazioni cliniche gastro-intestinali dell'allergia alimentare ed in particolare quelle relative all'APLV sono mul-

<div data-bbox="264 266 651 436" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Disordini GI Non IgE mediati (cellulo-mediati)</p> </div>		<div data-bbox="976 266 1374 436" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Disordini GI Prevalentemente Non IgE mediati</p> </div>
<p>Infiammazione</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Enteropatia indotta da Proteine Alimentari ✓ Enterocolite indotta da Proteine Alimentari ✓ Proctocolite indotta da Proteine Alimentari 		<p>Ipereosinofilia</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Esofagite eosinofila ✓ Gastrite eosinofila ✓ Gastroenterite eosinofila
<p>Dismotilità</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Malattia da reflusso gastro-esofageo ✓ Coliche addominali severe ✓ Stipsi 		

Tabella 10.

tiformi e di non semplice connotazione diagnostica (Tabella 10).

Alcuni Autori non includono le patologie da dismotilità (malattia da reflusso gastro-esofageo, coliche severe del lattante e stipsi) nell'ambito delle manifestazioni allergiche non IgE-mediate.

Tuttavia, è stato ampiamente dimostrato¹⁸ che la dismotilità gastro-intestinale isolata (troppo rapida, troppo lenta, alterata o retrograda) è riconducibile ad allergia alimentare gastro-intestinale non IgE-mediata, in un subset di pazienti che manifestano:

- reflusso gastro-esofageo patologico^{11,19};
- vomito²⁰;

- coliche severe²¹⁻²³;
- ritardato svuotamento gastrico²⁴;
- stipsi²⁵;
- diarrea;
- sindrome del colon irritabile²⁶.

Le linee guida NICE (2015)⁸ ed ESPGHAN-NASPGHAN (2009⁹, 2018¹⁰) relative al RGE e quelle ESPGHAN (2012²⁷), EAACI (2014²⁸) e BSACI (*The British Society for Allergy & Clinical Immunology*) del 2014²⁹ sull'APLV considerano il rigurgito persistente e severo uno dei sintomi di presentazione indistinguibili dell'APLV nel lattante, la cui prevalenza risulta difficile da quantizzare per la negatività dei test

allergologici (trattandosi quasi sempre di forme non-IgE-mediate). Oltre il rigurgito, la *position paper* dell'EAACI focalizza principalmente sul vomito.

La diagnosi di allergia deve essere sempre confermata o esclusa da una dieta di eliminazione (iniziale per 2-4 settimane) e, nei casi con sensibile miglioramento clinico, dal successivo challenge/test di provocazione (TPO).

Da quanto esposto, emerge che l'approccio allergologico rappresenta un'intrigante tessera per poter assemblare il puzzle diagnostico del reflusso gastro-esofageo ed in particolare della malattia da reflusso gastro-esofageo.

Bibliografia

1. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32: S1–S31.
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-61.
3. Furness JB, Rivera LR, Cho HJ, et al. The gut as a sensory organ. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: 729-40.
4. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306–314.
5. Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016;150:1443-55.
6. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child adolescent. *Gastroenterology* 2016;150:1456-68.
7. Salvatore S, Barberi S, Miniello VL, et al. Pharmacological interventions on early functional gastrointestinal disorders. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 68.
8. Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS. Guideline Development Group. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ* 2015; 350: g7703.
9. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49: 498-547.
10. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66: 516-55.
11. Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013; 131: e1684-95.
12. Wuthrich B. History of food allergy. *Chem Immunol Allergy* 2014; 100: 109-19.
13. Francavilla R, Calasso M, Miniello VL, et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 420-7.
14. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B; Paradise Study Group. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1209-16.
15. Vitoria I. The nutritional limitations of plant-based beverages in infancy and childhood. *Nutr Hosp* 2017; 34: 1205–1214.
16. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972-84.
17. Merras-Salmio L, Pelkonen AS, Kolho KL, et al. Cow's milk-associated gastrointestinal symptoms evaluated using the double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57: 281-6.
18. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1114-24.
19. Vandenplas Y. Management of paediatric GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 147-57.
20. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio AG. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 59-64.
21. Iacovou M, Ralston RA, Muir J, Walker KZ, Truby H. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Matern Child Health J* 2012; 16: 1319-31.
22. Dobson D, Lucassen PL, Miller JJ, Vlieghe AM, Prescott P, Lewith G. Manipulative therapies for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12: CD004796.
23. Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health* 2012; 48: 128-37.
24. Borrelli O, Mancini V, Thapar N, et al. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2012; 161 :476-81.
25. Borrelli O, Barbara G, Di Nardo G, et al. Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 454-63.
26. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, et al. Confocal endomicroscopy reveals food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1012-20.
27. Koletzko S, Niggemann B, Arato A. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221-9.
28. Muraro A, Agache I, Clark A, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008–1025.
29. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 642-72.

Le Novità nella Distrofia Muscolare di Duchenne

Vita G,¹ Vita GL.²

¹ UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Messina, AOU Policlinico "G. Martino", Messina; ² Centro Clinico Nemo Sud per le malattie neuromuscolari, AOU Policlinico "G. Martino", Messina

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una malattia rara, cioè rientra tra quelle malattie con una prevalenza che non supera lo 0,05 per cento della popolazione (5 casi su 10.000 persone). È legata ad una mutazione del gene per la distrofina localizzato sul cromosoma X, quindi colpisce solo i maschi e le donne sono portatrici, generalmente sane ma talora paucisintomatiche. La malattia ha un'incidenza stimata in 1/3.300 nati maschi ed una prevalenza media di 3/100.000 abitanti (range 0,7-4,7) (Deenen et al. 2015).

La DMD e la distrofia muscolare di Becker (BMD) rientrano nella categoria delle distrofinopatie, ovvero malattie alleliche muscolari causate ambedue da un difetto della distrofina. Questa proteina si trova ancorata sulla faccia interna della membrana delle fibre muscolari, tramite un complesso di molte altre proteine, e funge da collegamento strutturale tra la membrana e i filamenti contrattili delle fibre. La distrofina ha un ruolo determinante per la stabilità meccanica della membrana durante la contrazione muscolare. L'assenza (nella DMD) o il malfunzionamento (nella BMD) della distrofina va ad intaccare l'integrità della membrana: si creano soluzioni di continuità che rendono la struttura instabile e permeabile a sostanze che normalmente non possono entrare nella cellula muscolare, soprattutto gli ioni Calcio. Questa situazione porta velocemente alla morte delle cellule muscolari, con la compartecipazione del sistema infiammatorio ed immunitario. Gli spazi vuoti che si vengono a creare sono poi riempiti da tessuto connettivo ed adiposo, con progressiva perdita della funzione dei muscoli.

Ciò che differenzia la distrofia muscolare di Duchenne da quella di Becker è la quantità di distrofina funzionale prodotta nelle cellule muscolari: un'assenza completa della proteina determina la forma di Duchenne, mentre un'alterazio-

ne quantitativa o qualitativa di minore entità conduce alla distrofia di Becker. La BMD è una forma più lieve caratterizzata da un esordio tardivo e da un decorso meno definito.

Nei primi anni di vita, l'iter diagnostico della DMD è spesso avviato in seguito a un riscontro, da parte dei genitori o del pediatra, di alcuni sintomi che si presentano come campanello di allarme, quali facili cadute, difficoltà a rialzarsi, voglia di stare spesso in braccio, fatica a fare le scale. Altre volte invece l'avvio dell'iter diagnostico è dovuto al casuale riscontro di un incremento nel sangue della creatinfosfochinasi (CPK) e delle transaminasi. La diagnosi certa di DMD può essere fatta solo sulla base della diagnosi molecolare con l'identificazione della mutazione out-of-frame o con la biopsia muscolare. Nel 60% circa dei casi la DMD è causata da ampie delezioni del gene della distrofina, nel 10% da duplicazioni (ripetizioni di parti del gene), nel 20% da piccole mutazioni puntiformi basate sulla sostituzione di alcune lettere del codice genetico con altre, e nel 13% da mutazioni nonsense. La biopsia muscolare mostra fibre in degenerazione-rigenerazione, aspetti infiammatori, aumento del connettivo e soprattutto assenza della distrofina con Western blot e/o immunostochimica.

I primi sintomi della DMD si manifestano intorno ai 2-3 anni: il bambino ha difficoltà nel correre, salire le scale, saltare, e mostra il cosiddetto "segno di Gowers o dell'arrampicamento", un modo particolare di utilizzare le mani poggiate sulle cosce per alzarsi da terra o dalla posizione seduta. Con il progredire dell'età, le difficoltà motorie diventano evidenti e al momento dell'ingresso nella scuola elementare il quadro clinico è chiaro: l'andatura è anserina e con frequenti cadute, la camminata avviene spesso in punta di piedi a causa della retrazione dei tendini di Achille. La capacità di camminare viene mantenuta solitamen-

te fino ai 9-12 anni, dopo di che si ha il passaggio alla sedia a rotelle. Da questo momento il bambino comincia a fare un uso intensivo dei muscoli degli arti superiori con una conseguente accelerazione della degenerazione di queste fasce muscolari, compaiono scoliosi e disturbi respiratori. La DMD colpisce tutti i muscoli scheletrici, i muscoli respiratori (diaframma e muscoli intercostali) e il cuore che con il tempo si indeboliscono. Fin da piccoli, i pazienti Duchenne devono effettuare periodici monitoraggi ma con l'avanzare dell'adolescenza la funzionalità respiratoria e quella cardiaca vengono compromesse e diventa necessario ricorrere ad apparecchi di ventilazione assistita e a farmaci per il trattamento degli scompensi cardiaci.

Fino a qualche anno fa era molto frequente che la morte sopraggiungesse entro i venti anni di età. La messa a punto di un approccio multidisciplinare, che comprende i farmaci, la fisioterapia, la chirurgia ortopedica, la prevenzione cardiologia e l'assistenza respiratoria, la fornitura di ausili e ortesi, il supporto psicologico, ha permesso di limitare gli effetti della malattia e di migliorare le condizioni di vita (Quinlivan et al. 2014). In un decennio le aspettative di vita sono raddoppiate. In Italia, per iniziativa della Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolari (UILDM), della Fondazione Telethon e di altre associazioni di pazienti neuromuscolari, sono nati recentemente i Centri Nemo, pensati per rispondere in modo specifico alle necessità di chi è affetto da malattie neuromuscolari come la SLA (Sclerosi Laterale Amiotrofica), la SMA (Atrofia Muscolare Spinale) e le distrofie muscolari (<http://centrocliniconemo.it>). Lo scopo principale è migliorare la qualità di vita delle persone prese in carico, fornendo loro e alle famiglie un supporto clinico, assistenziale e psicologico che risponda ai bisogni globali. Realtà viva e vitale sul territorio, negli

anni il Centro Clinico NEMO ha dimostrato di essere un progetto replicabile. Sono infatti attivi quattro Centri (Milano, Arezano-GE, Roma e Messina) ma altri Centri stanno per nascere. Un modello di sanità unico, perché, oltre a prevedere un approccio multidisciplinare, si basa su una concezione della cura che ha come centro dell'interesse la persona e le sue esigenze complessive.

In concomitanza con una migliore sopravvivenza del paziente DMD, nel corso degli anni recenti si è verificato uno spostamento verso strategie diagnostiche e terapeutiche più anticipate, con una rinnovata attenzione alla qualità della vita del paziente. Nel 2014, un comitato di esperti appartenenti a differenti discipline ha iniziato ad aggiornare le linee guida. Le nuove raccomandazioni mirano a soddisfare le esigenze dei pazienti con sopravvivenza prolungata, a fornire indicazioni sui progressi delle valutazioni e degli interventi e a prendere in considerazione le implicazioni delle nuove terapie genetiche e molecolari per la DMD. Il comitato di esperti ha aggiornato tematiche che erano state già affrontate nelle considerazioni di cura originali del 2010, quali la gestione della compromissione respiratoria e cardiaca, la riabilitazione, la nutrizione e la gestione della disfagia, l'osteoporosi, la gestione ortopedica e chirurgica, il supporto psicologico. Tre nuovi argomenti sono stati identificati, quali le cure primarie e la gestione delle emergenze, la gestione endocrinologica e la transizione dall'età pediatrica all'età adulta. Sono stati anche discussi valutazioni e interventi che sono progettati per migliorare la salute mentale e l'autonomia personale, la qualità della vita nei domini critici della vita, inclusi l'assistenza sanitaria, l'istruzione, l'attività lavorativa, le relazioni interpersonali e la sfera delle relazioni intime (Birnkranz et al. 2018a; Birnkranz et al. 2018b; Birnkranz et al. 2018c).

Terapia farmacologica

Da molti anni si utilizza il trattamento con corticosteroidi che agiscono prevalentemente intervenendo sui processi antiinfiammatori e riducendo le reazioni

immunitarie coinvolte nella progressione della malattia. L'esperienza suggerisce che si riesce a vedere un buon miglioramento della performance fisica del paziente se il trattamento farmacologico viene iniziato al momento, o prima, che il bambino raggiunga il plateau delle sue capacità fisiche, una condizione che si raggiunge tipicamente verso i 4-6 anni. Nonostante l'aiuto fornito dai corticosteroidi, questi non rappresentano una terapia in grado di risolvere la malattia piuttosto un trattamento palliativo che rallenta, in maniera provvisoria, la degenerazione muscolare, ritardando di circa 2 anni la perdita della deambulazione. Inoltre, i pazienti che prendono corticosteroidi devono fare i conti con tutta una serie di gravi effetti collaterali quali cambiamenti comportamentali, riduzione della crescita, aumento eccessivo di peso, osteoporosi, intolleranza al glucosio, cataratta, etc. E' tuttora in corso uno studio clinico in 38 centri appartenenti a 5 nazioni, con l'obiettivo di confrontare i tre regimi terapeutici più frequentemente utilizzati. Sono stati reclutati 300 ragazzi con età compresa tra 4 e 7 anni e assegnati in modo random a tre bracci: prednisone giornaliero, deflazacort giornaliero oppure prednisone in modo intermittente (10 gg. si e 10 gg. no). I ragazzi saranno seguiti per tre anni (Guglieri et al. 2017).

Nel 2016 la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha ufficialmente autorizzato l'impiego di Exondys 51 (eteplirsen), il primo farmaco approvato per il trattamento della DMD che utilizza la tecnica dell'exon skipping. Quando una mutazione cambia lo schema di lettura del gene della distrofina non vi è più la produzione della proteina funzionale e ciò causa l'insorgenza della DMD. Il corretto schema di lettura può essere ristabilito eliminando direttamente uno o più esoni (parti del gene) corrispondenti alla regione in cui è presente la mutazione. Alla fine di questa "operazione molecolare", la distrofina prodotta sarà più corta del normale ma, se il pezzo eliminato non corrisponde a una regione cruciale, la proteina potrà ancora svolgere la sua funzione muscolare. Il primo studio clinico sull'exon skipping è stato avviato nel 2006 e oggi

sono diversi i gruppi di ricerca e le aziende farmaceutiche e biotech che si stanno impegnando su questo fronte. La terapia basata sull'exon skipping non può essere considerata una cura vera e propria, piuttosto un modo per convertire la distrofia di Duchenne in quella di Becker, ovvero un modo per ridurre la gravità della distrofia. Exondys 51, sviluppato da Sarepta Therapeutics, è indicato per i pazienti con una particolare mutazione genetica che li rende sensibili ad una terapia di 'salto dell'esone 51' (exon 51 skipping), mutazione che colpisce il 13% circa dell'intera popolazione con DMD. Il farmaco non è ancora entrato in commercio in Italia. Nel 2017 è entrato in commercio Ataluren (Translarna™, PTC Therapeutics), il primo farmaco per il trattamento della DMD, specifico per pazienti con mutazione nonsense (13% circa dei pazienti), ancora deambulanti di età uguale o superiore ai 5 anni (McDonald et al. 2017). Il trattamento si basa su un approccio terapeutico che mira ad agire direttamente sul danno genetico. Si tratta di una piccola molecola che interviene sui meccanismi molecolari coinvolti nella lettura dei geni e nella loro traduzione in proteine. Ataluren agisce esclusivamente sulle mutazioni nonsense, una mutazione che causa l'interruzione anticipata della lettura del gene e quindi la non funzionalità della distrofina. Nel 2014 Ataluren aveva già ottenuto l'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio dall'EMA (Agenzia Europea del Farmaco).

Sempre la Sarepta Therapeutics ha iniziato nel 2017 un altro studio di fase III tuttora in corso per valutare l'efficacia e la sicurezza di altri due farmaci, che utilizzano ambedue la tecnica dell'exon skipping, uno per l'esone 45 e l'altro per l'esone 53.

Tanti altri approcci terapeutici sono in differenti fasi di sviluppo. Si va dalla messa a punto di terapie geniche mirate, all'utilizzo di cellule staminali, fino allo sviluppo di moderni farmaci biotech passando da nuovi steroidi, farmaci che stimolano la rigenerazione muscolare o che inibiscono la fibrosi. La Figura 1 mostra alcuni dei nuovi farmaci in studio. Tra questi una scommessa tutta italiana

è rappresentata da Givinostat, un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC), che permette al tessuto muscolare di rispondere al danno provocato dalla Duchenne con un meccanismo rigenerativo in grado di ridurre il processo d'infiammazione e di fibrosi tipico della patologia.

Givinostat è una molecola sviluppata dall'azienda farmaceutica italiana Italfarmaco e l'idea di puntare su un inibitore delle istone deacetilasi nasce da anni di ricerca di base condotta dal team di Pier Lorenzo Puri. Un esempio di ricerca traslazionale italiana di eccellenza. Givi-

nostat ha superato positivamente una sperimentazione clinica di fase 2 (Bettica et al. 2016) e sulla base di questi risultati Italfarmaco ha appena iniziato un nuovo studio clinico da condurre a sostegno di una domanda di autorizzazione del farmaco.

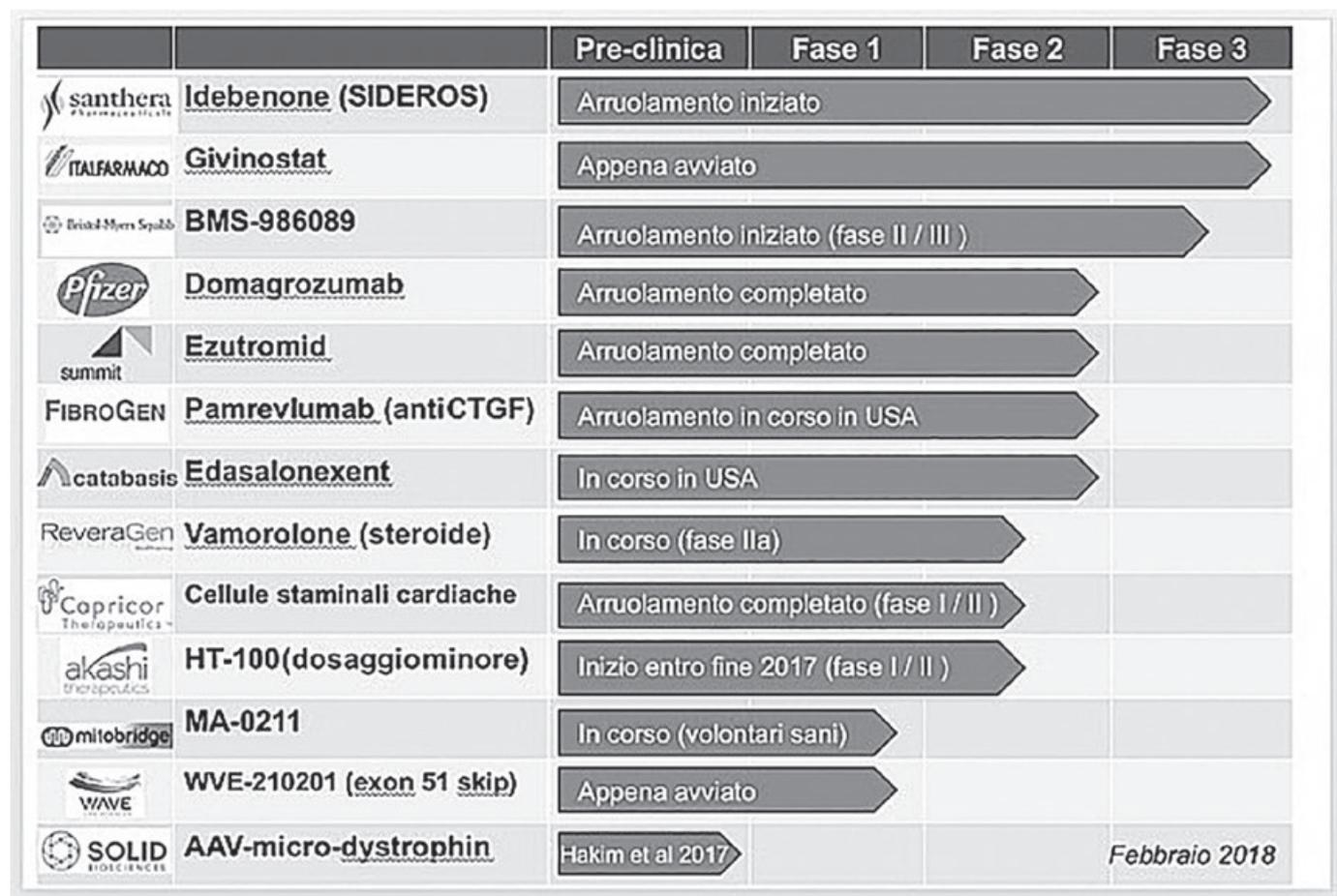


Figura 1.

Bibliografia

1. Bettica P, Petrini S, D'Oria V, D'Amico A, Catteruccia M, Pane M, Sivo S, Magri F, Brajkovic S, Messina S, Vita GL, Gatti B, Moggio M, Puri PL, Rocchetti M, De Nicolao G, Vita G, Comi GP, Bertini E, Mercuri E. Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 2016;26:643-649.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018a;17:251-267.
3. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, Case LE, Cripe L, Hadjiyannakis S, Olson AK, Sheehan DW, Bolen J, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018b;17:347-361.
4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, Cripe L, Herron AR, Kennedy A, Kinnett K, Naprawa J, Noritz G, Poysky J, Street N, Trout CJ, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2018c;17:445-455.
5. Deenen JC, Horlings CG, Verschuuren JJ, Verbeek AL, van Engelen BG. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2:73-85.
6. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, Herr BE, McColl E, Wilkinson J, Kirschner J, King WM, Eagle M, Brown MW, Willis T, Hirtz D, Shieh PB, Straub V, Childs AM, Ciafaloni E, Butterfield RJ, Horrocks I, Spinty S, Flanigan KM, Kuntz NL, Baranello G, Roper H, Morrison L, Mah JK, Manzur AY, McDonald CM, Schara U, von der Hagen M, Barohn RJ, Campbell C, Darras BT, Finkel RS, Vita G, Hughes I, Mongini T, Pegoraro E, Wicklund M, Wilichowski E, Bryan Burnette W, Howard JF, McMillan HJ, Thangarajh M, Griggs RC. Developing standardized corticosteroid treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Contemp Clin Trials.* 2017;58:34-39.
7. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, Heydemann P, Kaminska A, Kirschner J, Muntoni F, Osorio AN, Schara U, Sejersen T, Shieh PB, Sweeney HL, Topaloglu H, Tulinius M, Vilchez JJ, Voit T, Wong B, Elfring G, Kroger H, Luo X, McIntosh J, Ong T, Riebling P, Souza M, Spiegel RJ, Peltz SW, Mercuri E; Clinical Evaluator Training Group; ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:1489-1498.
8. Quinlivan R, Matthews E, Hanna MG. Innovative care model for patients with complex muscle diseases. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:607-13.

OM-85 e prevenzione delle Infezioni Respiratorie Ricorrenti

Fiore M

MD, PhD, Pediatra di Famiglia - Genova

Nonostante l'aumento delle conoscenze e l'affinamento degli strumenti diagnostici ottenuti negli ultimi anni, le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) rappresentano ancora oggi una sfida per il Pediatra. Infatti, le IRR vengono tuttora annoverate tra le principali cause di morbilità in età pediatrica a tutte le latitudini, costituiscono uno dei più frequenti motivi di prescrizione di "farmaci da banco" ma anche di antibiotici" e, nelle forme più gravi, sono spesso causa di ricovero. Tutto ciò ha importanti riflessi sui costi sanitari sia diretti e sia indiretti.

Gran parte della letteratura scientifica riguardante le IRR è stata prodotta tra gli anni '70 e '80, epoca in cui è stata raccolta una mole d'informazioni sui fattori di rischio e sull'approccio diagnostico da tenere di fronte ad un bambino che si ammali di infezioni acute del tratto respiratorio con frequenza superiore alle attese. L'avvento dell'*Evidence Based Medicine* (medicina basata sulle evidenze o, meglio, sulle prove) a partire dalla metà degli anni '90, ha sottoposto a una revisione critica molti dei convincimenti riguardanti la possibilità che l'utilizzo dei cosiddetti *biological response modifiers*, meglio noti come "immunomodulanti", possa rappresentare un approccio efficace nella prevenzione di questa patologia. Tuttavia, proprio negli ultimi anni, interessanti prospettive sono state aperte, nella gestione del bambino con IRR, dai recenti contributi sull'importanza di fattori costituzionali congeniti, acquisiti e ambientali nel modulare la risposta immune dell'individuo ospite. Uno dei primi problemi che ci si trova ad affrontare quando si parla di IRR è certamente la loro definizione. Questo perchè la specifica definizione di ricorrenza non ha ancora trovato un punto di incontro (consenso unanime) in letteratura. Sono invece ben definite le definizioni di ricorrenza in alcune patologie respiratorie specifiche (es. otiti,

faringiti, etc). Risulta abbastanza evidente che il criterio numerico relativo alla frequenza degli episodi, ha il pregio di offrire, soprattutto nell'attività quotidiana del Pediatra, un parametro immediato, obiettivo/riproducibile e ben riconoscibile. In tabella 1 viene mostrata la definizione, più comunemente usata, su base numerica.

Definizione delle IRR secondo il criterio della frequenza.

NUMERO EPISODI/ANNO	SEDE	ETÀ BAMBINO
≥ 6	Alte vie	> 3 anni
≥ 8	Alte vie	< 3 anni
≥ 2	Basse vie	Tutte le età

Tabella 1. Ref 13

Anche il dato sulla prevalenza delle IRR risente della mancanza di una definizione operativa condivisa. Quando si parla di prevalenza bisogna specificare se stiamo prendendo in considerazione solo affezioni delle alte vie oppure anche delle basse. Forme febbrili oppure no. Solo le patologie acute più semplici oppure quelle associate ad altri sintomi. Infine se includere o meno i bambini con wheezing ricorrente. Una volta che si sia definita la "tipologia" delle infezioni da considerare, resta da stabilire se esistano criteri certi per determinare quale sia il numero di IRR considerabile come "normale" in un bambino. Date tutte queste "incertezze" sopra elencate, abbiamo che in letteratura la esatta della prevalenza delle IRR nella popolazione pediatrica non selezionata può variare, tra il 5 e il 25%, soprattutto in età prescolare.

Nei paesi industrializzati, i fattori di rischio per le IRR indicati dall'OMS sono:

1. la malnutrizione;
2. il basso peso alla nascita;
3. la mancanza di allattamento materno;
4. l'atopia;
5. il basso livello socio-economico;

6. le immunodeficienze;
7. l'inquinamento outdoor e indoor (che comprende l'esposizione al fumo passivo);
8. la frequenza in comunità

Qualsiasi malattia infettiva è, anche, la risultante di uno squilibrio tra microbo e difese dell'ospite. Il sistema immunitario del bambino nasce. possiamo dire.

in un certo senso "vergine". Il processo evolutivo inizia con le prime esperienze di contatto con i vari componenti del latte materno, e procede con gli inquinanti ambientali e con gli agenti infettivi, siano essi patogeni o non patogeni. Il Sistema immunitario Innato (SI) risponde alle infezioni in modo "a-specifico", ovvero sempre nello stesso modo, verso tutto ciò che l'organismo interpreta come estraneo. Questo sistema, è costituito principalmente dalle cellule Natural Killer (NK), dal complemento (via alternativa) e da un complesso gruppo di peptidi con attività antimicrobica (lisozima, difensine, collectine, pentraxine ecc.) (20). Fanno parte del SI innato i recettori per il riconoscimento degli antigeni (Pattern Recognition Receptors [PRRs]) che, sono presenti sulla superficie cellulare delle cellule presentanti l'antigene (Antigen Presenting Cells). I principali PRRs ad oggi identificati sono i Toll-Like Receptors (TLRs) che sono i sensori principali della presenza di microrganismi e svolgono un ruolo chiave nella regolazione della risposta immune innata. L'attivazione dei TLRs determina il reclutamento a cascata di altre molecole di segnale e l'attivazione del NF-KB, che, una volta traslocato nel

nucleo, inizia la trascrizione di geni implicati nella risposta immune. Sono stati individuati TLR specifici per i batteri e altri specifici per i virus. Crescente interesse hanno ricevuto negli ultimi anni i deficit minori dell'immunità innata, molti dei quali ascrivibili a polimorfismi singoli o in associazione, di geni implicati nella risposta immune nei confronti di uno spettro più o meno ampio di patogeni virali e batterici. I polimorfismi più studiati sono quelli della MBL, Mannose Binding Lectin, una proteina della fase acuta con attività opsonizzante, responsabile della attivazione del complemento attraverso la cosiddetta via "lectinica".

La risposta immunologica specifica (Sistema Immunità Adattativa) implica, invece, la selezione di linfociti T e B antigene-specifici che sono in grado di garantire l'attivazione del sistema immune adattativo. Più aumentano i "contatti" fra antigene ed ospite tanto più sarà rapida la risposta. Ogni individuo ha quindi bisogno di incontrare più volte antigeni non-self per maturare ed elaborare una risposta immunitaria sempre più efficace, in modo tale da attuare quel fenomeno che è conosciuto con il nome di memoria immunologica. Di conseguenza, tanto più piccolo è il bambino tanto meno sarà presente memoria immunologica e ... tanto più si ammalerà.

In letteratura sono stati descritti vari meccanismi attraverso i quali virus e batteri possono inibire o alterare i meccanismi di difesa immunitaria favorendo così la ricorrenza delle infezioni. Secondo alcuni Autori questo fenomeno sarebbe la conferma della natura "secondaria"/post-infettiva delle IRR. In particolare i virus sarebbero in grado di provocare modificazioni transitorie del SI a vari livelli riducendo la produzione di citochine da parte dei linfociti, provocando una linfopenia periferica, riducendo il numero dei linfociti CD4+ con relativo aumento dei linfociti CD8+. Altre alterazioni, riportate nei bambini con IRR, sono la produzione di IL4 e IL10 con ridotti livelli di INFγ e IL2. In alcuni casi è descritta l'associazione

di due o più difetti immuni di grado lieve e/o parziale (ad esempio deficit di IgA e deficit di sottoclassi IgG). Le infezioni respiratorie, e quelle respiratorie recidivanti, sono un problema in aumento, con conseguenze e costi sociosanitari rilevanti. Secondo il Global Burden of Disease Study, i casi di infezione delle vie aeree superiori sono in aumento. La relativa modestia dei sintomi fa sì che questo sia un argomento che non sempre trova sempre adeguata considerazione. La ricorrenza delle infezioni è un problema per la famiglia. La gestione delle IRR incide in maniera importante sulla

E' vero che il tema "prevenzione" delle IRR è molto (e da tempo) dibattuto ma ci sono alcune cose che possono essere ancora dette. Come descritto poco sopra, la non esistenza di una definizione condivisa rende difficile analizzare la letteratura. La prevenzione delle IRR, inoltre, non può essere riassunta in una prescrizione farmacologica poiché essa è la risultante di molti fattori (che potremmo racchiudere in due definizioni: costituzionali e ambientali). Ne consegue che, per avere efficacia nell'intervento, occorrerebbe intervenire su ciascuno dei fattori eziologici e/o scatenanti. Uno dei prin-

Principali critiche mosse nei confronti degli studi sui prodotti immunostimolanti/immunomodulanti.

Vari prodotti immunostimolanti valutati contemporaneamente nello stesso studio
Mancata esplicitazione dei criteri diagnostici adottati per le singole patologie, sia prima dell'arruolamento, sia durante i periodi di studio
Numerosità delle patologie la cui prevenzione viene contemporaneamente studiata, senza aver predeterminato la numerosità dei campioni
Rilevazione di importanti difetti metodologici nella conduzione degli studi (molti obiettivi senza adeguato supporto statistico; brevità dei follow-up, ecc.)
Diversità degli schemi di trattamento dei vari prodotti studiati
Risultati degli studi sempre positivi
Lavori pubblicati su riviste a basso impact factor
Conflitti di interesse (spesso palesi)

[Fiore M. Congresso SIOMI, Torino 11 ottobre 2008; modificata da Bergamini M.]

Tabella 2.

normale routine di una famiglia (genitori che lavorano, bimbi a scuola) che si trova a dover affrontare le infezioni respiratorie e, di conseguenza, perdita di giornate lavorative dei genitori, assenze al nido/materna/scuola (più di un terzo delle assenze scolastiche vengono ascritte alle IRR), con costi diretti e indiretti per l'assistenza del bambino malato.

Relativamente alla **terapia** delle IRR, a nostro giudizio, sono più le cose da non fare che quelle da fare. Le IRR hanno, infatti, nella stragrande maggioranza dei casi una etiologia virale, come ampiamente dimostrato in letteratura. Discorso diverso merita, invece, la **prevenzione** delle IRR.

principali problemi che il Pediatra deve affrontare è l'eccesso di preoccupazione da parte dei genitori verso il figlio che ammalia spesso. Quindi, una delle prime azioni "preventive" è certamente quella di parlare con i genitori al fine di tranquillizzarli sulla generale benignità ed auto-risoluzione delle IRR. Compito non facile anche perché, come scritto poco sopra, la frequenza delle infezioni incide, parecchio, sulla gestione familiare. Per quanto concerne gli interventi preventivi più specifici che possono essere proposti, i cosiddetti farmaci immunostimolanti sono stati oggetto, negli ultimi anni, di numerose sperimentazioni controllate. Molti degli studi sino ad ora effettuati presentano esiti positivi, ma sono gravati da errori metodologi-

ci (bias) che hanno comportato critiche da parte di vari Autori (Tab. II).

Le prime notizie riguardanti l'utilizzo dei Lisati Batterici (LB) nell'ambito delle malattie infettive provengono dagli Stati Uniti d'America, dove prendevano il nome di "Vaccini Batterici". Nel 1891 WB Coley, iniziò a sperimentare iniettando batteri streptococchi direttamente nelle persone affette da tumore e trattate; più tardi perché questo ha avuto l'effetto negativo di causare l'infezione, è passato a utilizzare batteri morti. Nei primi anni del novecento regnava una grande confusione attorno al signifi-

cato decennio del XX secolo. Negli stessi anni, i LB erano anche pubblicizzati tra i prodotti biologici, sempre nella categoria vaccini, su riviste a carattere medico.

Dagli anni '70 numerosi derivati batterici sono stati sviluppati ed impiegati come trattamento supplementare per il controllo e la prevenzione delle IRR. Possono essere suddivisi in: *Prima generazione* (batteri uccisi interi o i loro lisati), *Seconda generazione* (componenti batterici maggiormente immunogeni (es. ribosomi o proteoglicani), oppure in base al loro meccanismo di produzione

funzione delle cellule chemiotattiche e presentanti l'antigene. In vivo, vi sono molti studi condotti sulla BPCO dove si dimostra. Già negli anni '90 è stato dimostrato che livelli assoluti di IgA nel liquido BAL risultavano aumentati in modo significativo dopo il trattamento. Test funzionali su macrofagi alveolari (AM), hanno mostrato un aumento della loro funzionalità. Inoltre, in un altro studio, i livelli di attività, nel BAL, IFN- γ e AM risultavano aumentati significativamente anche a distanza di 3 mesi dal trattamento. Inoltre, il rapporto CD4+/CD8+ è aumentato nel 69% dei casi e ciò era dovuto ad una significativa

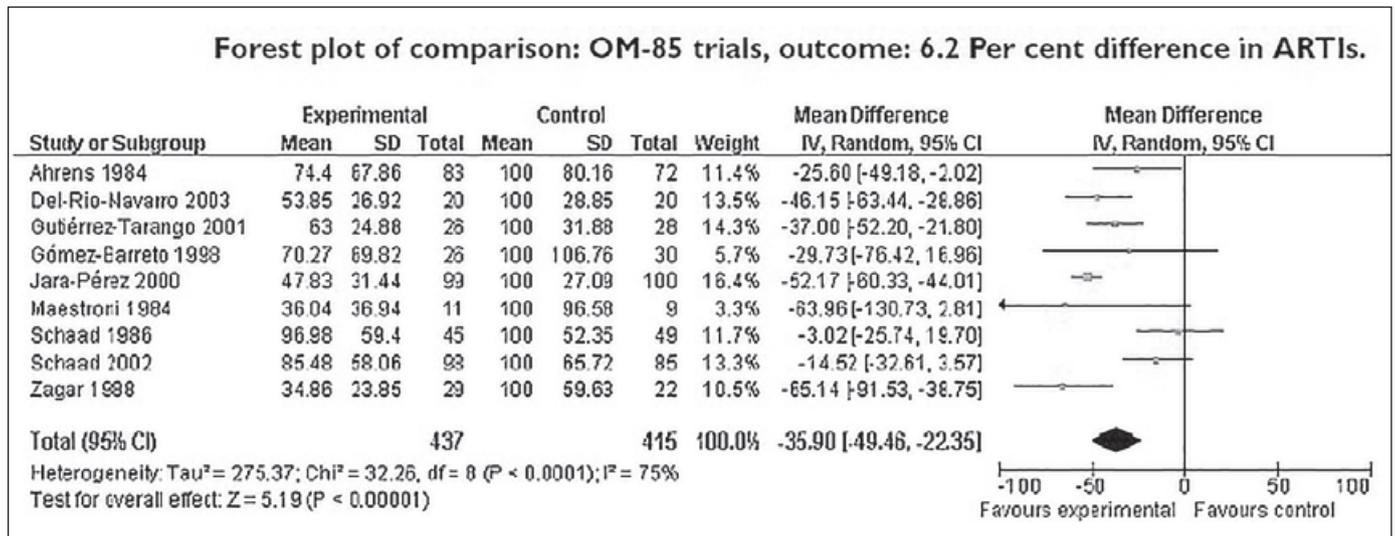


Figura 1.

to da dare al termine "Vaccino". Questa espressione veniva utilizzata all'inizio del secolo scorso per descrivere un ampio spettro di farmaci ad azione sia preventiva che terapeutica con meccanismi di azione molto diversi. Nel 1920 sul "Giornale Ufficiale della Repubblica Francese" si legge dell'autorizzazione alla messa in commercio di "Vaccini Batterici". Negli anni '30 in Europa venne ampiamente usata, per il trattamento di ustioni, osteomieliti e persino antrace, la somministrazione locale di brodi di coltura sui quali erano stati fatti crescere i batteri (Stafilococchi o Streptococchi) fino all'esaurimento del terreno, filtrati e liberi da materiale proteico (teoria dell'immunizzazione locale). Dalla Francia arrivano le testimonianze più numerose dello sviluppo e dell'utilizzo di LB negli anni che vanno dal terzo al

(prodotti ottenuti per lisi meccanica e prodotti ottenuti per lisi alcalina).

Fra gli immunostimolanti, gli estratti batterici hanno sicuramente la storia più datata. Fra gli immunostimolanti più studiati vi è l'OM-85 BV che è un lisato batterico chimico liofilizzato (PCBL) contenente vari ceppi di H. Influenzae, Moraxella c., Klebsiella pn., Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus pn.

L'azione di OM-85 sul sistema immunitario è ben descritta in letteratura sia in studi *in vitro* che in vivo (animali e cellule umane). In estrema sintesi, *in vitro*, è stata dimostrata una azione che stimola la produzione di alcune citochine, aumenta la produzione di immunoglobuline sieriche, aumenta il numero e la

diminuzione del numero di Linfociti T-soppressori (CD8+). In un altro studio in pazienti con BPCO, la stimolazione con OM-85 ha indotto l'attivazione delle cellule dendritiche. Inoltre, ha aumentato l'espressione di chemochine e citochine. Le cellule mononucleate del sangue periferico hanno pienamente mantenuto la capacità di rispondere. Questi risultati forniscono nuove informazioni sui meccanismi molecolari e della risposta immunitaria, rafforzando il suo uso razionale in contesti clinici.

Nel 2006 e poi nel 2011, la Cochrane Library ha pubblicato una metanalisi. Berber e Del-Rio-Navarro hanno analizzato 34 studi e includendo nell'analisi 3877 bambini. Viene affermato dagli autori che gli immunostimolanti, presi in generale possono ridurre il numero e la prevalenza delle IRR del 39.68%;

vengono, peraltro, ribadite le conclusioni a cui sono arrivate anche altre meta-analisi, che, "a causa della importante eterogeneità e della scarsa qualità metodologica, i risultati positivi di questa meta-analisi devono essere interpretati con cautela". Per quel che riguarda lo specifico OM-8585, nella revisione Cochrane si poteva apprezzare il Forrest Plot (Fig. 1)

In una revisione del 2013, viene dichiarato che ad oggi, l'efficacia e la sicurezza di OM-85 sono state dimostrate in diversi studi clinici. Il rapporto rischio / beneficio fornito dalla prevenzione con OM85 è favorevole. Inoltre, alcuni dati sono incoraggianti per quanto riguarda la diminuzione del consumo di antibiotici. Osservazioni eseguite in particolari popolazioni di pazienti come quelli infetti da HIV sono promettenti e dovrebbe incoraggiare a svolgere nuovi studi. Una revisione semi-sistematica, italiana, a cura della Commissione SIAIP di Immunologia, concludeva su OM-85: "Da quanto finora esposto emerge innanzitutto che le prove di efficacia di OM-85 nella prevenzione delle IRR del bambino provengono da RCT di qualità metodologica buona, specie se confrontata con quella di molti lavori portati a supporto di altrettanto famosi IM." ... "In particolare, l'OM-85 sembra accreditato di evidenze di efficacia clinica più solide rispetto ad altri composti, sebbene desumibili da studi con disegno alquanto differente, alcuni dei quali svolti utilizzando schemi di trattamento diversi rispetto a quelle consigliate dall'azienda produttrice.". Ad inizio 2018, J. Yin et al., pubblicavano una meta-analisi con revisione sistematica sull'OM-85. Fra le altre cose, dichiaravano che questa revisione sistematica ha mostrato una significativa riduzione degli IRR, una

diminuzione della durata del corso di antibiotici, infezioni, febbre, tosse e respiro sibilante nei bambini con IRR trattati vs controllo. Inoltre, ha migliorato significativamente i livelli sierici di immunoglobuline e T-linfociti. Gli eventi avversi non hanno avuto alcuna influenza sul trattamento. Nella sezione Risultati, vengono mostrati i risultati su diversi "end-point". Uno di questi era focalizzato sull'utilizzo di antibiotici che si dimostrava minore, nei gruppi trattati con OM-85 vs gruppi non trattati. Un altro problema, sollevato, relativamente all'utilizzo di lisati batterici, in vicinanza con le vaccinazioni, è stato affrontato recentemente da un gruppo italiano (Esposito S. et al). In questo studio, oltre a confermare l'effetto positivo di OM-85 BV sull'incidenza delle IRR, veniva dimostrato che non vi era alcun effetto sulla sieroconversione o sui tassi di protezione, ("media geometrica" dei titoli Ab) nei soggetti vaccinati contro l'influenza e quindi che la risposta immunitaria dei bambini al vaccino antinfluenzale non è significativamente influenzata dalla somministrazione di OM-85 BV. Inoltre, non sono venivano registrate differenze nell'incidenza di eventi avversi tra il gruppo dei trattati con OM-85 e non trattato. A tal proposito, per quel che riguarda,

la registrazione di eventi avversi, la farmacovigilanza post-marketing, effettuata su OM-85 BV dal lancio (1979) fino agli ultimi dati disponibili (2017), su oltre 46 milioni di bambini [dose di 3,5 mg], ha mostrato tassi molto bassi di Serious Advers Event (si stima 5.05/1 milione di bambini trattati). Gli eventi avversi più comuni riportati negli studi principali sono: disturbi gastrointestinali (diarrea, vomito, dolore addominale), cefalea, rinite, dispnea. Non trascu-

rabili gli aspetti economici legati all'utilizzo di questo lisato batterico. Ravasio nel 2015 pubblicavano un lavoro originale dove veniva mostrato, nei risultati che OM-85 ha ottenuto risparmi per 40.30 euro/paziente in ottica Servizio Sanitario Nazionale e per 182,99 euro/paziente per la famiglia. Le analisi di sensibilità confermano la robustezza dei risultati dello scenario di base.

In conclusione: sebbene l'intervento con immunomodulanti sia molto discusso in letteratura, si percepisce come alto il costo di non far nulla a fronte di una prescrizione che ha buoni riscontri clinici, con costi relativamente bassi e alti profili di sicurezza. D'altronde, il Prof Panizon che commentando su M&B la RS della Cochrane, ci dice: <<... un pediatra che decida di utilizzare un IS, di fronte a una condizione di alta ricorrenza delle ARTI, non commette una sciocchezza ma semplicemente utilizza, allo stato delle conoscenze, e in assenza di regole migliori, un tipo di intervento largamente sperimentato sul bambino, probabilmente efficace, di costo molto contenuto e con un ottimo profilo di sicurezza. Segue, dunque, le indicazioni generiche di una buona pratica clinica.>> Quindi possiamo concludere che:

1. Le IRR rappresentano un "problema sociale" per il peso che hanno per la famiglia nella gestione del b. che si ammala spesso
2. La comunicazione con la famiglia è probabilmente il miglior mezzo per affrontare le IRR dal punto di vista medico
3. L'uso di immunomodulanti/immunostimolanti può essere di aiuto nella gestione della famiglia del bambino che si ammala spesso
4. OM-85 BV è l'IS (lisato batterico) più studiato, ha dimostrato efficacia clinica, ha un buon profilo di sicurezza

Bibliografia

1. Graham NM. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol Rev* 1990;12:149-78.
2. McCutcheon H, Fitzgerald M. The public health problem of acute respiratory illness in childcare. *J Clin Nurs* 2001;10:305-10.
3. West JV. Acute upper airway infections. *Br Med Bull* 2002;61:215-30.
4. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002;2:25-32.
5. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112:S4-12.
6. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Ped Pulmonol* 2003;36:469-74.
7. Nokso-Koivisto J, Pitkaranta A, Blomqvist S, et al. Viral etiology of frequently recurring respiratory tract infections in children. *Clin Infect Dis* 2002;35:540-6.
8. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, et al. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 1998;279:875-7.
9. Mainous AG 3rd, Hueston WJ, Love MM. Antibiotics for colds in children. Who are the high prescribers? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:349-52.
10. Huang N, Morlock L, Lee CH, et al. Antibiotic prescribing for children with nasopharyngitis (common colds), upper respiratory infections, and bronchitis who have health-professional parents. *Pediatrics* 2005;116:826-32.
11. Kamper-Jørgensen M, Wohlfahrt J, Simonsen J, et al. Population-based study of the impact of childcare attendance on hospitalizations for acute respiratory infections. *Pediatrics* 2006;118:1439-46.
12. Sackett D, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
13. M. Fiore, E. Napoleone, D. Careddu, et al. Le infezioni respiratorie ricorrenti. I Consigli della FIMP. *Il Medico Pediatra* 2010/2011
14. De Martino M, Vierucci A. Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. *Immunol Pediatr* 1981;1:76-9.
15. Panizon F. Dal bambino linfatico al bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. *Medico&Bambino* 2006; 4:183-9.
16. Ugazio AG, Cavagni G. Il bambino con infezioni ricorrenti. Milano: Masson 2003, pp. 27-251.
17. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(Suppl.18):13-8.
18. Terracciano L. Le infezioni respiratorie ricorrenti: vale ancora la pena parlarne? *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2008;2:12-9.
19. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338-44.
20. Gasparoni A, Ciardelli L, Avanzini A, et al. Agerelated changes in intracellular TH1/TH2 cytokine production, immunoproliferative T lymphocyte response and natural killer cell activity in newborns, children and adults. *Biol Neonate* 2003;84:297-303.
21. Chirico G, Maccario R, Montagna D, et al. Natural killer cell activity in preterm infants: effect of intravenous immune globulin administration. *J Pediatr* 1990;117:465-6.
22. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004;4:499-511.
23. Gomi K, Tokue Y, Kobayashi T, et al. Mannose binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections. *Chest* 2004;126:95-9.
24. Koch A, Melbye M, Sørensen P, et al. Acute respiratory tract infections and mannose binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001;285:1316-21.
25. Winkelstein JA, Childs B. Why do some individuals have more infections than others? *JAMA* 2001;285:1348-9.
26. Plebani A. *Immunologia pediatrica*. In: Chirico G, ed. I problemi dell'adattamento immunologico del neonato. Milano: McGraw Hill 1998, pp. 1-10.
27. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2017;390.
28. Di Mauro G, Marinello L. Infezioni respiratorie ricorrenti: clinica, diagnosi e terapia. *Pediatria Preventiva e Sociale* 2006;2:17-24.
29. Miceli Sopo S. Immunostimoliamoci. *Rivista di Immunologia ed Allergologia Pediatrica (RIAP)* 2007;3:8-14.
30. Panizon F. *Digest. Medico e Bambino* 2007;31:41-2.
31. Lepore L, Longo F, Panizon F. Infezioni respiratorie ricorrenti e immunostimolanti. *Medico e Bambino* 2008;45:451-6.
32. D'Alò GL, Zorzoli E, Loria A, et al. Storia e diffusione dei lisati batterici utilizzati come "vaccini". *Ig. Sanità Pubbl.* 2017; 73: 390-406
33. M Lusuardi, A Capelli, S Carli, et al. Local airways immune modifications induced by oral bacterial extracts in chronic bronchitis. *Chest* 1993;103:1783-1791
34. B. Emmerich, H.P. Emslander, K.Pachmanna, et al. Local Immunity in Patients with Chronic Bronchitis and the effects of a Bacterial Extract, Broncho-Vaxom on T Lymphocytes, Macrophages,
35. Gamma-Interferon and Secretary Immunoglobulin-A in Bronchoalveolar Lavage Fluid and Other Variables. *Respiration* 1990;57:90-99
36. C. Parola, L. Salogni, X. Vaira, et al. Selective Activation of Human Dendritic Cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK Dependent Pathway. *PLoS ONE* 8(12): e82867. doi:10.1371/journal.pone.0082867
37. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JLL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004974. DOI:10.1002/14651858.CD004974.pub2.
38. De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art Multidisciplinary Respiratory Medicine 2013, 8:33
39. <http://www.mrmjournal.com/content/8/1/33>
40. Cardinale F, Bergamini M, et al. Gli immunomodulanti nella prevenzione delle infezioni respiratorie del bambino: un approccio EBM. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica. Supplemento 1 • 01/2015 • 1-58*
41. Esposito S, Marchisio P, Prada E, et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*. Volume 32, Issue 22, 7 May 2014, Pages 2546-2552
42. Ravasio R. Analisi economica del trattamento di profilassi delle infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie nei bambini con l'immunostimolante OM-85. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015. *GRHTA* 2015; 2(3): 135 – 142. DOI: 10.5301/GRHTA.5000200

Enuresi: non perdiamo tempo! Le conseguenze del trattamento.

Chiozza ML.

Introduzione

L'enuresi notturna (NE) è una "incontinenza notturna intermittente" e rappresenta il secondo problema pediatrico dopo le allergie. La sua prevalenza riguarda il 10-20% dei bambini di 5 anni, il 5-10% di 10 anni e il 3% nei ragazzi tra i 15-20 anni. Inoltre, a differenza di un preconcetto alquanto diffuso, l'enuresi non scompare con l'adolescenza, ma è ancora presente nello 0,5-1% dei pazienti adulti. Purtroppo solo 1 su 3 bambini viene sottoposto a trattamento e quasi 1 genitore su 2 sottovaluta il problema, ritenendolo legato a dinamiche psicologiche e destinato a risolversi spontaneamente. Inoltre, lo spazio dedicato dalla formazione curricolare sul tema sia nei Corsi di Laurea che Specialistici è marginale. Si delinea così un gap di competenze, che conseguentemente comportano una scarsa attenzione al disturbo sia tra i genitori che i pediatri con la convinzione che l'enuresi sia un problema marginale in quanto relegato alla notte e che possa risolversi spontaneamente. Questa duplice omettà, clinica e genitoriale, contribuisce non solo a sottostimare ma anche a ignorare del tutto il problema in occasione dei cosiddetti "bilanci di salute" che, attualmente, non prevedono quesiti specifici sul raggiungimento della continenza notturna dopo i 5 anni. Tuttavia le acquisizioni sugli aspetti funzionali e disfunzionali delle vie urinarie sono ormai consolidate e rientrano a pieno titolo nella competenza richiesta ai pediatri soprattutto in ottica preventiva a fronte dei dati schiacciati sulla prevalenza, in soggetti adulti o anziani, di incontinenza urinaria correlabile a disfunzioni vescicali presenti e non trattate in età pediatrica.

Classificazione

Una classificazione corretta del problema del singolo bambino è fondamentale in quanto condiziona la scelta e il successo del trattamento. Tappa preliminare

al trattamento è la diagnosi differenziale tra **Enuresi Notturna Monosintomatica (MNE) - enuresi continua in assenza** di altra storia di sintomi delle basse vie urinarie e senza una storia di disfunzione vescicale- ed **Enuresi Non Monosintomatica (NMNE) - enuresi continua in cui esiste la presenza di disturbi urinari anche durante il giorno- .**

Altra definizione importante è quella di **poliuria** notturna, definita come una diuresi che eccede più del 130% del volume vescicale atteso per l'età. Questa poliuria è collegata alla **carente produzione notturna della Vasopressina**, con conseguente perdita della capacità di concentrare le urine.

Nei bambini con **NMNE** le cause scatenanti possono essere molteplici e includere le infezioni delle vie urinarie, ma soprattutto una disfunzione vescicale diurna legata ad un detrusore iperattivo. Questa nuova classificazione internazionale consente di **superare i limiti** della distinzione tra enuresi **primaria** (controllo minzionale notturno mai raggiunto per almeno 6 mesi) ed enuresi **secondaria** (sintomo comparso dopo almeno 6 mesi asciutti).

Le **dinamiche fisiopatologiche** sono infatti **identiche** nelle due situazioni e non è vero il preconcetto secondo cui le enuresi secondarie siano di origine psicologica, in quanto queste ultime sono in realtà strettamente correlate a problemi disfunzionali vescicali.

Altro dato rilevante in questi pazienti è **la difficoltà di risveglio** spesso male interpretata come sonno profondo. In realtà lo stimolo minzionale, durante il sonno, raggiunge fisiologicamente il nucleo di Barrington, ma il Locus Coeruleus non permette che lo stesso raggiunga la corteccia così da permettere il risveglio.

Poliuria notturna e difficoltà di risveglio sono problemi **comuni** sia ai pazienti con enuresi monosintomatica sia a quelli con enuresi non-monosintomatica. La presenza di una vescica piccola e iperattiva è invece **prerogativa** delle forme non-monosintomatiche.

Impatto sulla qualità di vita

Prima di parlare dei criteri e delle strategie di approccio, è opportuno precisare che l'enuresi **riduce il grado di autostima del bambino** in maniera molto più incisiva di altre malattie croniche invalidanti come diabete, dermatite atopica, alopecia, nonché l'immagine corporea, limitando pesantemente la crescita identitaria e le autonomie. La presenza del disturbo preclude infatti numerose esperienze sociali di fondamentale importanza nella fascia d'età 6-14 anni. Se l'enuresi compare dopo la nascita di un fratellino o in correlazione a conflittualità nella coppia genitoriale, i sensi di colpa per l'evento notturno si amplificano ulteriormente e il bambino/a si colpevolizza per non essere in grado di governare la propria vescica. Ne consegue che i problemi psicologici riscontrati sono spesso **conseguenza** dell'impatto del problema sulla vita del paziente, e non causa dell'enuresi come per troppo tempo si è ritenuto. Non va infine dimenticato che i disturbi legati all'iperattività vescicale notturna e al sonno frammentato che ne deriva, nel vano tentativo di svegliarsi, comportano nei bambini/e che soffrono di enuresi un minor rendimento scolastico legato alla difficoltà d'attenzione conseguente alla frammentazione del sonno.

Da non sottovalutare anche il dato per cui l'enuresi si colloca tra le prime cinque cause di suicidi negli adolescenti. L'enuresi, pertanto, deve essere indagata possibilmente già a 4-5 anni focalizzando l'attenzione del bambino e dei suoi genitori sul problema, evitando che venga trascurata o sottovalutata. In base alla evoluzione del quadro clinico si deciderà quando e come affrontarla. Sicuramente l'ingresso alla scuola elementare rappresenta una tappa importante in cui rivalutare il quadro.

Inquadramento diagnostico **Trattamento**

Per inquadrare il problema, è sufficiente che il pediatra chieda:

1. un **esame urine** con eventuale urino-coltura, se esiste storia di infezioni urinarie
2. tre **diari minzionali notturni e diurni**
3. un **calendario notti asciutte/bagnate**, utile a definire la periodicità del fenomeno enuretico specificando se si tratta di episodio singolo o multiplo

Fondamentale è la definizione quantitativa del problema sia dal punto di vista della frequenza che della presenza di poliuria notturna perché ci aiuta a capire l'impatto del problema sulla vita del bambino e della famiglia, nonché a valutare l'efficacia terapeutica.

Se sono presenti anche sintomi minzionali diurni è indicato richiedere una **ecografia parametrica** con misurazione della massima capacità vescicale e dello spessore detrusoriale a vescica piena e vuota nonché dell'eventuale residuo post-minzionale.

La misurazione e quantificazione del disturbo è un'arma molto potente e al tempo stesso rassicurante e una diagnosi ben fatta consente la piena guarigione.

La valutazione del bambino con NE comincia con una **anamnesi completa** e con l'**esame obiettivo**. Va sempre indagato: il numero di notti la settimana in cui il bambino bagna il letto; se il fenomeno enuretico avviene una sola volta o più volte durante il sonno; qual è il volume misurato/percepito della perdita notturna; quali sono le abitudini del bambino quando va a letto e quanti liquidi assume la sera; se il bambino è stato asciutto per 6 mesi o più; se il bambino ha una storia di problemi di controllo urinario durante il giorno, tra cui incontinenza diurna, urgenza o frequenza significative (<3/die o >8/die) oppure infezioni delle vie urinarie.

Il diario minzionale consente di raffrontare il volume di urina emessa con la capacità potenziale della vescica [(età in aa. + 1) X 30 ml].

L'enuresi monosintomatica, rappresenta il 60% dei casi, ed è caratterizzata unicamente da poliuria notturna, mentre nella enuresi non monosintomatica alla poliuria si associa una vescica piccola ed iperattiva.

L'approccio consigliabile può essere esemplificato in tre fasi per entrambe i tipi di enuresi:

1. togliere al bambino ogni senso di colpa;
2. spiegargli che si tratta di una condizione frequente (ne soffre 1 bambino su 10 e ogni notte tre milioni e mezzo di bambini bagnano il letto);
3. esprimergli comprensione nei confronti del suo disagio parlando del problema con il pediatra.

Il trattamento dell'enuresi sia monosintomatica che non monosintomatica inizia con una serie di **regole comportamentali** di dimostrata efficacia tra cui:

1. Aumento dei liquidi introdotti durante il giorno fino a raggiungere 1,5 lt di liquidi tra le 8.00 e le 18.00. Tale volume va incrementato nel caso di sudorazione profusa
2. Diminuzione dell'introito di cibi e liquidi ricchi di Sodio e Calcio alla sera
3. Interruzione nella assunzione di liquidi due ore prima di dormire
4. Svuotamento completo della vescica prima di dormire
5. Regolarizzazione della eventuale presenza di stipsi che costituisce un fattore prognostico negativo.
6. Nei casi ostinati il riscontro ecografico di una dilatazione dell'ampolla rettale superiore a 5-6 centimetri è diagnostico.

Nei casi di **Enuresi Monosintomatica** ai consigli comportamentali si affianca la terapia farmacologica con **Desmopressina**.

Si tratta di un agonista ormonale che mima l'azione della vasopressina, disponibile in formulazione sublinguale. Non va considerato un farmaco sintomatico bensì una terapia risolutiva in quanto resetta in maniera definitiva il traffico dell'acqua a livello renale attraverso la regolazione della produzione delle Acquaporine-2.

Il trattamento può essere iniziato a partire dal 5/6 anni. La dose consigliata fino ai 7 aa. è di 1 cp da 120 microgrammi sublinguali da assumere alla sera e va assunta 1 ora prima di dormire. Dopo i 7 aa. tale dose va portata a 2cp da 120 microgrammi. Negli adolescenti la dose va personalizzata in base alla risposta tenendo conto che si può arrivare fino a 360 microgrammi.

Una volta raggiunto un periodo di notti asciutte consecutive di almeno due mesi si può iniziare a diminuire lentamente il farmaco fino alla sua completa sospensione.

Fino a quando non è stata ben caratterizzata la fisiopatologia dell'enuresi e il rischio connesso di sviluppare incontinenza nell'età adulta se non trattata in età pediatrica, l'attenzione era solo focalizzata a risolvere il problema "letto bagnato" e per questa ragione il **condizionamento notturno acustico** (allarme) è stato a lungo ritenuto l'unica modalità di trattamento. Attualmente l'indicazione all'uso dell'allarme, che impone peraltro l'impegno collaborativo dei familiari, è confinata ai pazienti non responder o parzialmente responder alla terapia con la Desmopressina.

Un mito da sfatare è che il bambino che soffre di enuresi ha un sonno profondo: al contrario presenta spesso un sonno frammentato e avverte difficoltà al risveglio. Per questa ragione l'uso dell'allarme in bambini che hanno più di un episodio notturno di enuresi potrebbe determinare un impatto negativo sia sulla qualità del sonno sia sull'incremento notturno dell'ormone della crescita, in quanto l'allarme verrebbe ad interferire con la secrezione notturna dell'ormone.

Nei casi di **Enuresi Non Monosintomatica** accanto ai consigli comportamentali ed alla iniziale terapia della poliuria notturna con Desmopressina da parte del pediatra, è consigliato inviare il paziente inviato un centro di 1° livello per la presa in carico della disfunzione minzionale.

Se alla fine del trattamento si ottiene una riduzione completa degli episodi enuretici si parla di "guarigione completa". Se la riduzione degli episodi notturni riguarda il 90% o più di quelli registrati prima del trattamento si parla di "guarigione", mentre i pazienti che a fine terapia continuano a bagnare più del 50% delle notti, si considerano "non-responder".

Se la guarigione o il miglioramento permangono dopo un follow-up di almeno 6 mesi dalla sospensione della terapia, il paziente viene classificato come "duraturo". Infine, se dopo 2 anni dalla sospensione non si è assistito ad alcuna ricaduta il successo è definito "completo".

Conclusioni

In conclusione: i dati recentemente comparsi in letteratura impongono ai pediatri una precoce e tempestiva presa in carico del problema considerato che, su ampie

coorti, è stata documentata la presenza di forme di incontinenza urinaria nell'80% degli adulti che soffrivano di questo problema in età pediatrica e che non sono stati adeguatamente trattati .
Oggi l'enuresi , sia Monosintomatica che

Non-Monosintomatica , può e deve essere correttamente trattata dai pediatri per il periodo richiesto alla sua completa risoluzione, senza banalizzarla e al tempo stesso evitando di considerarla un problema cronico e privo di soluzione .

La dieta mediterranea come fattore di prevenzione in gravidanza ed in età evolutiva.

Caroli M¹, Vania A

¹Specialista in Pediatria. Specialista in Scienza dell'Alimentazione ad Indirizzo Dietetico. Dottore di Ricerca in Nutrizione dell'Età Evolutiva. Libera professionista, Francavilla Fontana; ²Responsabile Centro di Dietologia e Nutrizione Pediatrica, Policlinico Umberto I / Sapienza Università di Roma

La Dieta Mediterranea è l'unico modello alimentare che sia stato riconosciuto come patrimonio immateriale dell'umanità. La dieta mediterranea è un complesso di capacità, conoscenze, rituali, simboli e tradizioni che vanno dalla terra alla tavola che nel bacino del mediterraneo comprende la coltivazione, la raccolta, la pesca, la zootecnia, la conservazione, la lavorazione, la cottura, e in particolare la condivisione ed il consumo di cibo.

In tutto questo patrimonio di conoscenze ed abilità il lato che coinvolge la salute è certamente uno dei più importanti, in quanto la dieta mediterranea può prevenire lo sviluppo di molte malattie cronico-degenerative del mondo moderno. In effetti il ruolo preventivo è sempre stato presente sin dall'inizio della sua pratica nel bacino del Mediterraneo, ma è diventato visibile solo millenni dopo, quando è stato possibile mettere a confronto diversi stili alimentari e di vita successivamente al termine della seconda guerra mondiale. La dieta mediterranea quindi si fonda sull'uso di alimenti locali, prevalentemente vegetali, poco trattati nelle modalità di cottura, consumati con moderazione e possibilmente in compagnia.

La Dieta Mediterranea è in grado di prevenire un gran numero di malattie cronico-degenerative dall'obesità alle malattie cardio-vascolari fino ad un certo numero di tumori.

Malattie cardio-vascolari

Una recente meta analisi ha associato l'aderenza alla dieta mediterranea all'incidenza di mortalità per MCV. In particolare è stata riscontrata una ri-

duzione dell'incidenza di infarto miocardico e ictus se c'era una maggiore assunzione di olio di oliva, frutta, verdure ed ortaggi, legumi, frutta secca e, negli adulti, un moderato consumo di vino rosso.

Obesità

Recenti studi epidemiologici hanno stimato che ci siano nel mondo circa 640 milioni di adulti e circa 110 milioni di bambini ed adolescenti obesi. Data la prevalenza, l'obesità è considerata un importante problema di salute pubblica non solo per gli effetti sulla salute e sulla qualità di vita del singolo soggetto, ma anche con un forte impatto sull'economia dei sistemi sanitari.

Obesità in età pediatrica

Un gran numero di ricerche (IDEFICS, EPACI, ALSALMA, EDEN, GENESIS, NUTRINTAKE, GRECO), effettuate in diversi Paesi e bambini di diverse età, ha evidenziato come la non aderenza alla Dieta Mediterranea si associ a sovrappeso ed obesità. La non aderenza inizia già dai primi anni di vita e prosegue fino all'adolescenza.

Una maggiore aderenza alla DM si associa anche ad un ridotto rischio di sviluppare la sindrome metabolica ed altre complicazioni. L'aderenza alla DM è influenzata però non solo da semplici comportamenti di preferenze alimentari, ma anche e soprattutto da fattori socio-economici.

Il fatto che gli alimenti ad alto apporto energetico siano estremamente disponibili e diffusi ad un costo molto basso, spesso più basso di alimenti salutar

come frutta e verdure, rende le scelte alimentari e l'aderenza alla DM un fatto sociale e, come tale, un problema anche di tipo politico.

Obesità in età adulta

L'associazione fra non aderenza alla DM e sviluppo di obesità è presente anche in soggetti adulti. L'accumulo del tessuto adiposo, soprattutto se a livello viscerale, causa uno stato cronico di infiammazione di basso grado, alla base delle complicanze metaboliche come insulino-resistenza, dislipidemia, ed iperuricemia. Il tessuto adiposo non è infatti più considerato un tessuto inerte dal punto di vista metabolico, ma un organo endocrino molto attivo.

È infatti in grado di produrre molte citochine infiammatorie come leptina, adiponectina, TNF- α , IL-1, IL-6 e sostanze pro-coagulanti, associate ad un basso grado di infiammazione, chiamata anche infiammazione fredda poiché non porta reale difesa dell'organismo.

Inoltre il tessuto adiposo produce fattori vasoattivi e molecole che promuovono l'insulino-resistenza come acidi grassi liberi, resistina e la *retinol binding protein*.

La produzione di tutte queste sostanze porta allo sviluppo della cosiddetta sindrome metabolica, caratterizzata da dislipidemia, ipertensione ed insulino-resistenza.

Questo quadro clinico, già di per sé grave, è reso ancora più degno di cura, ma ancora meglio di prevenzione, in quanto è stato dimostrato che nelle popolazioni mediterranee obesità e sindrome metabolica sono predittive

dello sviluppo di cancro entro 25 anni.

Questi dati derivati da studi in adulti rendono ancor più pressante la necessità di prevenire l'obesità in età pediatrica con uno strumento efficace come la DM.

Cancro

I nutrienti che si trovano abbondantemente nella DM hanno importanti proprietà antitumorali ed antinfiammatorie che sono rilevanti nella prevenzione delle patologie tumorali, esercitando la loro azione in diversi punti del metabolismo delle cellule neoplastiche.

Basi biochimiche

Le basi su cui si fondano gli effetti positivi della dieta mediterranea, tuttavia, non sono legate alla magia o ad un irrealistico concetto del "buon selvaggio" di Rousseau, ma su tutta una serie di

reazioni biochimiche che si stanno scoprendo e che chiariscono i processi metabolici che promuovono la salute.

Senza voler fare una disamina completa di tutti gli alimenti componenti la DM o meglio le diete mediterranee che si sono sviluppate nel bacino del mare che ha dato il nome alla dieta stessa, un alimento essenziale nella promozione della salute nell'ambito della DM è l'olio EVO. Nei soggetti in buona salute e nei pazienti affetti da MCD e dislipidemie, i polifenoli contenuti nell'olio EVO migliorano l'iperemia reattiva all'ischemia, la pressione arteriosa e lo stato infiammatorio.

I componenti bioattivi dell'olio EVO sembrano avere grandi proprietà antiossidanti e protettive dell'endotelio. Una revisione sistematica suggerisce che i marker dell'infiammazione come la proteina C-reattiva, l'IL-6 e quelli associati alle funzioni endoteliali mi-

gliorano significativamente dopo la supplementazione con olio EVO. La presenza di olio EVO in associazione a verdure ed ortaggi crudi aumenta inoltre la quantità e la biodisponibilità dei composti fenolici come oleuropeina, pinoselinolo, idrossitirosole e tirosole e migliora il contenuto dei fenoli nei vegetali come l'acido clorogenico e la rutina, tutte sostanze importantissime per la salvaguardia della salute. Infine l'olio EVO è anche un eccellente fonte di MUFA e migliora la sensibilità insulinica.

Conclusioni

L'efficacia della dieta mediterranea nella prevenzione delle malattie cronico-degenerative a 360 gradi rende doveroso l'utilizzo della stessa, non solo come strumento terapeutico per migliorare la salute degli adulti, ma anche e soprattutto per migliorare la salute dei bambini di oggi che saranno gli adulti di domani.

Bibliografia

- Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, Galvano F, Kales SN. A Comprehensive Meta-analysis on Evidence of Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Are Individual Components Equal? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2015. doi: 10.1080/10408398.2015.1107021.
- Arnold M, Leitzmann M, Freisling H, Bray F, Romieu I, Renehan A, Soerjomataram I. Obesity and cancer: An update of the global impact. *Cancer Epidemiol*. 2016; 41:8–15. doi: 10.1016/j.canep.2016.01.003.
- Farajian, P; Risvas, G.; Karasouli, K.; Pounis, G.D.; Kastorini, C.M.; Panagiotakos, D.B.; Zampelas, A. Very high childhood obesity prevalence and low adherence rates to the Mediterranean diet in Greek children: The GRECO Study. *Atherosclerosis* 2011, 217, 525–530.
- Lydaki, C.; Stefanaki, E.; Stefanaki, S.; Thalassinou, E.; Kavousanaki, M.; Lydaki, D. Correlation of blood pressure, obesity, and adherence to the Mediterranean diet with indices of arterial stiffness in children. *Eur. J. Pediatr*. 2012, 171, 1373–1382.
- Sofi, F.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr*. 2010, 92, 1189–1196.
- Branca, F.; Nikogosian, H.; Lobstein, T. The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response; WHO Report; WHO: Copenhagen, Denmark, 2007.
- Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Mediators of Inflammation*. 2010; 2010: 1–17. doi: 10.1155/2010/535918.
- Noto D, Cefalù AB, Barbagallo CM, Ganci A, Cavera G, Fayer F, Palesano O, Spina R, Valenti V, Altieri GI, Caldarella R, Giammanco A, Termini R, et al. Baseline metabolic disturbances and the twenty-five years risk of incident cancer in a Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016; 26: 1020–5. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.003
- Javadov S, Jang S, Rodriguez-Reyes N, Rodriguez-Zayas AE, Soto Hernandez J, Krainz T, Wipf P, Frontera W. Mitochondria-targeted antioxidant preserves contractile properties and mitochondrial function of skeletal muscle in aged rats. *Oncotarget*. 2015; 6: 39469–81. doi: 10.18632/oncotarget.5783.
- Dho SH, Kim JY, Kwon E-S, Lim JC, Park SS, Kwon K-S. NOX5-L can stimulate proliferation and apoptosis depending on its levels and cellular context, determining cancer cell susceptibility to cisplatin. *Oncotarget*. 2015; 6:39235–46. doi: 10.18632/oncotarget.5743.
- Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Perez-Martinez P, Lozano A, Gómez P, Jiménez Y, Pérez Jiménez F. Phenolic Content of Virgin Olive Oil Improves Ischemic Reactive Hyperemia in Hypercholesterolemic Patients. *J Am Coll Card*. 2005; 46: 1864–8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.078.
- Moreno-Luna R, Muñoz-Hernandez R, Miranda ML, Costa AF, Jimenez-Jimenez L, Vallejo-Vaz AJ, Muriana FJG, Villar J, Stiefel P. Olive Oil Polyphenols Decrease Blood Pressure and Improve Endothelial Function in Young Women with Mild Hypertension. *Am J Hypert*. 2012 [cited 2016 Dec 15]; . doi:10.1038/ajh.2012.128.
- Christoph L, Hoffmann G, Christoph M. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015; 7:7651–75. doi: 10.3390/nu7095356.
- Ramírez-Anaya J del P, Samaniego-Sánchez C, Castañeda-Saucedo MC, Villalón-Mir M, de la Serrana HL-G. Phenols and the antioxidant capacity of Mediterranean vegetables prepared with extra virgin olive oil using different domestic cooking techniques. *Food Chemistry*. 2015; 188: 430–8. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.04.124.
- Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol*. 2004; 19: 9–13.

Update su Helicobacter Pylori

Franca Villa R.

Clinica Pediatrica, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari, Bari

L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) viene acquisita durante l'infanzia e rimane un'importante causa di malattia da ulcera peptica (PUD) e cancro gastrico. In confronto con gli adulti, i bambini e gli adolescenti, tuttavia, sviluppano raramente queste complicanze dell'infezione. Inoltre l'infezione da H pylori nella prima infanzia può essere associata a benefici immunologici più tardi nella vita. Le raccomandazioni aggiornate sono state ampiamente discusse alla luce della diminuzione dell'efficacia della terapia di eradicazione del pylori nei bambini e dell'aumento della prevalenza di ceppi resistenti agli antibiotici. Sebbene l'infezione da HP sia sempre associata a infiammazione gastrica microscopica, la stragrande maggioranza dei bambini con infezione da HP è asintomatica. Gli studi sui bambini non supportano un ruolo per l'infezione da HP in disturbi funzionali come il dolore addominale ricorrente. Pertanto nei bambini la decisione di indagare e trattare l'infezione deve essere supportata da un chiaro beneficio per il singolo bambino.

C'è una rinnovata speranza nel potenziale di prevenzione primaria dell'infezione sulla base dei risultati di un recente studio sui bambini cinesi. L'ottimizzazione della strategia del vaccino è tuttavia necessaria per garantire una protezione duratura. Inoltre, sono necessari ulteriori studi che dimostrino l'efficacia in diverse regioni geografiche prima che questa strategia di vaccinazione possa essere adottata nella pratica clinica.

L'obiettivo raccomandato per il trattamento con HP è un tasso di eradicazione di almeno il 90% per evitare ulteriori indagini e l'uso di antibiotici. Le terapie di prima linea raccomandate nelle precedenti linee guida hanno tassi di fallimento del trattamento inaccettabili. Pertanto, in base alla diminuzione della prevalenza dell'infezione in alcuni paesi e all'inefficacia delle terapie di eradicazione di prima linea raccomandate in precedenza, la Società europea di ga-

stroenterologia pediatrica per l'epatologia e la nutrizione (ESPGHAN) e la società nordamericana di gastroenterologia pediatrica, epatologia e nutrizione (NASPGHAN) ha aggiornato le linee guida per l'infezione da HP nei bambini e negli adolescenti.

Queste linee guida si applicano solo ai pazienti pediatrici, definiti come bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Le raccomandazioni per bambini e adolescenti possono differire dalle recenti linee guida per gli adulti a causa di un diverso rapporto rischio-beneficio a seconda dell'età e del fatto che alcuni antibiotici non sono rilasciati o autorizzati per la popolazione pediatrica. Variazioni, tenendo conto delle circostanze individuali e nazionali, possono essere appropriate. Ciò si applica in particolare ai paesi in via di sviluppo con elevati tassi di infezione da HP nei bambini e negli adolescenti e con risorse limitate per l'assistenza sanitaria

Sinossi delle raccomandazioni

1. Raccomandiamo che l'obiettivo primario dell'indagine clinica sui sintomi gastrointestinali sia quello di determinare la causa sottostante dei sintomi e non solo la presenza dell'infezione da H pylori.
- 2a Raccomandiamo che durante l'endoscopia vengano prelevate biopsie aggiuntive per RUT e coltura solo se è probabile che il trattamento venga offerto se l'infezione è confermata.
- 2b Sugeriamo che se l'infezione da H pylori è una scoperta incidentale all'endoscopia, il trattamento può essere preso in considerazione dopo un'attenta discussione dei rischi e dei benefici del trattamento con H pylori con il paziente / i genitori.
- 2c. Raccomandiamo contro una strategia di "test and treat" per l'infezione da H pylori nei bambini.
3. Si consiglia di eseguire il test per H

pylori nei bambini con ulcera gastrica o duodenale. Se si identifica l'infezione da H pylori, si consiglia di trattare il trattamento e confermare l'eradicazione.

4. Si raccomanda di evitare test diagnostici per l'infezione da H pylori nei bambini con dolore addominale funzionale.
- 5a. Raccomandiamo contro i test diagnostici per l'infezione da H pylori come parte dell'investigazione iniziale nei bambini con anemia da carenza di ferro (IDA).
- 5b Sugeriamo che nei bambini con IDA refrattario in cui sono state escluse altre cause, può essere preso in considerazione il test per H pylori durante l'endoscopia superiore.
6. Sugeriamo che un test diagnostico non invasivo per l'infezione da H pylori possa essere preso in considerazione quando si studiano le cause della porpora trombocitopenica immune (ITP) cronica.
7. Si raccomanda di evitare test diagnostici per l'infezione da H pylori quando si esaminano cause di bassa statura.
8. Prima di eseguire il test per H pylori, è consigliabile attendere almeno 2 settimane dopo l'interruzione dell'inibitore della pompa protonica (PPI) e 4 settimane dopo l'interruzione degli antibiotici.
- 9a. Raccomandiamo che la diagnosi di infezione da H pylori debba essere basata su (a) istopatologia (gastrite H pylori-positiva) più almeno un altro test positivo basato sulla biopsia o (b) coltura positiva.
- 9b. Raccomandiamo che per la diagnosi di infezione da H pylori all'endoscopia gastrointestinale superiore, si ottengano almeno 6 biopsie gastriche.
10. Si sconsiglia l'uso di test a base di anticorpi (IgG, IgA) per H pylori nel siero, sangue intero, urina e saliva in ambiente clinico.
11. Raccomandiamo di ottenere la sensibilità antimicrobica per il ceppo infet-

- tivo di H pylori e la terapia di eradicazione adattata di conseguenza.
12. Raccomandiamo che l'efficacia della terapia di prima linea sia valutata nei centri nazionali / regionali.
13. Si consiglia al medico di spiegare al paziente / famiglia l'importanza dell'aderenza alla terapia anti-H pylori per migliorare l'eradicazione.
14. Raccomandiamo la terapia di prima linea per l'infezione da H pylori come elencato nella Tabella allegata.
15. Si consiglia di valutare l'esito della terapia anti-H pylori almeno 4 settimane dopo il completamento della terapia utilizzando uno dei seguenti test.
- (a) Test del respiro 13C-urea (13C-UBT) o (b) test dell'antigene delle feci monoclonale in 2 fasi.
16. Raccomandiamo che quando il trattamento con H pylori fallisce, la terapia di salvataggio deve essere personalizzata considerando la suscettibilità agli antibiotici, l'età del bambino e le opzioni antimicrobiche disponibili.

TABLE Recommended options for first-line therapy for H pylori infection

H pylori antimicrobial susceptibility	Suggested treatment
Known	
Susceptible to CLA and to MET	PPI-AMO-CLA 14d with standard dose ^m (Table 4)
Resistant to CLA, susceptible to MET	PPI-AMO-MET 14d or bismuth-based ^y
Resistant to MET, susceptible to CLA	PPI-AMO-CLA 14d or bismuth-based ^y
Resistant to CLA and to MET	PPI-AMO-MET 14d with high dose for amoxicillin (Table 5) or bismuth-based ^{y,z} Unknown
	High-dose (Table 5) PPI-AMO-MET 14d or bismuth-based ^{y,z}

Tabella.

AMO_{1/4} amoxicillin; CLA_{1/4} clarithromycin; MET metronidazole; PPI_{1/4} proton pump inhibitor.

^mOr sequential therapy for 10d (see recommendation 14).

^yIn the case of penicillin allergy: if the strain is susceptible to CLA and MET, use standard dose triple therapy with MET in place of AMO; if the strain is resistant to CLA, then use bismuth-based therapy with tetracycline instead of AMO if older than 8 years.

^zOr concomitant therapy (PPI-AMO-MET-CLA) for 14d (see comment on concomitant therapy in recommendation 14).

Storia della *care* al bambino del bacino del mediterraneo

Farnetani I.

Professore Ordinario di Pediatria - Libera Università degli Studi di Scienze Umane e Tecnologiche, Malta www.italofarnetani.it

Introduzione

La storia della *care* al bambino del bacino del mediterraneo che è possibile studiare in base ai documenti storici, mentre per i fatti più antichi sui reperti archeologici, permette di ricostruire la linearità del pensiero medico sulla nascita e la crescita, offrendo conclusioni e chiavi di lettura assolutamente nuove e originali

Assistenza alla nascita

Se si osserva la statuetta di dea Madre da Cabras, Cuccuru Is Arrius 4000-3400 a.C., conservata al Museo Archeologico di Cagliari, si nota la larghezza di fianchi, l'addome gonfio, segno dell'approccio emozionale nei confronti della gravidanza, mentre il seno voluminoso dimostra, già da allora, l'importanza dell'allattamento al seno. Nonostante le differenze socioculturali e politiche delle varie civiltà del Mediterraneo, che avevano influenzato l'approccio e la gestione della gravidanza e del parto, si possono individuare tre chiavi di lettura comuni, che riassumiamo di seguito:

1. *Società-famiglia-generazione*: Il parto ha sempre espresso i rapporti tra società e famiglia, ma soprattutto la relazione di genere, in particolare il ruolo della donna nella società.
2. *Vita e continuità della specie*: Il parto ha rappresentato sempre lo stupore per la vita che inizia, tanto che Bernardino Ramazzini (Carpi 1633- Padova 1714) legava il lavoro della levatrice a quello del becchino, la prima che apriva la vita, il secondo che la chiudeva.
3. Nello stesso tempo, la nascita rappresentava la continuità della specie.
4. *Presenza delle levatrici*: Il parto è sempre stato vissuto come un momento di urgenza con una potenziale emergenza, e per questo, in tutte le società, c'era la presenza delle levatrici che erano operatrici sanitarie.
5. L'analisi dettagliata della gravidanza, parto e *care* del neonato del bambino

nelle varie civiltà del Mediterraneo, offrono importanti spunti anche per un approfondimento storiografico.

6. Descriviamo, di seguito, la nascita e la gestione del bambino in tre grandi civiltà del Mediterraneo: l'egiziana, la greca e la romana.

Nascere in Egitto

In effetti, nel mondo egizio, come poi avverrà in Grecia e a Roma, si ha da parte delle popolazioni al potere una netta riduzione di natalità che creerà problemi ai governanti in quanto altre popolazioni immigrate o di più prolifiche potrebbero determinare uno sbilanciamento demografico a favore di queste ultime.

L'approccio alla denatalità affrontato da egiziani, greci e romani, permette una maggior comprensione delle rispettive società.

Fra gli egizi le donne avevano un importante ruolo, infatti alcune avevano esercitato le funzioni di regina, pertanto l'unione uomo donna era basata su un rapporto di amore e la società voleva aiutare la gravidanza, innanzitutto raccomandandosi alle divinità, come si vede dalla statua della Donna con un bambino in braccio che chiede un altro figlio (Regno Medio, Ägyptisches Museum, Berlin inv. N.° 14517).

Le donne, soprattutto le ragazze, si raccomandavano alla dea Haror, protettrice della sessualità, della gravidanza e del parto (si osservi la statua presente a Dendera nel tempio della dea Haror, attualmente conservata a Il Cairo all'interno del Museo Egizio).

Grande riguardo era riservato alle donne incinta, tanto da essere raffigurate nei templi, come Ahmose, regina egizia della XVIII dinastia, gravida del faraone Hatshepsut (Tempio di Deir el-Bahri, Tebe). Grande importanza veniva data all'allattamento al seno, come dimostra il seno gonfio e abbondante nelle sculture della dea Haror.

Per aiutare le donne egiziane a produrre il latte, venivano praticati dei massaggi alla schiena con derivati dei pesci del Nilo.

Quando le donne non avevano latte a sufficienza, si faceva ricorso alle balie che erano donne dell'altissima società egiziana e che acquisivano maggiore considerazione per questo servizio reso.

L'importanza del baliatico si rileva da un bassorilievo raffigurante una Balia che allatta rinvenuto in una tomba della V Dinastia (2510-2460), conservata a Il Cairo presso il German Institute of Archaeology.

L'importanza del latte al seno si rileva anche dalla cura con cui veniva conservato, per esempio in vasetti antropomorfi, come quelli risalenti al 1500-1000 a.C. conservati a Parigi al Museo del Louvre.

Denatalità

La diminuzione delle nascite è un fenomeno costante soprattutto nelle società al momento del benessere e della massima potenza, anche perché, come si nota nelle società antiche, c'è la tendenza ai matrimoni tra un ambito ristretto di persone, spesso consanguinee.

La conferma del calo della natalità che era avvenuta fra la popolazione egizia si ha anche nei brani successivi del capitolo dell'Esodo, infatti le levatrici disattendono l'ordine del faraone, e quando verranno interrogate, risponderanno che le donne ebraiche partorivano più velocemente di quelle egiziane, per questo le levatrici arrivano tardi.

La nascita nella Bibbia

Utili informazioni sulla modalità e gestione del parto si ritrovano nel libro dell'Esodo. Il faraone, preoccupato del calo di natalità presente fra la popolazione egiziana, vuole contrastare l'aumento della popolazione ebraica, per questo: «...Poi il re d'Egitto disse alle levatrici degli Ebrei (...) "Quando assistete al parto delle donne ebraiche, osservate quando il neonato è ancora tra le due sponde del sedile per il parto"».

Da questa frase si comprende come già nel mondo egizio il parto fosse seguito dalle levatrici e nello stesso tempo si ha la

descrizione anche delle donne che partorivano sedute. Il sedile del parto era allora costituito da tre pietre.

Dalle informazioni riportate nell'Esodo, si può interpretare in modo scientifico anche la nascita più famosa della storia dell'umanità, quella di Cristo. Gli studi esegetici permettono di ricostruire anche la vita quotidiana nel mondo ebraico.

Giuseppe, si reca, con la giovane moglie, a Bethleem per effettuare il censimento della popolazione richiesto a fini erariali dai romani.

Arriva tardi a Bethleem proprio per la difficoltà di spostamento di Maria che era alla fine della gravidanza. Nel testo originale non si parla di albergo, ma di alloggio, che apparteneva alla famiglia di Giuseppe.

All'arrivo trovano occupate tutte le stanze e riescono a trovare un luogo con un minimo di riservatezza in una stanza in fondo alla casa che poteva essere stata adibita a ricovero per gli animali.

È verosimile che Giuseppe che era un artigiano, viveva del proprio lavoro, ma come si nota nei Vangeli, non avesse avuto mai problemi economici, fosse ricorso all'aiuto di una levatrice.

Il parto, verosimilmente, si svolse senza difficoltà, infatti la miglior descrizione è riportata nel vangelo di Luca, che era un medico, pertanto poteva valutare eventuali difficoltà al parto. Maria, come era costume nel tempo ha partorito stando seduta e verosimilmente le hanno creato una sedia da parto con pietre. Subito dopo ha fasciato il figlio e l'ha posto nella mangiatoia.

Nascere in Grecia

Il mondo greco, che si trovava a vivere la stessa denatalità, a differenza degli iloti che aumentavano in continuazione di numero, risolse il problema in modo assolutamente contrario.

Fra i greci, sia a Sparta che ad Atene, la donna non aveva nessun diritto e nessun ruolo sociale.

Veniva considerata alla stregua di un'"incubatrice" data in "comodato gratuito alla famiglia".

Non le si riconosceva nemmeno il ruolo attivo al momento del parto, infatti si riteneva che non avesse nessun ruolo nell'e-

spulsione del bambino, anzi si riteneva che i maschi più forti avessero una maggior capacità di nascere rispetto alle femmine.

Non è noto in base a quale casistica scientifica avessero potuto condurre una simile rilevazione, infatti è noto, dal punto di vista neonatologico, che avviene il contrario: le femmine alla nascita hanno una maggior natalità e forza di sopravvivenza rispetto ai maschi.

Si può ipotizzare che i greci non avessero fatto nessuna osservazione, ma le loro conclusioni si basassero solo su una mentalità estremamente maschilista. Si consideri che donne in gravidanza o in allattamento venivano raffigurate in sculture o pitture solo nel periodo ellenistico, come si osserva nella terracotta di Donna incinta, proveniente dalla Beozia e conservata al Louvre.

Una donna che allatta è raffigurata in un'altra terracotta trovata nell' Isola di Lemmo, conservata a Parigi al Museo del Louvre, del 100 a.C..

Il concetto della "incubatrice" è ancora più accentuato a Sparta, quando le donne dovevano sfruttare la loro capacità riproduttiva anche in assenza del marito, infatti era consigliato che la donna restasse incinta anche ad opera di altri uomini.

Il marito doveva accettare il nuovo nato e c'erano agevolazioni fiscali per le famiglie con più di tre figli e c'era esenzione fiscale e dagli obblighi militari per le famiglie con più di cinque figli.

La mortalità da parto era altissima, infatti la vita media degli uomini era di 46 anni a differenza delle donne che era di 35, per questo al parto assistevano, anche fra i greci, le levatrici, una di queste, come riferisce Platone, era la madre di Socrate.

Il latte al seno non aveva l'importanza che gli veniva riservata sia nel mondo egizio sia in quello romano, infatti, veniva considerata una funzione quasi animalesca e anzi si temeva che ci potesse essere un eccessivo legame con la madre.

Aristotele considerata controindicato l'assunzione di colostro, ma fino a circa 50 anni fa anche in Italia, spesso, non veniva somministrato al bambino.

Nascere a Roma

Tutt'altro spirito nel mondo romano, ove la donna aveva una maggior dignità e un ruolo più importante. È vero che la società romana si basava sul potere del *pater familias*, ma valutiamo che anche in Italia fino al 1946 le donne non hanno avuto diritto al voto.

Per capire il diverso approccio alla maternità e al parto nel mondo romano, si consideri che si riteneva che lo sviluppo del figlio dipendesse per il 50% dal seme maschile e per l'altra metà dal latte materno. Grande rispetto per la donna al momento del parto e la massima assistenza.

La mortalità da parto era alta e variava dal 5 al 10% di tutte le donne che partorivano. Innanzitutto veniva, soprattutto le famiglie patrizie, preparavano una vera e propria sala parto, in cui si trovava tutto il materiale per assistere al parto e la donna vi doveva entrare con vestiti ampi e comodi senza lacci o nodi che, in caso di movimento potessero determinare uno strozzamento o una emostasi. In questa sala non potevano entrare gli uomini e il marito consegnava la chiave alla moglie prima del parto.

Il marito non vi poteva entrare e un'eventuale azione di controllo poteva avvenire solo all'esterno. Le levatrici erano persone ben pagate, che riscuotevano, per assistere a un parto uno stipendio o che era da 10 a 20 volte superiore alla paga mensile di un contadino.

Chi non si poteva permettere di pagare la levatrice si rivolgeva a donne esperte chiamate *sagae* o donne del parentado. La levatrice portava una sedia da parto, ove la donna assumeva la stessa posizione seduta che era in egizio, ma era più comoda rispetto al sedile in pietra usato in precedenza.

L'osservazione di una Scena di parto, riportata in una placchetta d'avorio ritrovata a Pompei e conservata al Museo Archeologico Nazionale di Napoli documenta che al parto assisteva una vera e propria équipe ostetrica.

La donna è seduta e davanti c'è la levatrice che aiuta la donna a partorire, ma ci sono due collaboratrici, una prima assistente sorregge la partoriente sollevandole leggermente le spalle.

Dietro la levatrice è pronta una seconda assistente con le braccia protese per prendersi subito in cura il neonato. La discrezione e il rispetto della donna si nota anche in questa raffigurazione, infatti la partoriente ha le cosce coperte da una veste.

Nella Terracotta dalla tomba di Scribonia Attice, Ostia (II sec d.C.), situata nella tomba della levatrice a Ostia Antica (II sec. d.C), in cui viene raffigurata un'altra scena di parto, la levatrice viene raffigurata con il volto girato a lato, in modo da non guardare la vagina della partoriente.

Al parto non poteva assistere nessun uomo, nemmeno il marito, ma se era necessario l'intervento di un medico, in genere erano liberti, la visita doveva essere effettuata alla presenza della levatrice e doveva durare il minor tempo possibile. L'allattamento al seno, proprio perché, come già detto, si riteneva importante nella formazione e nella crescita del bambino, veniva effettuato direttamente dalla madre, che poteva essere aiutata anche da altre donne, che però venivano ruotate per evitare che influissero sulla personalità del bambino.

Allattamento al seno e baliatico

L'allattamento al seno è sempre stato privilegiato, a eccezione che nel mondo greco. L'allattamento poteva durare anche a lungo, fino a tre anni. Era ritenuto così importante, sia nel mondo egiziano, sia in quello romano, che, quando non era possibile effettuarlo, si ricorreva alle balie.

Si deve ricordare che nei più di 200 anni dalla fondazione della pediatria mai nessun pediatra italiano ha affermato che il latte artificiale fosse superiore a quello materno.

Ospedali

L'istituzione dei primi ospedali per i bambini, che venivano all'inizio chiamati ospizi e in seguito brefotrofi, rappresentano una importante forma di prevenzione, soprattutto dal punto di vista del disagio sociale. Le risorse terapeutiche erano scarse, pertanto, le cure ospedaliere avevano una efficacia limitata, mentre era importante dare un ricovero alle parti più fragili della popolazione, pertanto alle donne con gravidanze indesiderate, che per questo

venivano definite «gravide occulte», o ai bambini orfani, illegittimi o abbandonati. Già, sia i greci che i romani, i figli indesiderati o malformati venivano abbandonati dalle famiglie. Si trattava di una piaga presente fin dall'antichità, quando i bambini indesiderati o malformati venivano abbandonati, in realtà erano veri infanticidi. Con il Medioevo iniziarono a sorgere, ad opera soprattutto dei religiosi, delle strutture per accogliere i bambini abbandonati dalle famiglie. Iniziando nel 1188 a Marsiglia, nel 1200 a Roma e soprattutto alla fine del XV secolo la creazione, presso gli ospedali, o istituti religiosi, di apposite aperture, chiamate «ruota», ove potevano essere posti i bambini rifiutati dalle famiglie. In Italia, la ruota fu soppressa solo dopo l'Unità, ma in pratica, alcune continuarono ad essere attive fino agli anni Venti del Novecento.

Gli ospedali dell'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme

Fra i primi e più efficienti ospedali presenti nel bacino del Mediterraneo, furono quelli dell'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme, che oggi è conosciuto come Sovrano Militare Ordine Ospedaliero di San Giovanni di Gerusalemme di Rodi e di Malta, o nella forma più breve: Sovrano Militare Ordine di Malta. La dimostrazione della presenza di bambini negli ospedali dell'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme (fig. 1), fin dal primo, quello di Gerusalemme, si ha dalle indicazioni per l'accoglienza e la degenza dei bambini, riportate nei vari documenti.



Fig. 1 Infermeria dell'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme in Rodi, nel periodo che l'isola apparteneva ai

Cavalieri (dagli Statuti dell'Ordine stampati nel 1586).

Ai ragazzi e alle bambine dovevano essere forniti calzoni (braghe) e dei vestiti idonei. I neonati dovevano disporre delle culle.

Nel medioevo esisteva una notevole promiscuità e densità abitativa, per cui, in molti casi, soprattutto fra le persone più povere, l'intera famiglia, ma talvolta anche con altri ospiti e parenti, dormivano tutti in una stanza, spesso, soprattutto i bambini, dovevano dividere il letto con altri, spesso i genitori, o i fratelli, o con altri parenti.

L'indicazione degli ospedali dell'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme di assegnare un singolo letto a ogni bambino è importante perché previene eventuali abusi, ma nello stesso tempo, interrompe una via di contagio che è presente ancora oggi, infatti, biancheria, lenzuoli o altri oggetti personali possono trasportare agenti infettivi, in particolare i parassiti della pelle, nel medioevo estremamente diffusi. L'accoglienza dei bambini abbandonati rientrava fra i compiti degli ospedali del passato, fin da quelli medioevali.

Un grande spazio in questi ospedali veniva riservato agli esposti, chiamati anche gettatelli, trovatelli o proietti, cioè bambini illegittimi, orfani o abbandonati.

Per questo, negli ospedali medievali c'era la ruota ove venivano lasciati i bambini frutto di gravidanze indesiderate.

Nella stessa ottica venivano assistite le «gravide occulte», cioè le donne che conducevano a termine una gravidanza indesiderata.

Nell'Ospedale di Santo Spirito in Malta la ruota era costituita da una bassa finestra posta accanto alla porta principale. All'interno c'era una cesta ove veniva disposto il bambino che s'intendeva abbandonare. La presenza del bambino era segnalata dal suono di una campana. Appena consegnato il bambino entrava sotto la protezione dell'Ospedale.

Già nell'Ospedale di Gerusalemme, l'assistenza ai bambini è stata sempre centrale, come prevedeva una disposizione del Capitolo del 1182, che prevedeva che quattro medici e nove assistenti, si dedicassero ai bambini, provvedendo all'alimentazione, al vestiario e si prendessero cura di ogni altro aspetto relativo a salute, crescita e tutela. Non ci si limitava a garantirgli la sopravvivenza, il nutrimento, la crescita,

ma si investiva anche sul loro futuro. In questo caso si voleva garantire un futuro, rispettando le potenzialità dell'individuo.

Non ci si limitava a insegnargli un mestiere in modo aspecifico, ma si cercava di capire le attitudini e le inclinazioni del bambino e potergli garantire una formazione idonea.

Alle bambine veniva garantita la dote, per poterle avviare al matrimonio e alla formazione di una famiglia.

Anche in questo caso l'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme ha percorso i tempi, infatti, la pratica di seguire i bambini e prepararli per l'età adulta, è una modalità che in Europa si è sviluppata soprattutto dopo il XVIII secolo.

Altro elemento importante è la vigilanza che il personale dell'Ospedale esercitava nei confronti del baliatico.

Fino agli inizi del XX secolo, spesso venivano segnalate carenze e negligenze da parte delle balie che non garantivano un nutrimento sufficiente, oppure allattavano troppi bambini.

Il controllo sul baliatico è importante perché denota la vigilanza sanitaria e la pre-

cisione amministrativa effettuata dall'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme nei confronti dell'assistenza all'infanzia ed esprime anche l'importanza che veniva data negli ospedali dell'Ordine di San Giovanni all'allattamento al seno, che era una garanzia di sopravvivenza per il bambino. Il controllo puntuale del baliatico era un modo di assicurare, anche ai bambini più sfortunati, le migliori opportunità di sopravvivenza.

Dalle disposizioni contenute nel Capitolo Generale tenuto a Malta nel 1776, si capisce la cura con cui venivano seguiti i bambini abbandonati.

In particolare, si voleva garantire loro un futuro dando un mestiere ai maschi e una dote alle femmine. La stessa impostazione verrà seguita nei paesi europei fino ai giorni nostri, fino a quando sono stati attivi gli orfanotrofi.

Ospizi marini

Contemporaneamente ai notevoli sviluppi della medicina che si ebbero nell'Ottocento, stimolati in particolare dall'impulso determinato dall'Impero napoleonico, si

ebbe la creazione e lo sviluppo della talassoterapia (fig 2), cioè l'applicazione terapeutica dei benefici sulla salute dei bagni di mare, di sole e di sabbia.

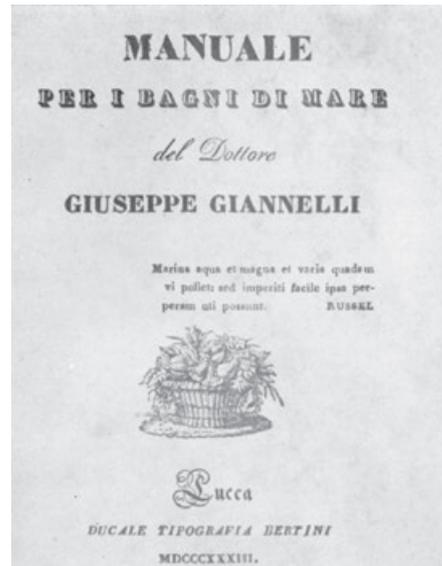


Fig. 2: Frontespizio del primo volume stampato al mondo sulle applicazioni preventive terapeutiche del mare e del clima marino.

Furono create anche strutture ospedaliere per poter eseguire i trattamenti, che allora

PROSPETTO DIMOSTRATIVO dei fanciulli scrofolosi trattati dal Comitato di Fuori all'Ospizio Marino di Riccione per la cura del bagno di mare nel 1874.

Numero d'ordine	COGNOME e NOME	ETA'	Condizioni fisiche all'atto della partenza per bagni	Condizioni fisiche dopo il ritorno dai bagni	OSSERVAZIONI	Numero	COGNOME e NOME	ETA'	Condizioni fisiche all'atto della partenza per bagni	Condizioni fisiche dopo il ritorno dai bagni	OSSERVAZIONI
1	FACCHINI GIULIA	8	Alta statura - Cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore le condizioni gene- rali, Cervicite scomparsa, no rimane la cicca della tosse.	Per 20 bagni, a mattina tutti i bagni colli coll'acqua di mare.	48	ARDEI ETORRE	10	Figlio scrofoloso di padre scrofo- loso.	Condizioni complete.	48 bagni
2	DEKALRELLI ANGELO	9	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	17	AMBI ENRICO	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Condizioni complete, a più avanzate di prima, no rimane la cicca della tosse.	48 bagni - torace stretto ed avanzato.
3	CALABRINI GIUSEPPE	8	Torace stretto di grande larghezza con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	Questo fanciullo che aveva sofferto un molto tempo di scrofola, dopo della cura marina si è migliorato quanto basta per essere considerato guarito. In tutto il corso della cura ha avuto un solo attacco di tosse. In tutto il corso della cura ha avuto un solo attacco di tosse. In tutto il corso della cura ha avuto un solo attacco di tosse. In tutto il corso della cura ha avuto un solo attacco di tosse.	15	MONTELLI ANGELO	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Condizioni complete.	48 bagni - torace stretto ed avanzato.
4	SPINAZZI GIULIO	10	Torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	16	FLOTTI RAJNA	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Miglioramento notevole con diminuzione del peso torace.	48 bagni
5	BERNINI GIUSEPPE	9	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	13	LIBERINI GIUSEPPE	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	48 bagni
6	FERRARI GIULIA	12	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	12	FRANZI GIUSEPPE	11	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	48 bagni - torace stretto ed avanzato.
7	CRISTOFORI GIULIO	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	14	ROSSIGNOLI GIULIANA	9	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Condizioni complete, a più avanzate di prima, no rimane la cicca della tosse.	48 bagni - torace stretto ed avanzato.
8	CAMPORISI GIULIA	12	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	11	MARCHI ANTONIO	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Condizioni complete, a più avanzate di prima, no rimane la cicca della tosse.	48 bagni - torace stretto ed avanzato.
9	TANA ENRICO	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	10	BARONCHI ANTONIO	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Condizioni complete, a più avanzate di prima, no rimane la cicca della tosse.	48 bagni - torace stretto ed avanzato.
10	PACARELLI GIULIA	7	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	9	ORLANDI LUIGI	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Condizioni complete, a più avanzate di prima, no rimane la cicca della tosse.	48 bagni - torace stretto ed avanzato.
11	BAGARINO GIOVANNI	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	8	FANTINI MARIA GIULIANA	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Miglioramento notevole con diminuzione del peso torace.	48 bagni
12	GIANNINI GIUSEPPE	7	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	7	MOYANESI ANTONIO	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Condizioni complete.	48 bagni
13	ALBERTINI GIUSEPPE	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	6	MAZZI GIUSEPPE	9	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Condizioni complete, a più avanzate di prima, no rimane la cicca della tosse.	48 bagni - torace stretto ed avanzato.
14	CARLINI ANGELO	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.	5	RODRIGUEZ VITTORIO	9	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni
15	BARONCHI GIULIANA	10	Altezza ridotta - torace stretto - cervicite - torace ampio con depressione alla base.	Stato migliore l'ordine, Cervicite scomparsa la cicca.	48 bagni.						

Fig. 3: Relazione clinica dell'Ospizio Marino di Riccione, a dimostrazione dell'alta percentuale di guarigioni e miglioramenti dopo le cure marine.

erano più efficaci per la cura di due malattie particolarmente diffuse nell'Ottocento, la tubercolosi, soprattutto la forma definita «scrofolosa» e il rachitismo.

Vennero creati gli ospizi marini e gli istituti per rachitici, presenti in varie città ove venivano erogati anche trattamenti ortopedici. I bambini rachitici e gli scrofolosi venivano inviati agli ospizi marini che ebbero una grande diffusione nella seconda metà dell'Ottocento.

Nel XIX secolo gli ospizi marini erano la forma più efficace di cura per i bambini «scrofolosi», cioè affetti da linfadenite cervicale tubercolare, e rachitici.

L'intuizione della potenzialità terapeutica

del medico fiorentino Giuseppe Barellai (1813–1884), che nell'estate del 1856 aveva ripreso la gestione dell'Ospizio marino di Viareggio, che era stato fondato, come detto in precedenza nel 1842.

La verifica della validità della profilassi igienico-climatica soprattutto per i bambini delle classi più disagiate gli era sorta quando nel 1834, appena laureato, aveva svolto le funzioni di medico condotto all'Isola d'Elba. Nel 1859 fondò l'ospizio marino a Livorno.

Nel 1862 a Genova-Voltri, nel 1863 a Fano, nel 1864 a Sestri Levante (GE), nel 1865 a Genova-Nervi e a San Bene-

a Sestri Levante (GE) all'inizio fu utilizzato il palazzo Lagorio e poi l'ospizio fu trasferito in una vasta villa messa a disposizione da don Tagliaferro.

Ad Anzio (Roma) fu utilizzato palazzo Mencacci e in seguito palazzo Albani.

A Palermo furono utilizzati padiglioni in legno.

Nel 1869 furono accolti negli ospizi marini circa 3000 bambini che salirono a 54.165 nel 1885. Gli ospizi che erano 10 nel 1869 divennero 14 nel 1876 e 19 nel 1885 (fig 4).

Gli ospizi marini sono stati un'eccellenza italiana che è stata copiata in tutto il

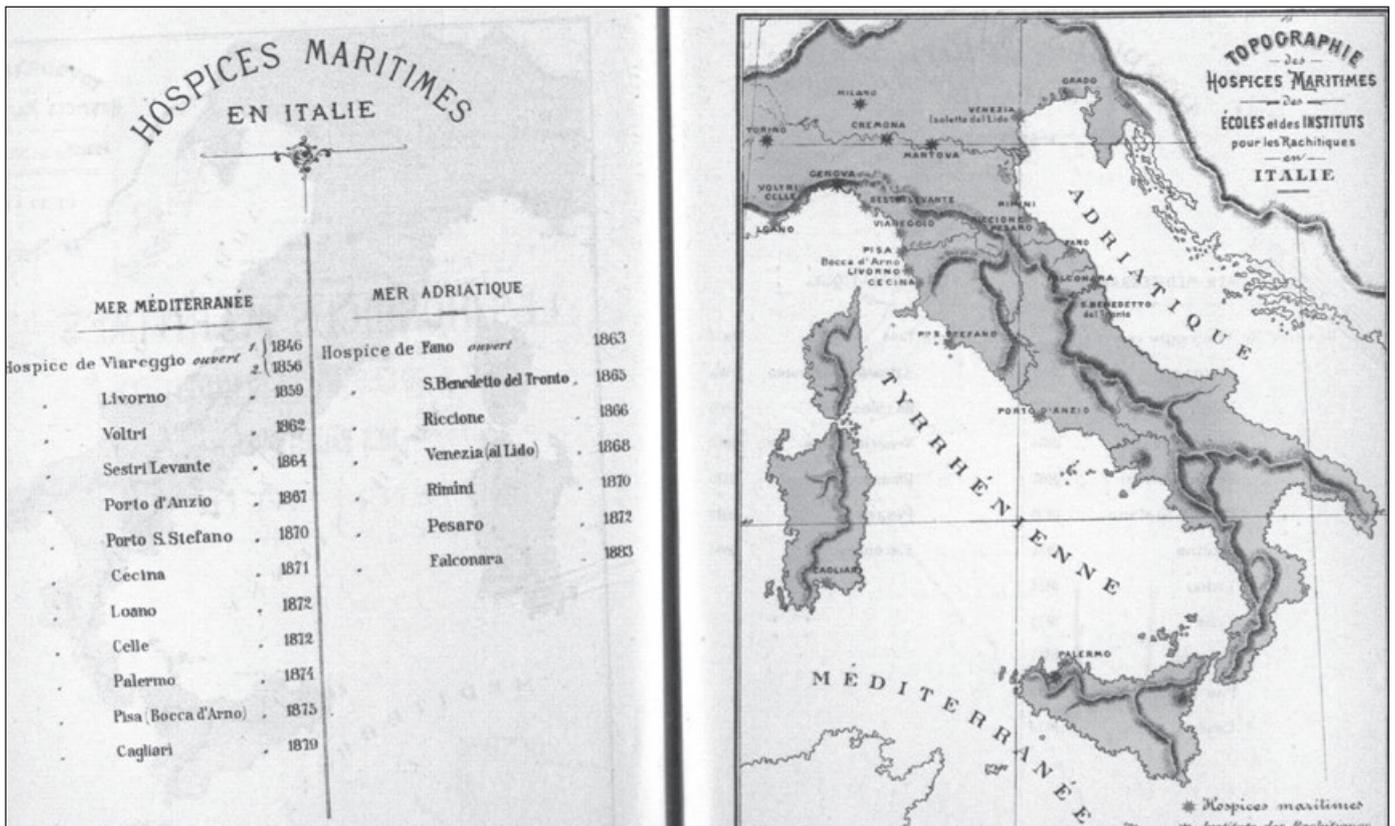


Fig. 4: Carta geografica in cui sono indicati gli ospizi marini italiani. Si noti come l'Ospizio Marino di Grado, ancora appartenente all'Impero austroungarico, viene collocato in Italia, espressione del movimento irredentista del periodo.

tica del mare e la priorità della fondazione degli ospizi marini, avvenne nel Ducato di Lucca, infatti, già dal 1842 l'«Amministrazione dell'ospedale e degli ospizi» di Lucca, durante il ducato dei Borbone di Parma, aveva iniziato a praticare le prime cure marine sulla spiaggia di Viareggio.

Successivamente gli ospizi marini ebbero un notevole sviluppo ad opera

detto del Tronto (AP), nel 1866 a Riccione (FC) (fig 3), l'anno successivo a Porto Anzio (Roma), Rimini e Porto Santo Stefano (GR), nel 1871 a Loano (SV), nel 1872 a Celle Ligure (SV), il 17 luglio 1873 a Grado (GO), nel 1874 a Palermo e a Bocca d'Arno (PI), nel 1879 a Cagliari presso il Lazzaretto.

In molti casi furono utilizzati edifici già esistenti. A Genova-Voltri fu acquistato un palazzo da Giovanbattista de' Rossi,

mondo, ma la scarsità delle risorse economiche disponibili, ma anche il disinteresse delle istituzioni verso i problemi dell'infanzia è dimostrato che non furono trovate le risorse necessarie per sviluppare questa forma di trattamento, che allora era l'unica possibile nei confronti della tubercolosi e del rachitismo. Basta pensare che nel 1882 i 17 ospizi presenti in Italia (vedi tabella) ospitavano ed erogavano cure a 5.32 bambini, che erano meno di un terzo di quelli ospitati nel

BAMBINI DI IERI, OGGI E DOMANI... LA NOSTRA CARE, IL NOSTRO CUORE

Sede	Provenienza	Totale ammessi
Voltri (GE)	Arona (NO)-Brescia-Castel San Giovanni (PC)-Como-Crema (CR)-Cremona-Gallarate (VA)-Lodi-Milano-Novara-Pavia-Piacenza-Soncino (CR)-Svizzera	299
Sestri Levante (GE)	Milano-Como-Bergamo	297
Loano (SV)	Piemonte	605
Celle Ligure (SV)	Brescia	356
Rivanazzano Terme (PV)	Milano	143
Lido di Venezia	Bergamo-Canton Ticino- Como- Cremona-Ferrara-Veneto	889
Grado (Impero austroungarico)	Austria-Friuli-Gorizia-Gradisca d'Isonzo (GO)-Trieste	108
Rimini	Bologna-Faenza (RA)	239
Riccione (RM)	Faenza (RA)-Forli-Urbino	118
Livorno	Livorno	20
Viareggio I (LU)	Arezzo-Firenze-Siena	379
Viareggio II (LU)	Lucca-Massa- Perugia	271
Bocca d'Arno (PI)	Pisa	289
Porto Santo Stefano (GR)	Grosseto-Siena-Volterra (PI)	35
Falconara Marittima (AN)	Ancona	42
Fano(PU)	Bologna-Brisighella (RA)-Cagli (PU)-Cantiano (PU)-Castel San Giovanni (PC)-Correggio (PR)-Cremona-Fabriano (AN)-Ferrara -Lodi-Mantova-Massalombarda (RA)-Modena-Panicale (PG)-Parma-Pergola (PU)-Perugia-PiacenzaReggio Emilia-Riolo Terme (RA)-Roccamare (PR)-Urbino-Viterbo	241
Anzio (ROMA)	Roma	959
Palermo	Sicilia	360
Cagliari	Sardegna	116

Tabella 1 - Ospizi marini esistenti in Italia nel 1883

solo ospizio marino presente in Scozia. Per questo molte domande restavano inevase oppure, come avveniva nell'ospizio di Anzio per accogliere un maggior numero di bambini riduceva i periodi di cura riducendo l'efficacia del trattamento.

Alla fine dell'Ottocento la tendenza era di trasformare gli ospizi marini in veri sanatori infantili. Si era reso necessario prolungare la degenza presso gli ospizi. Si era rilevato come fosse inutile tenere bambini tubercolotici per periodi brevi di 15-30 giorni, infatti non si aveva miglioramento. Pertanto anche in Italia si iniziò a seguire l'esempio di alcuni ospizi presenti all'estero in cui ricoveravano i bambini anche per 5 anni arrivando a ottenere guarigioni fino al 90%, come fu attuato nel sanatorio marino di Anzio. Accanto a questo tipo di colonie terapeutiche vennero istituite le «colonie scolari» in cui venivano mandati, durante le vacanze scolastiche i bambini per una durata di 30-40 giorni per ottenere un benessere fisico. (Figg. 5-6)



Fig. 5: Palermo 1922. bambini al la casa del sole.



Fig. 6: Palermo 1922, casa del sole. La ginnastica e l'attività all'aria aperta erano molto praticate nelle colonie elioterapiche.

Alimentazione

Un importante componente della *care* per i bambini del bacino del Mediterraneo è costituita dal particolare tipo di alimentazione, basata su prodotti della terra e del mare, così nutrizionalmente efficaci, che nei secoli sono stati fonte di benessere e di salute.

Per questo motivo il 16 novembre 2010, l'UNESCO ha definito la Dieta Mediterranea, Patrimonio Culturale Immateriale dell'Umanità.

Tale riconoscimento viene conferito ad attività o tradizioni che sono state tramandate nei secoli.

Fin dalle civiltà antiche, i cibi provenienti dal mare e dalla terra del bacino del Mediterraneo, costituivano l'elemento basilare dell'alimentazione. L'alimentazione era così importante che negli ospedali dell'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme, che veniva curata non come semplice alimentazione ma come risorsa terapeutica.

La qualità del cibo distribuito negli ospedali dell'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme era nutrizionalmente appropriato e che garantiva sicurezza alimentare, inoltre ogni giorno veniva distribuita la carne, e di buona qualità. Al contrario nel medioevo il consumo di carne era sporadico perché l'alimentazione anche per i bambini era a base di cereali e di verdura.

Si consumava pane in abbondanza, però, per le fasce più povere era quello di bassa qualità nutrizionale, in particolare la pagnotta, mentre negli ospedali dell'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme, veniva raccomandato l'uso del pane bianco più raffinato, perciò con un apporto nutrizionale maggiore.

C'era anche una notevole attenzione a seguire le prescrizioni dietetiche del medico. L'attenzione nella fase della preparazione e cottura degli alimenti e la cura durante la distribuzione del cibo, era finalizzata a evitare contaminazioni alimentari.

Si tratta di una garanzia di sicurezza, per evitare tossinfezioni alimentari, molto diffuse nell'antichità e nel medioevo.

Tale attenzione però era inusuale nel medioevo, sia nelle abitazioni private, sia nelle collettività, pertanto rappresenta un elemento estremamente innovativo introdotto negli ospedali dell'Ordine di San Giovanni di Gerusalemme.

L'alimentazione medioevale

Durante il Medio Evo la situazione dell'alimentazione per gli abitanti dell'area mediterranea si modificò radicalmente perché nei primi secoli era preminente l'allevamento perciò la maggioranza dei terreni era per il pascolo dopo l'anno mille l'incremento della popolazione rese necessario avere una più rapida e abbondante produzione di cibo e si rese necessario privilegiare la produzione di cereali.

L'uomo passò da allevatore ad agricoltore. Vediamo nel dettaglio i mutamenti nei vari periodi storici.

Se dal VII al IX secolo ci fu un'ampia disponibilità di carni, dal X secolo, per tutto il pieno e tardo medioevo ci fu una progressiva e notevole riduzione delle aree boschive. L'arretramento delle aree incolte e delle foreste fece ridurre l'allevamento, riducendo i proventi e la produzione dell'economia silvi-pastorale e aumentando i terreni seminativi.

In Europa e nell'area mediterranea si ebbe un incremento demografico progressivo che andò dal XI secolo al XIX che si interruppe a causa della peste nera, dal XIV al XVI secolo.

Questo aumento della popolazione creò la necessità di dissodamenti dei terreni e l'incremento della produzione di cereali a scapito dell'allevamento, pertanto la base dell'alimentazione fu costituita dai cereali integrati da prodotti ortofruticoli e poca carne.

La popolazione del bacino del Mediterraneo si trovò avvantaggiata, rispetto a quelle dell'Europa continentale e della montagna, perché c'era la possibilità di avere terreni maggiormente fertili e pianeggianti.

La differenza determinante, che costituì un grande vantaggio per la popolazione del Mediterraneo, fu la possibilità di consumare pesce.

Fino agli anni Sessanta del Novecento, esistevano grandi difficoltà per il trasporto del pesce, che, pertanto, era scarsamente consumato nei paesi dell'Europa continentale e della montagna. In questi casi si doveva ricorrere a baccalà, stoccafisso o pesce sottolio o affumicato. La popolazione del bacino del Mediterraneo, invece, aveva una grande disponibi-

lità di pesce, soprattutto di quello azzurro, di facile reperimento, e di alto valore nutrizionale.

Il pesce ebbe una grande richiesta e così si svilupparono importanti flotte pescherecce, e si ebbe un incremento e un'abitudine al consumo e una sempre maggiore perfezione alla cottura e capacità gastronomica.

Se si pensa al valore nutrizionale del pesce e agli effetti benefici sulla crescita e lo sviluppo, si capiscono i vantaggi ottenuti dai bambini del bacino del Mediterraneo, soprattutto se si confronta con la mancanza di alternative efficaci agli apporti nutrizionali forniti dai prodotti del mare. Già dall'anno 1000 infatti il pane acquisì una centralità nell'alimentazione. Il pane era consumato a tutti i pasti.

Nelle città si diffuse il consumo di pane duro, mentre fra i contadini delle campagne era usata la pagnotta, scura, fatta di cereali meno pregiati come l'orzo, la segale. La carne era fornita da galline, oche, capponi, pecora, maiale, fresco o salato, agnello. Le carni venivano condite con aglio e cipolla.

Comparve anche il bollito usato per rendere tenere, perciò più facilmente commestibili, le carni più dure.

Dal medioevo iniziarono a esser macellati anche i bovini, fino ad allora riservati al lavoro dei campi.

Nell'alimentazione iniziarono a essere presenti anche uova e formaggio.

L'avanzamento delle terre coltivate incrementò l'uso di verdure e legumi:

L'alimentazione pertanto era caratterizzata principalmente da un monofagismo a base di cereali e legumi che, associato alle abitudini frugali della gran parte della popolazione, determinava una dieta monotona e senza un apporto nutrizionale soddisfacente. La base dell'alimentazione era infatti la minestra di verdura e pane in abbondanza.

Parlando del *care* si deve ricordare anche che nel bacino del Mediterraneo esiste una patologia specifica, in particolare la talassemia e la leishmaniosi.

Un'altra malattia specifica si determinò anche nel bacino del Mediterraneo a causa della scarsità del consumo della carne, soprattutto nelle popolazioni dell'entroterra mediterraneo che non

potevano avere a disposizione il pesce. Fino agli anni Sessanta del secolo scorso cereali e verdura avevano ancora una notevole centralità nell'alimentazione infantile, creando una malattia l'"anemia perniciosiforme megaloblastica del lattante" nota anche come «anemia di Gerbasi».

L'eponimo è giustificato dal fatto che Michele Gerbasi (1900-1004) (Fig 7) identificò questa nuova malattia nel 1925.



Fig. 7: Michele Gerbasi con la toga di rettore dell'Università degli Studi di Palermo, incarico che ricoprì per sei anni.

Si trattava di una forma di anemia associata a manifestazioni di sofferenza extrapiramidale "parkinsonismo"; sintomi: ipomimia, tremori a piccole onde degli arti e del capo dovuta ad alimentazione esclusiva con latte di nutrice che, per povertà, erano ad alimentazione vegetariana, pertanto, con carenza in proteine animali, perciò con deficit del fattore estrinseco antianemico-pernicioso di Castle.

Conclusioni

Lo studio dimostra e conferma la comune cultura mediterranea che si esplica anche nell'approccio alla gravidanza, al parto e all'assistenza dei bambini.

Fin dalle civiltà più antiche c'è stata sempre un'attenzione alla gravidanza e una cura ai bambini, anche se questo interesse veniva gestito in modo diverso secondo gli interessi politici dei singoli regimi politici.

Dal mondo egizio si percepisce il valore della vita, legato anche all'amore fra i genitori, e la *care* viene accresciuta anche dalla consapevolezza del rischio legato alla denatalità in contrasto con la fecondità delle popolazioni vicine, nel caso specifico degli ebrei.

In questo caso si nota una sorprendente similitudine con la situazione attuale in cui popolazioni di migranti, sempre attraverso il bacino del Mediterraneo, esercitano una pressione, anche demografica, verso le popolazioni dell'Europa. Anche a Roma, patria del Diritto, sia in epoca repubblicana, sia imperiale, c'è la stessa attenzione al bambino, al rispetto della vita, ma in questo caso si nota una maggior tutela dei diritti e della dignità della donna e anche della tutela del bambino, soprattutto dei più fragili e abbandonati.

Nonostante queste diversità di rapporto fra famiglia, bambino e società, in tutte le civiltà il momento del parto viene ritenuto una situazione di urgenza e potenziale emergenza, con la necessità dell'intervento di personale specializzato, cioè le levatrici, a dimostrazione dell'interesse a tutelare la vita e la sicurezza della donna e del bambino.

Fin dai tempi dell'antica Roma, soprattutto nel periodo imperiale, iniziò a maturare l'idea di creare strutture e raccogliere i bambini abbandonati, cioè per ridurre la mortalità infantile, gli abusi e le violenze. In quest'ottica si svilupparono gli ospedali, fra cui va evidenziato il contributo dell'Ordine dei Cavalieri di San Giovanni di Gerusalemme nei vari ospedali, soprattutto in quelli in cui i Cavalieri si fermarono più a lungo, Gerusalemme, Rodi e Malta.

Un'ulteriore fonte di prevenzione e salute è stata la presenza dei prodotti della pesca e della terra del bacino del Mediterraneo, che oggi sono ben conosciuti e racchiusi nella dieta mediterranea. In particolare, i prodotti della pesca hanno permesso l'introduzione di principi nutritivi validi, in periodi di particolare povertà per le popolazioni. In tal modo, il bacino del Mediterraneo, rappresenta non solo una comune radice socioculturale ma anche una inesauribile fonte di vita e di salute.

Bibliografia

1. Children of the Mother Goddess. History of Mediterranean Neonates, Fanos V, Yurdakök M, editors, Quartu Sant'Elena (Cagliari): Hygeia Press, 2010.
2. CORRIDORI M, FANOS V, FARNETANI I, *Nascere nella storia*, Milano: Mondadori, 2006, pp. 94-99; id., *Birth through the ages*, Milano: Mondadori, 2006, pp. 94-99.
3. MONTANARI M, *La fame e l'abbondanza: storia dell'alimentazione in Europa 5*. ed Roma: GLF editori Laterza, 2005.
4. FARNETANI I, GALLORINI M.C., *Storia dell'alimentazione infantile*, "Pediatria preventiva & sociale" 2, suppl. 1 (2007), pp. 97-103.
5. LUTTRELL, *The Hospitallers in Cyprus, Rhodes, Greece, and the West 1291-1440: collected studies*, London: Variorum, 2001.
6. FLAVIGNY G, *Histoire de l'Ordre de Malte*, Paris: Perrin, 2006.
7. PAZZINI, *Saggio di esegesi storica sull'origine del concetto di ospedale*. Atti del primo congresso europeo di storia ospedaliera: 6-12 giugno 1960, Reggio Emilia: Centro italiano di storia ospedaliera, 1962, pp. XLIII – XLVIII.
8. RAFFAELLI, *Per una storia della pediatria in Italia*, "Orizzonte medico" 15 (1960), fasc. 11-12, pp. 5, 8.
9. FARNETANI I, *Storia della pediatria italiana. 1802-1920*, Afragola (Napoli): Etica Grafica, 2008.
10. FARNETANI I, FARNETANI F, *Storia della pediatria italiana: le origini*, "Minerva Pediatrica" 60 (2008), pp. 668-674.
11. FARNETANI I, *Qualche notazione di storia della pediatria*, in "Pediatria Essenziale", a cura di G.R. Burgio, vol. 2, 5a ed., Milano: Edi-Ermes, (2012), pp. 1760-1761.
12. LATRONICO N, *Storia della pediatria*, Torino: Minerva Medica, 1977.

Nuovo calendario

Bona G.

Clinica Pediatrica - Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Il nuovo calendario vaccinale, predisposto nel novembre 2016 da quattro Società Scientifiche di rilevanza nazionale, la Società Italiana di Igiene (SItI), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG) e definito "Il calendario per la vita" (Fig. 1), è stato inserito nel "Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2016-2018, pubblicato il 18-2-2017. Un mese dopo, il 18-3-2017, è stato pubblicato il Decreto del Consiglio dei Ministri che sancisce l'inserimento di tutti i vaccini raccomandati dal calendario nei Livelli Essenziali di Assistenza che ne garantiscono la gratuità per tutta la popolazione. Sono stati 3 passaggi epocali per il nostro Paese, che si è posto fra quelli più avanzati nel contesto della prevenzione delle malattie infettive.

stesse, dal sostegno del senso di responsabilità degli operatori sanitari e la piena adesione ai programmi vaccinali, prevedendo adeguati interventi sanzionatori per i medici del SSN che non forniscono sufficiente supporto alle vaccinazioni o addirittura le sconsigliano e dall'attivazione di percorsi di standardizzazione dei criteri per l'individuazione del nesso di causalità per l'indennizzo dei danneggiati da vaccinazione.

Il calendario per la vita prevede l'introduzione di nuovi vaccini per l'età pediatrica, in particolare la vaccinazione contro Varicella (inserita nel trivalente Morbillo-Rosolia-Parotite o isolata), Rotavirus e Meningococco di Tipo B, a partire dal 3° mese di vita e l'estensione anche ai maschi adolescenti della vaccinazione anti-Papillomavirus (HPV). Va poi ricordata

mi contro Difterite-Tetano-Pertosse, dopo il ciclo primario, ogni 10 anni a partire dal 12° anno di vita. Ciò allo scopo di garantire una protezione contro queste tre malattie anche nelle età più avanzate, perché è ormai ben noto che questi 3 vaccini non sono in grado di mantenere la loro efficacia oltre il periodo dei 10 anni.

Per l'età adulta sono infine previste le vaccinazioni contro Pneumococco e Herpes Zoster.

Questo gigantesco piano di prevenzione, che sulla carta sembrava aver risolto il problema delle malattie infettive prevenibili con vaccini, ha trovato sulla sua strada un imprevedibile intoppo, rappresentato dalle sempre maggiori difficoltà ad accettare la pratica vaccinale, sulla base di una presunta scomparsa delle malattie infettive e quindi dell'inutilità a vaccinarsi da un lato e della pericolosità dei vaccini stessi, che secondo alcuni movimenti causerebbero gravi conseguenze per la salute.

Si è quindi osservato, in particolare negli anni 2016 e 2017, un inesorabile calo delle coperture vaccinali, che per quanto riguarda la vaccinazione anti-Morbillo alla fine di 2017 è scesa a una copertura nazionale dell'86%, con un record per la Provincia autonoma di Bolzano del 68,7%. Ne è conseguito un incremento impressionante dei casi di Morbillo in tutto il territorio nazionale, considerato che il livello di copertura necessario per avere l'effetto di immunità di gregge deve raggiungere per questa vaccinazione il 95% della popolazione: nel 2017 abbiamo osservato 4995 casi di Morbillo nel nostro Paese, con 4 decessi. Giova ricordare che il 95% dei soggetti infettati, in larga parte adolescenti o giovani adulti, o non era vaccinato o aveva ricevuto una sola dose di vaccino. Si è reso pertanto indispensabile un intervento risoluto che potesse invertire questa situazione di pericolo per la salute pubblica. Un precedente interessante è rappresentato dallo Stato della California (USA), che nel 2015 ha vissuto un momento di diffi-

Calendario Vaccinale per la Vita 2016 (SItI, SIP, FIMP, FIMMG)
(vedere testo per le raccomandazioni specifiche relative a ciascuna vaccinazione)

Vaccino	0gg - 30gg	1° mese	4° mese	5° mese	6° mese	1° anno	13° mese	15° mese	18° mese	4° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa					DTPa**	dTPa/IPV	1 dose dTPa*** ogni 10 anni		
IPV		IPV	IPV		IPV					IPV				
Epit B	EpB - EpB*	EpB		EpB*					EpB			3 Dosi Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib					Hib					
Pneumococco		PCV		PCV				**PCV			PCV/PPV			PCV
MPRV							MPRV			MPRV				
MPR							MPR			oppure MPR + V	MPR			
Varicella											MPR + V			2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)
Meningococco C							Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato				MenACWY coniugato 1 dose		
Meningococco B		Men B	Men B	Men B			Men B	Men B			Men B	Men B		
HPV														
Influenza							Influenza**					1 dose all'anno		1 dose all'anno
Herpes Zoster														1 dose#
Rotavirus			Rotavirus##											
Epit A								EpA##			EpA##			2 dosi (0-6-12 mesi)

Co-somministrare nella stessa seduta

Somministrare in seduta separata

Opzioni di co-somministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate

Vaccini per categorie a rischio

Figura 1.

Gli obiettivi del PNPV sono indicati nella tabella 1.

In particolare si sottolineano 4 aspetti, rappresentati dal raggiungimento dello stato di Morbillo-free e Rosolia-free, dall'aumento dell'adesione consapevole alle vaccinazioni nella popolazione generale, promuovendo una cultura delle

l'introduzione del vaccino tetravalente anti-Meningococco A,C,W,Y, in luogo del solo Meningococco-C, nel secondo anno di vita.

Ma la novità più rilevante in ambito di Sanità Pubblica è rappresentata dall'estensione delle vaccinazioni raccomandate dal periodo dell'età evolutiva all'intero periodo della vita: infatti sono previsti richia-

Obiettivi del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2016-2018

1. Mantenere lo stato polio-free
2. Raggiungere lo stato morbillo-free e rosolia-free
3. Garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni nelle fasce d'età e popolazioni a rischio
4. Aumentare l'adesione consapevole alle vaccinazioni nella popolazione generale anche attraverso la conduzione di campagne di vaccinazione per il consolidamento della copertura vaccinale
5. Contrastare le disuguaglianze, promuovendo interventi vaccinali nei gruppi di popolazioni marginalizzati o particolarmente vulnerabili
6. Completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali interoperabili a livello regionale e nazionale tra di loro e con altre basi di dati
7. Migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili con vaccinazione
8. Promuovere una cultura delle vaccinazioni
9. Sostenere il senso di responsabilità degli operatori sanitari, dipendenti e convenzionati con il SSN, e la piena adesione ai programmi vaccinali, prevedendo adeguati interventi sanzionatori
10. Attivare un percorso di revisione e standardizzazione dei criteri per l'individuazione del nesso di causalità ai fini del riconoscimento dell'indennizzo per i danneggiati da vaccinazione.
11. Favorire la ricerca e l'informazione scientifica indipendente sui vaccini.

Tabella1.

coltà per il notevole incremento di casi di Morbillo e di conseguenza ha approvato una legge che abroga tutte le esenzioni vaccinali, ad esclusione di quelle per malattie concomitanti. Di fatto ha introdotto l'obbligo vaccinale per l'ingresso a scuola. I risultati si sono visti dopo pochi mesi, tant'è vero che nel corso del 2016 i dati sulle coperture vaccinali si sono incrementati di oltre 20 punti rispetto alla condizione precedente. Un incredibile ed efficace testimonial di questa legge è stato il piccolo Rhett Krawitt, un bambino di 7 anni, affetto da leucemia, che non poteva essere vaccinato perché sottoposto a chemioterapia da 3 anni. E' il paradosso dei nostri tempi: non di rado chi vorrebbe vaccinarsi per gravi motivi di malattie intercorrenti, non può farlo per il suo stato di immunodepressione e rischia di essere infettato da chi non si vaccina per presunti timori di conseguenze negative e contrae l'infezione che dovrebbe essere prevenuta.

Dopo un sofferto passaggio parlamentare si è giunti alla approvazione della Legge 31 luglio 2017, n°119 "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale", che ha reso obbligatorie per i minori di età compresa tra zero e sedici anni, 10 vaccinazioni contro: Poliomielite, Difterite, Tetano, Pertosse, Epatite B, Haemophilus Influezae di tipo b, Morbillo, Rosolia, Parotite, Varicella. L'obbligo per le ultime 4 è soggetto a revisione ogni 3 anni, in base ai dati epidemiologici e alle coperture vaccinali raggiunte. Inoltre sono indicate ad offerta attiva e

gratuita, anche se non obbligatorie le vaccinazioni contro: Meningococco B, Meningococco C, Pneumococco e Rotavirus.

I risultati non si sono fatti attendere: i dati di copertura vaccinale al 31 dicembre 2017, dopo solo 4 mesi di applicazione della Legge sono estremamente positivi:

- la copertura nazionale a 24 mesi (relativa ai bambini nati nel 2015) nei confronti della polio (usata come proxy per le vaccinazioni contenute nell'esavalente) si avvicina al 95% (94,54%) guadagnando l'1,21% rispetto al 2016, con 11 regioni che superano il 95%;
- l'aumento è ancora più marcato nel caso della copertura per la prima dose di vaccino contro il morbillo, che arriva al 91,68%, con un +4,42% rispetto all'anno precedente, una regione che supera il 95% e altre due che vi si avvicinano
- aumentano anche le coperture nei confronti delle vaccinazioni non obbligatorie, come anti-pneumococcica (88,4% nel 2016 vs 90,84% nel 2017) e anti-meningococcica C (80,7% nel 2016 vs 83,06% nel 2017)
- il trend generale positivo è confermato anche dalle coperture vaccinali nazionali a 36 mesi (relative ai bambini nati nell'anno 2014). Questo dato è utile soprattutto per monitorare la quota di bambini ritardatari, cioè che erano inadempienti alla rilevazione vaccinale dell'anno precedente e che sono stati recuperati, se pur, appunto, in ritardo.

Va sottolineato che l'effettuazione delle vaccinazioni in ritardo, rispetto ai tempi previsti dal Calendario vaccinale, espone questi bambini ad un inutile rischio di malattie infettive, più frequenti e gravi nei primissimi anni di vita. Le coperture a 36 mesi mostrano valori più alti rispetto a quelle rilevate per la medesima coorte di nascita a 24 mesi l'anno precedente: ad esempio, la coorte di nascita 2014 ha una copertura vaccinale anti-polio pari a 95,05% a 36 mesi, rispetto al 93,33% rilevato l'anno prima a 24 mesi (+1,72%); l'aumento è ancora più marcato nel caso del morbillo che cresce del 5,12%, passando da 87,26% a 92,38%. Anche le altre vaccinazioni obbligatorie superano il 95%, con l'eccezione, se pur per pochi punti decimali, di anti-epatite B e anti-Haemophilus influenzae tipo b. con un guadagno rispettivamente dell'1,30% e del 5,32%

- riguardo alle vaccinazioni in età pre-scolare, generalmente somministrati a 5-6 anni (relative ai bambini nati nell'anno 2010), si registra un +2,94% per la quarta dose di anti-polio (85,7% nel 2016 vs 88,68% nel 2017) e un +3,57% per la seconda dose (ciclo completo) di anti-morbillo (82,24% nel 2016 vs 85,80% nel 2017)
- sono anche pubblicate le coperture per le vaccinazioni effettuate nell'adolescenza. La rilevazione è stata fatta su due coorti: i sedicenni (coorte 2001) e i diciottenni (coorte 1999). Anche per

queste coorti si conferma un miglioramento delle coperture vaccinali: l'anti-difterica (quinta dose) nei sedicenni aumenta di 4,43% (63,64% nel 2016 vs 68,07% del 2017) e l'antimorbillo (seconda dose) guadagna il 4,98% (78,86% nel 2016 vs 83,84% del 2017); nei diciottenni si osserva un aumento del 3,73% per anti-difterica e +6,05% per anti-morbillo.

Il miglioramento delle coperture vaccinali è risultato significativo per tutte le fasce d'età oggetto della rilevazione e dimostra

che le misure straordinarie messe in atto nel corso del 2017 da parte del Ministero della Salute, in particolare l'approvazione della Legge relativa al nuovo obbligo vaccinale, sono riuscite ad arrestare il trend in diminuzione delle coperture vaccinali.

È necessario proseguire l'impegno, in termini di miglioramento dell'offerta e dell'accesso ai servizi, ma anche della capacità di rispondere alle istanze dei cittadini per dissolvere i dubbi sulla efficacia e sicurezza dei vaccini e sull'utilità ed opportunità delle vaccinazioni, anche nei

confronti di malattie solo apparentemente scomparse, per garantire coperture vaccinali ancora più efficaci e per raggiungere e mantenere le soglie raccomandate dall'Oms.

Tutto ciò potrà essere realizzato anche con il supporto prezioso dei Pediatri di Famiglia, che in molte ASL stanno già collaborando attivamente con gli Uffici vaccinali per aiutarli ad affrontare la situazione straordinaria che si è creata a seguito dell'entrata in vigore della Legge sull'obbligo vaccinale.

Influenza: stagione 2018-2019

Martelli A.¹, Bernazzani G.²

¹UOC Pediatria. Ospedale G. Savini. Garbagnate Milanese. ASST Rhodense; ²UOC Pediatria Ospedale Sacco. ASST Fatebenefratelli Sacco. Milano

Il monitoraggio dell'influenza

Tutte le informazioni aggiornate che consentono di poter mettere in atto le migliori strategie nei confronti delle prossime epidemie influenzali provengono da un organismo dell'OMS definito "Sistema globale di sorveglianza e risposta dell'influenza" (GISRS).

GISRS è una rete globale di laboratori di salute pubblica coordinata dall'OMS, attualmente composta da 144 centri nazionali per lo studio delle epidemie influenzali (NIC) dislocati in 114 Stati membri dell'OMS, 6 centri collaborativi dell'OMS (CC), 4 laboratori normativi essenziali dell'OMS e 13 laboratori di riferimento dell'OMS.

Questa rete controlla l'evoluzione dei virus influenzali per la salute pubblica, come i virus stagionali, i virus delle zoonosi e quelli pandemici. Conduce inoltre la valutazione del rischio, raccomanda e implementa misure di risposta al rischio. Nell'ultimo anno, le NIC hanno raccolto e testato oltre tre milioni di campioni clinici da pazienti e virus influenzali rappresentativi condivisi con i CC dell'OMS per analisi dettagliate e per formulare raccomandazioni sulla composizione del vaccino. La rete fornisce inoltre orientamenti ai Paesi e supporto per attività quali formazione, valutazione del rischio, risposta alle epidemie, sviluppo di test diagnostici, test per la resistenza ai farmaci antivirali e interpretazione scientifica dei più importanti risultati ottenuti.

La composizione del nuovo vaccino 2018-2019

La definizione delle strategie da adottare per contrastare le epidemie influenzali sono periodicamente rivedute, sotto l'egida dell'OMS, che convoca le consultazioni tecniche a febbraio e settembre di ogni anno, rispettivamente per le stagioni dell'influenza nell'emisfero settentrionale

e meridionale, per raccomandare quali virus devono essere inclusi nei vaccini anti-influenzali¹.

Sono da poco pertanto state emanate le raccomandazioni per i vaccini antinfluenzali da utilizzare nella prossima stagione dell'influenza 2018-2019 nell'emisfero settentrionale.

Le raccomandazioni dell'OMS forniscono una guida alle autorità sanitarie e regolatorie nazionali e ai produttori di vaccini per lo sviluppo e la produzione di vaccini antinfluenzali per la prossima stagione influenzale. A differenza di molti altri vaccini, i virus dei vaccini antinfluenzali devono essere valutati e aggiornati regolarmente perché i virus dell'influenza circolante si evolvono continuamente. Le raccomandazioni vengono fatte a febbraio / marzo per la seguente stagione influenzale nell'emisfero boreale e a settembre per la successiva stagione influenzale nell'emisfero australe, poiché sono necessari circa 6-8 mesi per produrre e approvare i vaccini.

Nel settembre 2018 verrà presentata una raccomandazione relativa ai vaccini che verranno utilizzati per la stagione dell'influenza nell'emisfero australe 2019.

A rendere più difficoltosa la decisione di quali ceppi virali utilizzare all'interno del vaccino anti-influenzale per la stagione 2018-2019 è stata la considerevole variazione nel tipo di virus predominante che ha circolato in diversi Paesi durante il periodo settembre 2017 - gennaio 2018. I virus dell'influenza B predominavano in alcune aree geografiche, mentre i virus A (H3N2) predominavano in altre aree e A (H1N1) virus erano diffusi ampiamente in Africa, Asia, parti dell'Europa e del Medio Oriente².

La stragrande maggioranza dei virus dell'influenza A (H1N1) apparteneva alla sottoclasse genetica 6B.1 ed era antigenicamente indistinguibile dal virus vaccinale A / Michigan / 45/2015.

I virus influenzali B / Yamagata / 16/88 predominavano nella maggior parte del-

le regioni del mondo. I recenti virus della linea B / Yamagata / 16/88 erano antigenicamente e geneticamente strettamente correlati al virus vaccinale B / Phuket / 3073/2013. I virus dell'influenza B / Victoria / 2/87 sono stati rilevati in bassi numeri ma una percentuale sostanziale e crescente di questi virus, contenente una delezione di due aminoacidi, erano antigenicamente distinguibili dal virus vaccinale B / Brisbane / 60 / 2008 ma strettamente collegato a B / Colorado / 06/2017.

Per una migliore e più completa copertura anticorpale, si raccomanda che i vaccini, da utilizzare nella stagione influenzale dell'emisfero boreale 2018-2019, siano quadrivalenti e contengano quanto segue:

- A / Michigan / 45/2015 (H1N1);
- A / Singapore / INFIMH-16-0019 / 2016 (H3N2);
- B / Colorado / 06/2017 (linea B / Victoria / 2/87);
- B / Phuket / 3073/2013 (linea B / Yamagata / 16/88).

Poiché esisteranno in commercio anche vaccini trivalenti occorre ricordarne le differenze.

I vaccini quadrivalenti includeranno due virus di tipo A e due virus di tipo B mentre i vaccini trivalenti comprenderanno tre componenti, due virus di tipo A e un virus di tipo B.

E' anche raccomandato che il vaccino trivalente contenga comunque il ceppo B / Colorado / 06/2017 (linea B / Victoria / 2/87).

Resistenza ai farmaci antivirali influenzali

Il rilevamento di virus con ridotta sensibilità agli inibitori della neuraminidasi (NA) è stato molto raro tra i 5353 virus testati dai Centri che hanno collaborato alla ricerca del WHO³.

Dei 1431 virus dell'influenza A (H1N1)

testati, 14 hanno mostrato una sensibilità ridotta. Dodici virus dall'Australia, dal Giappone o dagli Stati Uniti hanno introdotto una sostituzione dell'amminoacido H275Y nella NA, che ha conferito una sensibilità molto ridotta all'oseltamivir e al peramivir. Un virus della Francia A (H1N1) portava una sostituzione dell'amminoacido I223R nella NA, che conferiva una ridotta suscettibilità sia all'oseltamivir sia allo zanamivir.

Dei 2202 virus dell'influenza A (H3N2) testati, 8 hanno mostrato una ridotta suscettibilità agli inibitori della NA. Due di questi virus avevano una sensibilità altamente ridotta all'oseltamivir, uno proveniva dall'Australia e trasportava una sostituzione dell'amminoacido R292K nell'AN e l'altro proveniva dall'Inghilterra e conteneva una delezione di quattro amminoacidi.

Dei 1720 virus influenzali B testati, 6 B / Victoria / 2/87 e 8 B / Yamagata / 16/88 hanno dimostrato una ridotta suscettibilità agli inibitori NA. Dei virus della linea B / Victoria / 2/87, tre dalla Malesia hanno

presentato una sostituzione di amminoacidi H273Y, E105K o T146I nella NA che ha conferito una sensibilità molto ridotta al peramivir. In poche parole le sostituzioni aminoacidiche possono conferire resistenza del ceppo virale agli inibitori della NA ma i farmaci a disposizione si sono ancora rivelati efficaci nella loro complessità.

La vaccinazione anti-influenzale nel bambino allergico

Un ipotetico freno alla vaccinazione anti-influenzale nel bambino allergico è determinato dalla presenza di proteine dell'uovo all'interno del preparato vaccino anti-influenzale. I vaccini influenzali contengono solo piccole quantità di proteine dell'uovo e la stragrande maggioranza dei bambini/ragazzi con allergia all'uovo non manifesta alcuna reazione dopo somministrazione del vaccino antinfluenzale⁴. Pertanto anche i bambini

allergici all'uovo dovrebbero essere vaccinati mentre la vaccinazione in ambiente protetto dovrebbe essere effettuata, dopo un'attenta valutazione anamnestica, in chi ha presentato pregressa anafilassi all'uovo⁵. È stato dimostrato che la vaccinazione è sicura anche nel bambino asmatico con allergia all'uovo⁶.

Conclusioni

Poiché l'età pediatrica rimane una delle età più coinvolte dall'epidemia influenzale⁷, occorrerà implementare, con più incisività rispetto agli anni precedenti, dei programmi di comunicazione più efficaci⁸ per caldeggiare la vaccinazione quadrivalente anti-influenzale non solo nella popolazione pediatrica a rischio di complicanze conseguenti all'infezione ma cercare di estendere, il più possibile, tali indicazioni vaccinali, anche alla restante popolazione pediatrica⁹ che viene contemplata nelle indicazioni ministeriali che, ogni anno, vengono fornite alla classe medica.

Bibliografia

1. Description of the process of influenza vaccine virus selection and development available at: http://www.who.int/gb/pip/pdf_files/Fluvaccvirusselection.pdf
2. Influenza transmission zones: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/transmission_zones/en/
3. http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/collaborating_centres/list/en/
4. Greenhawt MJ, Li JT, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan D, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D. Administering influenza vaccine to egg allergic recipients: a focused practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106:11-6.
5. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13:1049-57.
6. Esposito S, Gasparini C, Martelli A, Zenga A, Tremolati E, Varin E, Marseglia GL, Fiocchi A, Principi N. Safe administration of an inactivated virosomal adjuvanted influenza vaccine in asthmatic children with egg allergy. *Vaccine.* 2008;26:4664-8.
7. You SH, Chen SC, Liao CM. Health-seeking behavior and transmission dynamics in the control of influenza infection among different age groups. *Infect Drug Resist.* 2018;11:331-343.
8. Kazi AM, Ali M, Zubair K, Kalimuddin H, Kazi AN, Iqbal SP, Collet JP, Ali SA. Effect of Mobile Phone Text Message Reminders on Routine Immunization Uptake in Pakistan: Randomized Controlled Trial. *JMIR Public Health Surveill.* 2018;4:e20.
9. Influenza vaccine saves children's lives. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:333-334.

Gli steroidi inalatori sono tutti uguali?

Capuano A.

Responsabile Centro Regionale di Farmacovigilanza - Regione Campania, Dipartimento di Medicina Sperimentale Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"

1. Generalità sull'utilizzo di steroidi inalatori in età pediatrica

Il trattamento con i glucocorticoidi per via inalatoria ricopre un ruolo centrale nella cura delle malattie delle vie aeree e, in particolare nei bambini, nel trattamento della rinite allergica e dell'asma bronchiale.

Tali patologie hanno un tasso di incidenza molto elevato nella popolazione pediatrica, tanto che, sebbene la prevalenza vari da nazione a nazione e in funzione dell'età, circa il 10% dei bambini e il 5% degli adulti sono affetti da asma bronchiale. In aggiunta, come si evince dalla versione 2016-2017 delle linee guida della *Global Initiative for Asthma* (GINA), l'andamento nel tempo dei dati di prevalenza dei diversi sintomi e diagnosi di asma mostra un lieve ma sensibile incremento negli ultimi anni, sia nei bambini che negli adolescenti [1].

Da qui nasce la necessità di trovare un trattamento efficace per la cura di queste patologie delle vie aeree e il ricorso ai glucocorticoidi, grazie alle loro proprietà antinfiammatorie, rappresenta da diversi anni un valido rimedio. Ad oggi, infatti, il trattamento regolare con steroidi inalatori è efficace nel ridurre la reattività bronchiale verso stimoli diretti e indiretti e riduce la prevalenza e la gravità degli episodi di asma.

Nella maggior parte dei casi si preferisce somministrare questi farmaci per via inalatoria, in quanto tale via di somministrazione consente al farmaco impiegato di agire direttamente sull'organo bersaglio, evitando il ricorso alla somministrazione per via sistemica e offrendo l'opportunità di ottenere lo stesso effetto con un dosaggio minore di quello richiesto da una terapia per via

orale o parenterale. Tuttavia, gli svantaggi correlati a tale via di somministrazione, assolutamente non trascurabili in età pediatrica, sono legati alla difficoltà di stabilire la dose reale di farmaco che si deposita nelle vie aeree (in generale non superiore al 10% della dose somministrata). Pertanto, l'efficacia dei glucocorticoidi somministrati per via inalatoria dipende da una serie di fattori che includono la corretta diagnosi, la scelta dei farmaci, l'efficienza del dispositivo e le modalità di inalazione.

La terapia con steroidi per via inalatoria andrebbe presa in considerazione, come indicato dalle *British guideline on the management of asthma* del 2016 (SIGN 153), in quei pazienti adolescenti, di età compresa tra 5 e 12 anni, o anche di età inferiore ai 5 anni, per cui si sono verificati attacchi d'asma acuto negli ultimi due anni che ricorrono a broncodilatatori short-acting più di 2 volte a settimana o che presentano sintomi notturni, con risveglio, almeno 1 volta a settimana [2].

2. Differenze tra gli steroidi inalatori in termini di parametri farmacocinetici

Non tutti gli steroidi inalatori sono uguali, in quanto molteplici fattori, tra cui le modificazioni nella struttura chimica e l'utilizzo di diversi sistemi di erogazione, possono influenzare in modo significativo la farmacocinetica e la farmacodinamica di tali farmaci e, di conseguenza, la loro efficacia e sicurezza.

Tutti i glucocorticoidi di sintesi derivano da modificazioni chimiche strutturali al nucleo ciclopentanoperidrofenantrene a 21 atomi di C dell'*idrocortisolo*. Tali modificazioni chimiche sulla molecola di cortisolo hanno prodotto composti di

sintesi con elevata attività antinfiammatoria e trascurabile azione mineralcorticoide. Tuttavia, per nessuno degli steroidi di sintesi è stato possibile separare gli effetti antinfiammatori da quelli sul metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi, probabilmente perché mediati dallo stesso recettore. L'esterificazione sul C-17 aumenta la lipofilia della molecola rendendo possibile la somministrazione locale di alte dosi di farmaco con trascurabile assorbimento sistemico.

Sono attualmente disponibili sul mercato otto steroidi inalatori: *triamcinolone acetoneide*, *budesonide*, *flunisolide*, *beclometasone dipropionato*, *fluticasone propionato*, *fluticasone furoato*, *mometasone furoato* e *ciclesonide*. *Triamcinolone acetoneide* e *betametasona dipropionato* sono esempi di molecole con esterificazione in C-17, mentre *mometasone furoato* e *fluticasone propionato* sono esempi di esteri di glucocorticoidi carbossilati in C-21. Tali caratteristiche strutturali conferiscono a questi composti un profilo farmacocinetico diverso rispetto a quello dei glucocorticoidi somministrati per via sistemica. Nello specifico, l'affinità recettoriale, la lipofilia, la biodisponibilità, il tempo di permanenza polmonare, il legame con le proteine plasmatiche, il volume di distribuzione, il metabolismo, l'emivita plasmatica e la *clearance* sono tutti fattori in grado di influenzare l'efficacia e la sicurezza degli steroidi inalatori [3].

La valutazione dei parametri farmacocinetici degli steroidi inalatori risulta ancora più rilevante alla luce delle diverse caratteristiche che intercorrono tra adulti e bambini in termini di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione [4].

Poiché per tutti i glucocorticoidi le azioni fisiologiche si esplicano attraverso un meccanismo di tipo recettoriale, la

farmacodinamica degli steroidi inalatori è influenzata in modo significativo dall'affinità recettoriale. Tutto ciò si traduce in termini di potenza, in quanto maggiore è l'affinità al recettore dei glucocorticoidi, maggiore sarà l'effetto farmacologico a livello dell'organo bersaglio. Tuttavia, è importante sottolineare che non sempre una maggiore affinità recettoriale rappresenta un vantaggio, in quanto a questa è spesso correlata una maggiore tossicità [3]. In particolare, rispetto a *desametasone*, utilizzato come parametro di riferimento, *fluticasone* ha un'affinità recettoriale per il recettore dei glucocorticoidi maggiore di 18 volte, *beclometasone 17-monopropionato* di 13 volte e *budesonide* ha un'affinità relativa di circa 12 volte.

Un altro parametro importante è quello della biodisponibilità. Quando si parla di biodisponibilità degli steroidi inalatori, bisogna tener presente che, dopo l'inalazione del farmaco, solo una frazione tra il 10% e il 20% entra nel tratto respiratorio e si deposita nelle vie aeree (biodisponibilità polmonare), mentre una larga parte della dose inalata (80-90%) si deposita nel cavo orofaringeo e viene assorbita per via orale attraverso il fegato per poi entrare nella circolazione sistemica (biodisponibilità orale). La somma di queste due biodisponibilità dà luogo alla cosiddetta "biodisponibilità sistemica".

Tra i vari steroidi inalatori, il fluticasone propionato non possiede una biodisponibilità sistemica, di conseguenza il suo effetto farmacologico si esplica principalmente a livello locale e quindi a livello delle vie aeree superiori e inferiori.

Il legame farmaco-proteico è un altro importante parametro da considerare al fine di determinare le proprietà farmacocinetiche degli steroidi inalatori, dato che solo la quota libera di farmaco è in grado di esplicare l'azione biologica. Un elevato legame farmaco-proteico è in grado di minimizzare le potenziali interazioni che potrebbero insorgere in seguito ad assorbi-

mento sistemico. Nei più recenti studi clinici è stato evidenziato che *beclometasone dipropionato*, *budesonide* e *fluticasone propionato* hanno tutti un 10% di quota di farmaco libero e quindi limitati effetti sistemici [5].

Alla luce di quanto esposto, il confronto tra le proprietà farmacocinetiche dei vari steroidi inalatori fornisce uno strumento valido per valutare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci. Al fine di minimizzare gli eventi avversi a livello sistemico, uno steroide inalatorio "ideale" dovrebbe possedere una bassa biodisponibilità orale, un elevato legame alle proteine plasmatiche e una buona *clearance*. *Mometasone furoato*, *ciclesonide* e *fluticasone propionato* possiedono tali caratteristiche [3].

3. Differenze in termini di sicurezza degli steroidi di inalatori nella popolazione pediatrica

Gli eventi avversi derivanti dall'uso di glucocorticoidi per via inalatoria sono spesso sottostimati nella pratica clinica quotidiana e, sebbene il trattamento con questi farmaci sia generalmente considerato sicuro nei bambini, il rischio di comparsa di reazioni avverse continua ad essere motivo di preoccupazione [6].

Questa problematica può limitare considerevolmente l'aderenza al trattamento, in particolar modo da parte dei genitori dei pazienti di età pediatrica, nonché degli adolescenti e delle persone anziane [7].

In seguito al trattamento a lungo termine con alte dosi di glucocorticoidi possono verificarsi eventi avversi sia a livello locale che sistemico.

Tali eventi, tuttavia, si verificano meno frequentemente rispetto alla somministrazione per via orale e possono essere minimizzati utilizzando i dosaggi minimi necessari e adottando misure atte a ridurre la deposizione del farmaco nella cavità orale, come, ad esem-

pio, l'utilizzo di distanziatori.

L'incidenza di comparsa di reazioni avverse varia a seconda del glucocorticoide utilizzato a causa delle differenze strutturali, ad esempio *ciclesonide* e *beclometasone dipropionato* sono composti inattivi che vengono attivati direttamente dalle esterasi polmonari e, per tale motivo, sono correlati ad una minore incidenza di comparsa di reazioni avverse. Le reazioni avverse che si verificano più frequentemente a livello locale sono: faringite, disфония, tosse, broncospasmo e candidosi orofaringea (5-10%).

I possibili effetti sistemici, invece, includono la soppressione surrenalica, soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), ritardo della crescita (soprattutto in bambini e adolescenti), riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma, assottigliamento delle pelle ed, infine, una serie di effetti psicologici e comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini).

Relativamente all'età pediatrica, gli eventi avversi correlati agli steroidi inalatori che si sono verificati con maggiore frequenza e che ne hanno limitato l'utilizzo sono stati la soppressione dell'asse ipotalamo-surrene, il ritardo della crescita e riduzione della densità minerale ossea.

3.1. Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

La soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene da parte degli steroidi inalatori è generalmente dose-dipendente ed è estremamente variabile in relazione alle caratteristiche del paziente e alla via di somministrazione del farmaco.

Vi è una significativa variabilità tra i pazienti per quanto riguarda il grado e la durata della soppressione surrenale in seguito ad una terapia con glucocorticoidi, pertanto è difficile stabilire il rischio relativo per ogni paziente.

Sono stati condotti diversi studi per valutare l'incidenza di tale reazione avversa in seguito al trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria ma i risultati ottenuti sono ancora fra di loro contrastanti. In particolare, la frequenza con cui insorge non è del tutto chiara e non è facile da quantificare. Da alcuni studi è emerso che fattori come la potenza del glucocorticoide inalatorio, la dose, la durata del trattamento, la via di somministrazione, le interazioni farmacologiche e il sito di attivazione del farmaco potrebbero avere un ruolo chiave nell'induzione della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene [8].

I risultati di un recente studio hanno dimostrato che la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene può insorgere in pazienti in trattamento con steroidi inalatori anche a dosi medio-basse, soprattutto se somministrati per un lungo periodo e, pertanto, in questi pazienti è necessario monitorare costantemente i livelli di cortisolo sierico al mattino per confermare o escludere una condizione di iposurrenalismo centrale iatrogeno. Nello stesso studio, inoltre, è emerso che *fluticasone propionato* è maggiormente correlato alla comparsa di tale reazione avversa, se confrontato con *budesonide* e *ciclesonide* [9].

Inoltre, anche altri studi eseguiti nella popolazione pediatrica hanno confermato che *ciclesonide*, rispetto a *fluticasone propionato*, sembra essere associata ad un rischio minore di insorgenza di eventi avversi a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene [10].

3.2. Effetti sulla crescita

Gli effetti sulla riduzione della crescita in bambini in trattamento con steroidi inalatori sono collegati all'effetto inibitorio esercitato da tali farmaci sul metabolismo del collagene di tipo I e III. La riduzione della crescita varia a seconda del glucocorticoide utilizzato ed è un effetto dose-dipendente. Ciononostante, è raccomandato monitorare l'andamento della crescita dei bambini in tratta-

mento con questi farmaci, indipendentemente dal dosaggio utilizzato. Sebbene in letteratura siano presenti numerosi studi condotti al fine di valutare l'incidenza di questa reazione avversa in bambini trattati con steroidi inalatori, tuttavia solo pochi di questi hanno considerato la riduzione della crescita un evento avverso significativo. Da una revisione generale degli studi presenti in letteratura si evince che il ritardo della crescita indotto da steroidi inalatori sembra essere massimo durante il primo anno di terapia e meno pronunciato negli anni successivi di trattamento. In particolare, una metanalisi pubblicata nella letteratura scientifica nel 2014 ha evidenziato una riduzione della velocità della crescita dose-dipendente in bambini in età prescolare con asma persistente da lieve a moderato in trattamento con steroidi inalatori indipendentemente dalla molecola utilizzata (*beclometasone dipropionato*, *ciclesonide*, *mometasone e fluticasone*) [11].

In aggiunta, una recente meta-analisi di 16 studi clinici randomizzati ha dimostrato che l'uso di steroidi inalatori (in particolare *budesonide*) nei bambini per 12 mesi riduce significativamente la velocità di crescita al follow-up a 1 anno. In particolare, in questi bambini è stata riscontrata una riduzione della velocità lineare di crescita pari allo -0,7% rispetto ai bambini non in trattamento con steroidi inalatori [12].

Al contrario, da un recente studio di *real life*, che ha valutato gli effetti sulla crescita a lungo termine in bambini in seguito al trattamento con *fluticasone propionato* a dosi medio-basse, non sono emerse differenze significative nella velocità di crescita [13].

In conclusione, alla luce dei risultati contrastanti che emergono dagli studi pubblicati nella letteratura scientifica, risulta necessario continuare le attività di monitoraggio in contesti di *real life* e condurre ulteriori studi al fine di ottenere una reale valutazione del rischio associato all'utilizzo di tali farmaci nei pazienti pediatrici.

3.3. Riduzione della densità minerale ossea/osteoporosi

I glucocorticoidi riducono la densità ossea per mezzo di molteplici meccanismi tra cui il ridotto assorbimento intestinale di Ca^{2+} , l'inibizione della formazione di osso, dovuta agli effetti soppressivi sugli osteoblasti, e stimolazione del riassorbimento per azione sugli osteoclasti. Inoltre, l'inibizione dell'assorbimento intestinale di Ca^{2+} da parte dei glucocorticoidi può portare ad un aumento secondario dell'ormone paratiroideo, con conseguente ulteriore aumento del riassorbimento osseo. Mentre per l'uso sistemico di questi farmaci tale reazione avversa è stata ampiamente dimostrata, relativamente agli steroidi per via inalatoria, e con particolare riferimento alla popolazione pediatrica, alcuni aspetti andrebbero ulteriormente approfonditi. In generale, i glucocorticoidi ad alte dosi per via inalatoria e quelli per via orale sono associati ad una riduzione della densità minerale ossea. Tuttavia, la terapia a lungo termine per via inalatoria rispetto a quella per via orale sembra essere associata ad una percentuale di insorgenza più bassa di tale evento avverso [14].

Alcuni studi condotti su bambini, infatti, non hanno evidenziato nessuna differenza significativa nella riduzione della densità minerale ossea tra pazienti trattati con corticosteroidi inalatori e quelli trattati con placebo. Per ciò che concerne gli adulti, esistono numerosi studi clinici controllati ma anche in questo caso non è emersa una riduzione significativa nella densità ossea in risposta al trattamento con steroidi inalatori.

4. Efficacia e sicurezza di fluticasone propionato, beclometasone dipropionato, budesonide e ciclesonide in bambini di età < 16 anni

Recentemente è stata pubblicata sulla rivista scientifica *Expert Review of Re-*

spiratory Medicine una revisione sistematica relativa agli studi clinici randomizzati (RCT, *randomized clinical trial*) condotti al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con steroidi inalatori in bambini di età inferiore a 16 anni affetti da asma bronchiale [15].

In particolare, sono stati analizzati 20 RCT condotti su un totale di 3370 bambini con asma al fine di evidenziare le differenze in termini di efficacia e di sicurezza tra *fluticasone propionato/beclometasone dipropionato* (7 RCT), *fluticasone propionato/budesonide* (10 RCT) e *fluticasone propionato/ciclesonide* (3 RCT). In linea generale, non sono emerse differenze significative in termini di efficacia e sicurezza, ad eccezione del confronto *fluticasone propionato/budesonide* che ha evidenziato una minore associazione tra *fluticasone propionato* e il rallentamento della velocità di crescita rispetto all'utilizzo di *budesonide*.

Pur trattandosi di un numero di studi inferiore, è importante sottolineare che i risultati ottenuti dagli studi condotti specificamente nella popolazione pediatrica sono pressoché simili a quelli ottenuti dagli studi condotti in età adulta [15].

5. Sicurezza a lungo-termine degli steroidi inalatori in età pediatrica: la farmacovigilanza

Negli ultimi anni, sono stati eseguiti numerosi studi al fine di delineare al meglio il profilo rischio/beneficio degli steroidi inalatori che rappresentano, ad oggi, il trattamento di prima scelta nel controllo a lungo termine dell'asma.

Tuttavia, risultano ancora scarsi gli studi condotti specificamente in popolazioni fragili, quali quella pediatrica, al fine di delineare al meglio il profilo rischio/beneficio di tali farmaci. Infatti, i risultati dello studio sull'uso off-label dei farmaci in Europa (2017) hanno dimostrato che nella popolazione pediatrica ancora molti farmaci, tra cui gli steroidi inalatori, vengono somministrati con un uso *off-label*. In particolare, uno studio pubblicato nel 2011 e condotto in bambini di età compresa tra 0 e 18 anni ha messo in evidenza che *budesonide* e il *beclometasone* sono associati ad un'alta percentuale di prescrizioni *off-label* in questa fascia di popolazione [16].

Al fine di agevolare lo sviluppo, le informazioni disponibili e l'accessibilità

di farmaci appositamente studiati per la popolazione pediatrica e garantire un'autorizzazione specifica per i medicinali destinati all'uso nei bambini, nel 2007 è stato introdotto il Regolamento Europeo relativo ai medicinali ad uso pediatrico (Regulation (EC) No 1901/2006) che prevede la conduzione di un Piano di Investigazione Pediatrica (PIP).

I PIP, consultabili sul sito dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), devono includere dettagli sul calendario e sulle misure proposte per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale per la popolazione pediatrica a cui è indirizzato e per la patologia a cui è destinato.

In tale contesto, la farmacovigilanza rappresenta un valido strumento al fine di ridurre i rischi associati all'utilizzo di farmaci nella popolazione pediatrica e di analizzare dettagliatamente il relativo profilo rischio/beneficio, talvolta ancora poco noto. Pertanto, attraverso i sistemi di segnalazione spontanea, non ancora sufficientemente diffusi in ambito pediatrico (*under-reporting*), è possibile effettuare un monitoraggio continuo e sistematico del profilo di sicurezza dei farmaci dopo la loro immissione in commercio.

Bibliografia

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Disponibile su: <http://ginasthma.org/gina-reports/>
2. SIGN 153. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network, September 2016
3. Padden J, Skoner D, Hochhaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids. *J Asthma*. 2008;45 Suppl 1:13-24.
4. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011 Feb 7;3(1):53-72.
5. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Sep;80(3):372-80. doi:10.1111/bcp.12637. Epub 2015 May 28. Review.
6. Hossny E, Rosario N, Lee BW, Singh M, El-Ghoneimy D, Soh JY, Le Souef P. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J*. 2016 Aug 12;9:26.
7. Capristo C., Rossi G. L'efficacia e la sicurezza del beclometasone dipropionato HFA. *Suppl. Recenti Prog Med* 2017; 108: S1-S11
8. Rao Bondugulapati LN, Rees DA. Inhaled corticosteroids and HPA axis suppression: how important is it and how should it be managed? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Aug;85(2):165-9.
9. Choi IS, Sim DW, Kim SH, Wui JW. Adrenal insufficiency associated with long-term use of inhaled steroid in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Jan;118(1):66-72. e1.
10. Agertoft L, Pedersen S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(1 Pt 2), e199-205 (2010).
11. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 17;(7):CD009878.
12. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 20;10(7):e0133428.
13. Hatziaorou E, Kouroukli E, Avramidou V, Papagianni M, Papanikolaou D, Terzi D, Karailidou M, Kirvassilis F, Panagiotakos D, Tsanakas J. A "real-life" study on height in pre-pubertal asthmatic children receiving inhaled steroids. *J Asthma*. 2018 Apr;55(4):437-442.
14. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun;2(6):487-96.
15. Yeo SH, Aggarwal B, Shantakumar S, Mulgirigama A, Daley-Yates P. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids relative to fluticasone propionate: a systematic review of randomized controlled trials in asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2017 Oct;11(10):763-778.
16. Sen EF, Verhamme KM, Neubert A, Hsia Y, Murray M, Felisi M, Giaquinto C, 't Jong GW, Picelli G, Baraldi E, Nicolosi A, Ceci A, Wong IC, Sturkenboom MC; TEDDY European Network of Excellence. Assessment of pediatric asthma drug use in three European countries; a TEDDY study. *Eur J Pediatr*. 2011 Jan;170(1):81-92

Corticosteroidi inalatori: ieri, oggi e domani. "Infernal Poker": paziente, nebulizzatore, patologia, farmaco

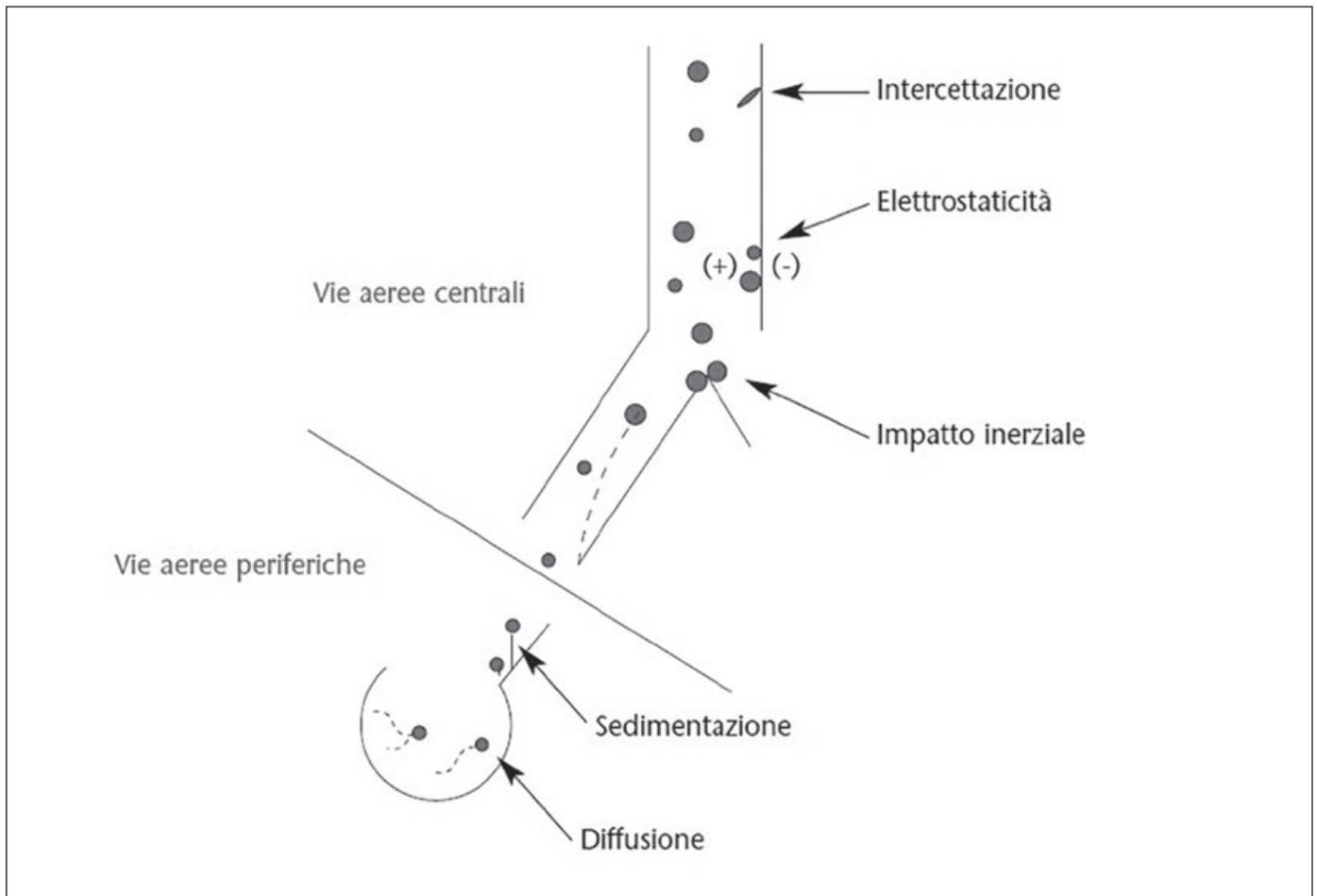
Kantar A

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)

I principali vantaggi clinici della somministrazione diretta dei farmaci a livello delle vie aeree sono la loro sicurezza e la loro efficacia: gli effetti collaterali sistemici sono ridotti al minimo, mentre alte concentrazioni di farmaco possono raggiungere direttamente il sito d'azione desiderato. La via inalatoria è la via di somministrazione più efficace nel distribuire il farmaco a livello del sito bersaglio costituito dalle vie aeree (sia alte che basse). Inoltre, la velocità d'azione di alcuni importanti farmaci quali i β_2 -agonisti short acting" inalatori è più rapida rispetto agli stessi se assunti per via orale, ne deriva una più rapida risposta terapeutica. Infine, sono richiesti dosaggi più bassi in quanto vi è una

deposizione diretta a livello del sito di interesse e vengono evitati i problemi d'incompleto assorbimento e dell'effetto di primo passaggio epatico. Anche da un punto di vista farmacocinetico si possono osservare alcuni vantaggi, come la differenza nel volume iniziale di distribuzione tra la via inalatoria e quella orale. Il volume iniziale di distribuzione dei farmaci per via inalatoria è limitato principalmente alle vie respiratorie, il che si traduce in un gradiente di concentrazione tra il tessuto bersaglio e la circolazione sistemica. Il farmaco inalato, di conseguenza, esercita il suo effetto mediante alte concentrazioni locali. Nel caso dei corticosteroidi, la terapia inalatoria è generalmente ef-

ficace tanto quanto la terapia sistemica; il vantaggio in questo caso deriva da un rapporto tra rischio e beneficio estremamente favorevole. I corticosteroidi assunti per via inalatoria sono più potenti rispetto a quelli somministrati per via orale, mentre gli steroidi orali risultano gravati da più frequenti effetti collaterali sistemici. Alla base di tali effetti collaterali vi è l'aumento delle concentrazioni sistemiche di corticosteroidi, dovuta all'assorbimento del farmaco a livello dei polmoni o del tratto gastrointestinale. Tra gli svantaggi generali dei farmaci per via inalatoria vi sono la complessità nel raggiungimento delle vie aeree inferiori, la necessità di un'appropriata tecnica di sommi-



nistrazione e il fatto che i dispositivi terapeutici risultino talvolta poco maneggevoli. Alcuni aspetti possono essere particolarmente problematici per i pazienti più piccoli.

Diversi fattori fisici determinano il sito di deposizione dopo la penetrazione del farmaco nelle vie aeree: Impatto inerziale, intercettazione, elettrostaticità, sedimentazione e diffusione (figura 1).

Per l'inalazione di farmaci, a livello delle vie aeree, sono disponibili diversi dispositivi. In base alla formulazione farmaceutica, questi dispositivi si dividono in tre categorie: nebulizzatori, inalatori pressurizzati predosati (pMDI) ed inalatori di polvere secca (DPI). Questi ultimi due sono i dispositivi più comunemente utilizzati, anche se entrambi sono ancora lontani da un device ideale per problemi legati alla formulazione del farmaco, alla sua dispersione e penetrazione nelle vie aeree, ad aspetti legati al paziente.

Le diverse linee guida per il trattamento dell'asma o rinite raccomandano la terapia inalatoria come prima scelta e indicano quale apparecchio va utilizzato in relazione all'età del bambino. Le linee guida presentano tuttavia inevitabilmente alcune limitazioni, che ne diminuiscono l'impatto sulla pratica clinica

quotidiana; non tengono conto della variabilità della risposta individuale, né della diversa disponibilità e dei differenti costi nelle varie realtà. Se la scelta della terapia inalatoria è spesso lineare, meno chiaro è il criterio di scelta del device.

Nella visione tradizionale, i nebulizzatori sono costosi, ingombranti e scomodi da gestire e mantenere, per cui essi risultano relegati nella terza fascia del mercato. Per quanto riguarda i nebulizzatori pneumatici tradizionali, essi vengono impiegati nell'erogazione di farmaci in diverse formulazioni farmaceutiche. Poiché dal punto di vista normativo esiste una netta separazione tra farmaco e nebulizzatore, è stato possibile, sia per il nebulizzatore che per i farmaci da nebulizzare, bypassare i requisiti normativi (studi in vivo ed in vitro) che rimangono invece indispensabili per i dispositivi pMDI o DPI. Di conseguenza la somministrazione di alcuni farmaci è poco sostenuta dalla medicina basata sulle evidenze.

Le recenti innovazioni tecnologiche introdotte nei nebulizzatori, insieme ad una maggiore comprensione dei fenomeni della nebulizzazione, hanno notevolmente migliorato l'efficienza nell'erogazione dei farmaci per via inalatoria. La somministrazione di farmaci per nebulizzazione è probabilmente

una delle aree meno chiare della pratica clinica, ciò è dovuto in larga parte allo scarso o assente controllo normativo. Le nuove tecnologie di nebulizzazione offrono una maggiore convenienza, una maggiore maneggevolezza ed un significativo aumento nell'erogazione dei farmaci inalatori. Attualmente sono disponibili sistemi efficienti che possono essere utilizzati con facilità e con diversi farmaci. I nebulizzatori mesh, per esempio, oltre a presentare un volume residuo quasi nullo, sono più veloci dei nebulizzatori pneumatici, ma anche molto più efficienti nella deposizione polmonare. Considerando tale scenario, nebulizzando una dose di una preparazione commerciale con un nebulizzatore mesh si eroga una quantità di farmaco molto più elevata rispetto a quella erogata dai nebulizzatori tradizionali e per tale motivo il rischio di sovradosaggio è elevato. Nella nebulizzazione di un farmaco, la caratteristica più importante è la solubilità del farmaco in acqua, questa infatti determina la grandezza delle particelle erogate e la loro capacità di penetrazione nelle vie aeree. In tabella 1 è riportata la solubilità di alcuni farmaci.

Purtroppo tuttora, sia per il paziente che per gli ospedali, i fattori che determinano la scelta del nebulizzatore non sono costituiti dalle caratteristiche

Farmaco	Solubilità in acqua (mcg/ml)
Salbutamolo	14.300
Ipratropio bromuro	10.000
Flunisolide	140
Triamcinolone acetone	21
Budesonide	16
Beclometasone 17-propionato	15,5
Beclometasone dipropionato	0,13
Fluticasone 17-propionato	0,14
Mometasone furoato	<0,1

Tabella 1.

e dall'efficienza del nebulizzatore bensì dal solo aspetto economico. D'altro canto, se da un lato i nebulizzatori di nuova generazione hanno un costo più elevato, questi consentono un maggior risparmio di farmaci e un'elevata efficacia con riduzione delle spese legate all'ospedalizzazione dei pazienti.

La scarsa conoscenza della fisica dell'aerosol nebulizzato, l'impatto della struttura del nebulizzatore sulla produzione dell'aerosol e l'influenza del pattern respiratorio del paziente sull'output del nebulizzatore hanno dato luogo a una molteplicità di interpretazioni cliniche.

I Distanziatori per pMDI solitamente incrementano la quota di farmaco depositato a livello polmonare. Tuttavia uno specifico distanziatore può comportarsi diversamente con diversi tipi di sostanze farmacologiche. Analogamente, lo stesso farmaco erogato tramite pMDI

può fornire risultati differenti se utilizzato con distanziatori differenti. La distribuzione e quindi la risposta farmacologica non può essere supposta come equivalente se si utilizzano differenti distanziatori o lo stesso distanziatore con diversi pMDI. Nello sviluppo di un pMDI per uno specifico farmaco dovrebbe pertanto essere prevista anche la validazione di almeno uno specifico distanziatore. Inoltre, quest'ultimo deve essere appropriato per il tipo di paziente per il quale è previsto l'utilizzo. I DPI permettono la produzione di particelle aerosolizzate nel momento in cui il paziente compie una manovra inspiratoria forzata attraverso l'apparecchio. Infatti l'energia necessaria per micronizzare la polvere e renderla respirabile è fornita dal paziente stesso grazie al suo flusso inspiratorio: in questa maniera oltre a non essere più necessaria la presenza di propellente non è neanche necessaria alcuna coordinazione tra l'inalazione e l'erogazione del farmaco. Il paziente però deve fare un respiro inalatorio forzato per degradare la polvere in piccole particelle respirabili e permettere così la penetrazione del farmaco nei polmoni. Questo evento

può essere problematico nei bambini in età prescolare e in soggetti con broncostruzione, perciò non sono indicati sotto i cinque anni di età. La quantità inalata con i DPI varia da 10 fino a 40% della dose nominale. Il principale svantaggio consiste nell'aumento dell'impatto iniziale del farmaco nella faringe e nelle vie respiratorie centrali.

È di fondamentale rilevanza saper identificare le dosi effettive di corticosteroidi che raggiungono i polmoni, la distribuzione regionale, e le modalità con le quali queste variabili possono essere influenzate dall'ostruzione delle grandi e piccole vie aeree. Il successo della terapia aerosolica dipende principalmente dalla possibilità che una dose adeguata di farmaco raggiunga i recettori specifici del tratto respiratorio.

Se a livello polmonare giunge una dose di farmaco sufficiente a ottenere una risposta clinica adeguata, questi dispositivi possono essere considerati soddisfacenti. Tuttavia rimane una significativa quantità di farmaco inutilizzata che non riveste alcun ruolo nel miglioramento clinico e che, anzi, può essere causa di effetti avversi. La sfida è quella di far giungere il farmaco inalato esclusivamente ai recettori polmonari specifici, in modo da ottimizzare la risposta terapeutica e minimizzare i potenziali effetti avversi.

I pattern di deposizione nelle vie aeree umane sono regolati da tre fattori principali: la geometria delle vie aeree, la distribuzione dimensionale aerodinamica delle particelle e il flusso inspiratorio del paziente. La prima variabile è una caratteristica strettamente intrinseca del paziente e, sebbene importante, non è correlata al sistema di generazione dell'aerosol. Le altre due variabili, invece, possono essere caratteristiche legate sia alla formulazione sia al dispositivo di erogazione.

Le particelle di aerosol con diametro tra 1 e 5 μm raggiungono le vie aeree più periferiche del polmone. Con un diametro maggiore di 3 μm si verifica

il viraggio della deposizione polmonare dalla periferia alle vie aeree centrali. La deposizione orofaringea aumenta quando si supera una dimensione delle particelle di 6 μm , mentre la perdita espiratoria è elevata per le particelle di diametro inferiore a 1 μm . Questi dati sono strettamente riferiti alle particelle trasportate dal flusso d'aria inspirata a volume corrente, mentre, quando le particelle sono erogate da un pMDI o DPI, la loro velocità è decisamente superiore rispetto alla velocità dell'aria inspirata, pertanto solo una piccola frazione della massa (frazione non balistica) sfugge alla deposizione inerziale nell'orofaringe e penetra nella trachea.

Un aerosol terapeutico può ottenersi mediante atomizzazione pneumatica, ultrasonica, idraulica, mediante dispersione di polvere secca o dispersione in un propellente a vaporizzazione istantanea. Ciascuno di questi processi ha aspetti peculiari che devono essere considerati quando si tenta di prevedere la deposizione polmonare degli aerosol generati dai dispositivi che impiegano queste tecniche. Lo stato fisico delle particelle può essere liquido, solido, in soluzione o in sospensione.

Qualsiasi dispositivo per l'inalazione (nebulizzatore, DPI o pMDI) genera un aerosol di farmaco in maniera differente, quindi risulteranno diverse anche le dimensioni delle particelle, la frazione respirabile, la deposizione e la distribuzione nel polmone. Conseguentemente, se lo stesso farmaco, alla stessa dose nominale, viene erogato con dispositivi differenti o in diverse formulazioni, può risultare non bioequivalente.

Gli attuali sistemi sanitari basati sul principio di gestione dei costi e contenimento della spesa, incoraggiano i medici a selezionare le formulazioni di minore costo: questo approccio, purtroppo, impedisce di scegliere la migliore preparazione in funzione del beneficio per il paziente e di considerare i progressi nello sviluppo dei farmaci e dei dispositivi.

Bibliografia

1. Kantar A, Mroueh S, Fiocchi A. A reappraisal of the clinical efficacy of nebulized flunisolide in pediatric asthma: the Italian experience *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(6):671-87.
2. O'Callaghan CL, White JA, Jackson JM, Barry PW, Kantar A. Nebulisation of corticosteroid suspensions and solutions with a beta(2) agonist. *J Pharm Pharmacol.* 2008;6(5):601-5.
3. Kantar A, Terracciano L, Fiocchi A, Rossi G. Corticosteroidi per la nebulizzazione: non tutti nascono uguali. *Pneumologia Pediatrica* 2009; 34: 83-102
4. Kantar A, Ragazzo V. Gli apparecchi per nebulizzazione tutti uguali? Implementare l'innovazione nella clinica. *Pneumologia Pediatrica* 2010;40:36-43.
5. O'Callaghan C, White JA, Kantar A. Nebulization of corticosteroids to asthmatic children: large variation in dose inhaled. *Respirology.* 2014;19(2):276-9.

Appropriata somministrazione dei CSI: rinite

Barberi S.

Dipartimento Materno Infantile ASST Fatebenefratelli-Sacco – Milano

La rinite allergica è una patologia infiammatoria acuta e ricorrente a carico della mucosa nasale che si manifesta con ostruzione nasale, prurito, starnutazione, rinorrea.

In base alla frequenza dei sintomi si parla di rinite intermittente quando i sintomi sono presenti in < 4 giorni/settimana o per < di 4 settimane; rinite persistente quando i sintomi sono presenti in > 4 giorni/settimana o per > di 4 settimane.

Gli allergeni più frequentemente responsabili sono graminacee, parietaria, ambrosia, olivo, betulla, acari della polvere ed epiteli di animali domestici.

I corticosteroidi nasali costituiscono il cardine della terapia della rinite allergica

in associazione agli antistaminici, e nei pazienti di età superiore ai 12 anni rappresentano il farmaco di prima scelta. In uno studio aperto randomizzato pubblicato nel 2018 è stato messo a confronto l'effetto di beclometasone dipropionato e cetirizina valutati mediante rinometria acustica, mostrando un maggiore incremento della pervietà delle vie nasali mediante CS nasale, associata ad effetti positivi sui sintomi, sulla qualità del sonno e sulla qualità di vita in generale.

La loro azione antinfiammatoria sulla mucosa nasale inizia circa 30 minuti dopo la somministrazione, ma il picco terapeutico viene raggiunto diverse ore dopo.

Non è documentata rilevante differenza di efficacia tra le varie molecole utilizzate, che sono principalmente fluticasone propionato, beclometasone dipropionato e mometasone fuorato.

I principali effetti indesiderati dei corticosteroidi nasali sono l'assottigliamento e la secchezza della mucosa nasale, associata a sintomi irritativi come bruciore, e l'epistassi, che richiedono la sospensione del ciclo terapeutico. Non sono invece documentati effetti avversi classicamente associati all'assunzione di corticosteroidi per via sistemica, quali effetti sull'accrescimento osseo e sulla funzionalità surrenalica.

Appropriata somministrazione dei CSI: asma

Capristo C, Arienzo MR, De Luca Picone C, Ortuso S, Sessa L, Messalli MT, Gallo MG.

Dipartimento della donna del bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli

La gestione dell'asma è stata rivoluzionata dall'avvento dei corticosteroidi per via inalatoria (inhaled corticosteroids o ICS) che posseggono un alto grado di efficacia e sicurezza. Il beclometasone dipropionato (BDP) è stato la prima molecola corticosteroidica testata nei primi anni Settanta in pazienti asmatici. Somministrato tramite aerosol o inalatori pressurizzati predosati (pMDI), il BDP aveva dimostrato di essere efficace nel ridurre i sintomi in pazienti precedentemente trattati con corticosteroidi a basso dosaggio per via orale. I CSI sono stati così prodotti per essere somministrati per nebulizzazione o tramite pMDI. Questi utilizzavano come gas propellente una classe di freon, i clorofluorocarburi (CFC), successivamente banditi per l'effetto dannoso sullo strato di ozono atmosferico e sostituiti con gli idrofluoroalcani (HFA). La sostituzione del propellente ha modificato la farmacocinetica e la farmacodinamica delle molecole, spesso migliorandone significativamente le prestazioni. La presente relazione si propone di analizzare i fattori che influenzano l'efficacia e la sicurezza degli steroidi. Per la dimostrata efficacia nell'inibire i diversi meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'asma, gli ICS sono oggi universalmente riconosciuti come i farmaci di fondo più efficaci nel trattamento di pazienti di ogni età. Molteplici studi hanno dimostrato come i ICS siano in grado di ridurre la flogosi delle vie aeree e l'iperreattività bronchiale, di migliorare la funzione polmonare, di diminuire la gravità dei sintomi e di prevenire efficacemente o ridurre l'insorgenza di attacchi d'asma. L'efficacia clinica si associa però ad alcune limitazioni e a qualche svantaggio. Infatti, anche se gli effetti collaterali sono certamente meno frequenti e meno gravi rispetto a quelli che si osservano con gli steroidi per via orale, rimangono problemi di sicurezza per

l'uso di alti dosaggi a lungo termine. Non vi è dubbio che preoccupazioni sui possibili effetti collaterali possano limitare considerevolmente l'aderenza al trattamento, specie da parte dei genitori dei pazienti pediatrici, ma anche degli adolescenti e delle persone anziane. Analizzeremo quindi i fattori che influenzano l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci.

Fattori che influenzano l'efficacia e la sicurezza degli ICS

I fattori che influenzano l'efficacia e la sicurezza degli ICS comprendono l'affinità recettoriale, la lipofilia, la biodisponibilità, il tempo di permanenza polmonare, il legame con le proteine plasmatiche, il volume di distribuzione, il metabolismo, l'emivita, la clearance e i sistemi di erogazione.

L'affinità recettoriale e le funzioni degli ICS

L'affinità recettoriale esprime la forza del legame chimico tra farmaco e recettore e ne rivela la potenza.

Poiché si tratta di una reazione reversibile, essa viene definita come costante di associazione o costante di affinità (K_a), che indica il rapporto tra la concentrazione del complesso farmaco-recettore e quella del farmaco e del recettore liberi. Più alta è l'affinità, maggiore sarà la formazione dei complessi farmaco-recettore e quindi l'effetto farmacologico a livello dell'organo bersaglio. La K_a degli ICS viene espressa come affinità recettoriale relativa, prendendo come valore standard uguale a 100 quello del desametasone.

Le funzioni dei corticosteroidi si esplicano attraverso una via genomica e una via non genomica.

I fenomeni indotti attraverso la via genomica si manifestano con un intervallo di qualche ora, perché dipendono della trascrizione di proteine con azione anti-infiammatoria (trans-attivazione) e/o dall'inibizione della produzione e/o della funzione di proteine pro-infiammatorie (trans-repressione). Molto più rapidi, invece, sono i fenomeni indotti attraverso la via non-genomica. Questa prevede l'interazione diretta del farmaco con fattori di trascrizione, come le mitogen-activated protein (MAP)-chinasi, o l'attivazione delle vie calcio (Ca^{++})-dipendenti o di "secondi messaggeri" coinvolti nei meccanismi di trasduzione del segnale, come l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP).

Tuttavia, la natura ubiquitaria del recettore per i glucocorticoidi fa sì che l'elevata affinità recettoriale possa condizionare anche gli effetti collaterali sistemici, agendo sulle funzioni di una grande varietà di cellule dell'organismo. Per aumentarne la sicurezza, alcuni ICS vengono somministrati come "pro-farmaci", molecole caratterizzate da una bassa affinità recettoriale che vengono successivamente trasformate nell'organismo in composti più attivi dagli enzimi cellulari. Se gli enzimi deputati all'attivazione del profarmaco si trovano principalmente nel tessuto polmonare, la relativa "selettività tissutale" ridurrà ulteriormente il rischio di provocare effetti collaterali sistemici.

La lipofilia e il tempo di permanenza polmonare

La lipofilia rappresenta la tendenza di una sostanza a sciogliersi più facilmente in un solvente apolare, come l'etere o il cloroformio, piuttosto che in acqua. Al contrario delle sostanze polari, che presentano una carica parziale positiva e una negativa su parti oppo-

ste della molecola, le sostanze apolari (come i ICS) sono definite idrofobiche o lipofile perché tendono a instaurare deboli interazioni con l'acqua ma a formare un vero e proprio legame chimico con i lipidi, producendo un estere. Il legame può successivamente essere idrolizzato da enzimi che rilasciano la molecola libera, nella sua forma attiva. La lipofilia favorisce l'assorbimento di farmaci come i corticosteroidi che devono attraversare la membrana delle cellule bersaglio per raggiungere i loro recettori intra-citoplasmatici. La membrana cellulare, infatti, è formata da un doppio strato fosfolipidico all'interno del quale sono contenute le proteine. Il cortisonico ideale dovrebbe possedere: a) un tempo di residenza polmonare relativamente elevato e quindi una prolungata attività anti-infiammatoria locale; b) una dismissione dal polmone al sangue relativamente lenta; c) una rapida eliminazione attraverso gli emuntori, una volta raggiunto il torrente circolatorio.

La biodisponibilità e il metabolismo

Un fattore fondamentale nella valutazione degli ICS fa riferimento alla quota del farmaco che viene assorbita a livello delle vie aeree ("biodisponibilità polmonare") e a quella che raggiunge la circolazione sanguigna, tramite l'assorbimento a livello dell'apparato gastrointestinale ("biodisponibilità gastrointestinale"). La somma di queste due biodisponibilità da luogo alla cosiddetta "biodisponibilità sistemica" che è associata agli effetti sistemici avversi.

Dopo l'inalazione, una quota considerevole della dose erogata (circa il 40-90%) viene ingerita e diventa disponibile per l'assorbimento sistemico. L'entità della quota dipende dalle caratteristiche del sistema di erogazione, dall'assorbimento del farmaco da parte del tratto gastro-enterico e dalla sua metabolizzazione durante il primo passaggio attraverso il fegato con il sistema portale e, successivamente, raggiunta la circolazione sistemica, anche

attraverso altri organi e apparati. Anche la dose del farmaco che raggiunge le vie aeree inferiori, e che non è eliminata dalla clearance muco-ciliare, viene rilasciata nelle vene polmonari e confluisce nella circolazione sistemica. Il farmaco viene poi eliminato principalmente dal fegato, attraverso la bile, e in minima parte dall'emuntorio renale.

La biodisponibilità sistemica e pertanto determinata non solo dalle caratteristiche chimiche della molecola, ma anche dall'efficienza del sistema di erogazione, dal tipo di formulazione del farmaco (soluzione, sospensione, polvere), dalle proprietà fisiche delle particelle generate dall'erogatore e dall'abilità del paziente di utilizzarlo. È auspicabile che la biodisponibilità sistemica degli ICS sia bassa, poiché non contribuisce agli effetti benefici, ma è responsabile dei possibili effetti sistemici avversi.

Il legame con le proteine

Una volta raggiunta la circolazione sistemica, gli ICS si legano alle proteine plasmatiche. Questa proprietà si è dimostrata importante nel valutare la farmacocinetica e la farmacodinamica di un farmaco, soprattutto per quanto riguarda la sicurezza, poiché: a) il legame con le proteine trattiene gli ICS nel flusso sanguigno, ne impedisce la diffusione nei tessuti; b) solo le molecole libere sono farmacologicamente attive; c) il legame con le proteine non impedisce l'inattivazione del farmaco da parte del fegato. Tutti gli ICS in commercio sono caratterizzati da un elevato legame alle proteine plasmatiche (>70%).

Il volume di distribuzione

Il rapporto tra la concentrazione di farmaco nel plasma e nei tessuti è espresso dal volume di distribuzione. Quando si fa riferimento agli ICS, il volume di distribuzione è più importante per valutare la sicurezza della molecola piuttosto che l'efficacia. Infatti, la sua

attività farmacologica dipende non solo dalla concentrazione presente nel tessuto, ma anche dalla quota legata al sito di azione e dall'affinità recettoriale: più a lungo verrà trattenuto nei polmoni, più protratta sarà l'emivita finale dopo l'inalazione. Un'emivita protratta può determinare l'accumulo del farmaco quando questo venga somministrato per lunghi periodi.

La clearance

L'indice terapeutico di un farmaco dipende anche dalla rapidità con la quale esso viene eliminato dall'organismo. La clearance plasmatica viene espressa come volume di sangue depurato per unità di tempo. Gli ICS sono metabolizzati principalmente dal fegato e la clearance plasmatica massima è di circa 90 l/min, un valore che corrisponde al flusso ematico epatico. Gli ICS che sono metabolizzati non solo dal fegato, ma anche da altri organi, possono avere una clearance superiore a 90 l/min.

I sistemi di erogazione

Gli ICS vengono somministrati utilizzando i nebulizzatori, gli inalatori di polvere secca (DPI) e i pMDI. I dispositivi più utilizzati sono i pMDI, bombolette pressurizzate di piccole dimensioni e di uso facile e veloce. Il farmaco è in soluzione o in sospensione in un propellente gassoso, addizionato a piccole quantità di tensioattivo, per impedire l'aggregazione delle particelle e rilasciato sotto forma di aerosol. Come precedentemente detto, i vecchi pMDI utilizzavano come gas propellente i clorofluorocarburi (CFC), sostituiti ora dagli idrofluoroalcani (HFA) meno dannosi per l'ozono atmosferico. Per facilitarne il corretto uso e incrementarne l'efficacia, sono state adottate delle piccole camere di espansione, i cosiddetti "distanziatori" (o *spacers*), che rendono più semplice per i pazienti sincronizzare l'inspirazione con l'attivazione del pMDI e consentono di inalare solo le particelle respirabili, riducendo così la biodisponibilità orale. Le dimensioni delle particelle rilasciate

dai pMDI non sono uniformi, variando da <1 a >10 μm : solo quelle con un diametro aerodinamico compreso tra 0,43 e 4,7 μm rappresentano la frazio-

ne respirabile perché in grado di depositarsi a livello delle basse vie aeree. Le particelle di diametro superiore a 5 μm impattano a livello dell'orofaringe,

mentre quelle con diametro inferiore a 0,5 μm si comportano come un gas inerte e vengono espirate.

Appropriata somministrazione dei CSI: effetti collaterali

Martelli A, Atzeri F, Serradori L.

UOC Pediatria. Ospedale G. Salvini. Garbagnate Milanese

I cortisonici inalatori (CSI) sono somministrati prevalentemente per due vie: quella nasale e quella orale.

La via nasale viene utilizzata perlopiù nella cura della rinite allergica mentre la via orale è quella da preferire per la terapia di fondo dell'asma bronchiale.

La terapia steroidea inalatoria apporta parecchi vantaggi rispetto a quella orale. Ecco i principali:

- Necessità di somministrare una quantità di farmaco inferiore grazie al trattamento topico
- Rapidità di comparsa dell'effetto terapeutico
- Minori effetti collaterali

Gli effetti collaterali dei corticosteroidi inalatori

Effetto collaterale, in medicina e in farmacologia, indica genericamente qualsiasi effetto non previsto o non desiderato (non necessariamente nocivo) legato all'azione farmacologica di una sostanza terapeutica.

A differenza dei cortisonici assunti per via orale o per via parenterale, l'inalazione degli steroidi provoca effetti collaterali meno marcati rispetto agli steroidi somministrati per altra via.

Gli effetti collaterali possono essere sistemici o locali.

Gli effetti sistemici più importanti, anche ma non solo, in relazione alla dose globale assunta, possono determinare soppressione della crescita staturale, insufficienza surrenalica iperglicemia, peggioramento del controllo glicemico giornaliero nel diabete mellito tipo 1 e 2 e decremento della densità mineralizzazione ossea.

Nella tabella 1 sono riportate le categorie di bambini/ragazzi più a rischio per presentare le manifestazioni cliniche sistemiche indotte da CSI

Probabilmente non tutte le molecole di CSI hanno lo stesso impatto sull'asse ipotalamo-ipofisario. Ad esempio, il beclometasone dipropionato, testato in monodose e per via nasale nel bambino con rinite allergica perenne, ha dimostrato che, il profilo del cortisolo sierico nelle 24 ore, era del tutto sovrapponibile fra il gruppo trattato e il gruppo placebo a voler dimostrare l'assenza di effetto sull'asse ipotalamo-ipofisario².

Gli effetti collaterali locali, invece, sono di minore entità. La terapia inalatoria orale può facilitare la comparsa di raucedine e moniliasi orale. Una prolungata terapia inalatoria nasale con steroidi può provocare epistassi, xerosi delle mucose nasali e faringee e alterazioni dei sensi (olfatto e gusto).

In dettaglio, per le singole molecole inalatorie nasali, gli eventi indesiderati (E.I.) locali più frequenti sono riportati nella tabella 2.

In merito al bambino con asma bronchiale che esegue terapia di fondo con CSI possiamo riassumere quanto segue:

- I CSI sono generalmente sicuri, ma eventi avversi endocrini possono verificarsi
- Non sempre gli eventi avversi correlano con dosi elevate di CSI
- Il bambino con scarso controllo dell'asma, dopo verifica, ha bisogno di un incremento di dose seguito da riduzione in fase di controllo.
- Non è raccomandato ridurre dose di CSI se non si verifica controllo dell'asma per il pericolo di esacerbazioni polmonari o necessità di successivi trattamenti con steroidi orali ad alte dosi.

Ma è possibile avere reazioni allergiche ai corticosteroidi inalatori?

Si è sempre pensato che gli steroidi, farmaci che per antonomasia sono destinati ad un effetto anti-infiammatorio, anti-edemigeno e anti-allergico in genere non siano responsabili di reazioni di ipersensibilità. Invece, benché rare,

Eventi avversi	Bambini ad alto rischio
Soppressione della crescita staturale	Tutti i bambini/ragazzi che assumono CSI e, in contemporanea, altri farmaci che possono indurre deficit di crescita
Insufficienza surrenalica	Bambini/ragazzi asintomatici e sintomatici con fattori di rischio: elevata dose giornaliera, assunzione contemporanea di CSI ed altra molecola steroidea o basso BMI
Iperglicemia o diabete mellito 1 e 2	Bambini/ragazzi con fattori di rischio o segni di insulina resistenza che assumono elevate dosi giornaliere
Peggioramento del controllo glicemico giornaliero nel diabete mellito tipo 1 e 2	Bambini/ragazzi con diabete mellito dopo inizio del trattamento con CSI o dopo incremento della dose
Decremento della densità mineralizzazione ossea	Malattie croniche, malnutrizioni o contemporanea e prolungata assunzione di altri farmaci che possano ridurre la mineralizzazione ossea

Tabella 1. eventi avversi sistemici dei CSI e bambini ad alto rischio¹

Molecola	Mometasone furoato	Fluticasone furoato	Fluticasone propionato	Budesonide	Beclometasone dipropionato
Biodisponibilità	<1%	<=1%	<=1%	11%	20%
Rapidità azione	7-11 ore	8 ore	8 ore	Da 24 ore a 2-3 giorni	2-3 giorni
Numero di erogazioni	60; 140	60; 120	60; 120	50; 100	100
Mcg per erogazione	50	27,5	50	50	100
Età	>6 anni	>6 anni	>4 anni	>6 anni	>6 anni
Dosaggio	50 mcg/die per narice	27,5 mcg/die per narice	50 mcg/die per narice	200 mcg/die per narice	200 mcg/die per narice
E.I. più frequenti	Cefalea, epistassi, faringite, bruciore al naso, irritazione e ulcerazione del naso	Epistassi, ulcera-zione nasali, cefalea	Epistassi, secchezza/irritazione naso e gola, alterazioni olfatto e gusto, cefalea	Epistassi, irritazione nasale, starnuti, reazioni cutanee	Epistassi, secchezza/irritazione naso e gola, alterazioni olfatto e gusto, glaucoma, reazioni cutanee

Tabella 2. caratteristiche delle differenti molecole steroidee per inalazione nasale

sono riportate reazioni allergiche ai corticosteroidi (CS) per via sistemica, orale o parenterale. Le reazioni allergiche ai CS effettivamente esistono ed un meccanismo immunologico, dovuto alle IgE o alle cellule T, è stato dimostrato. La preliminare definizione diagnostica di queste situazioni sospette riguardano l'utilizzo di test cutanei ed in vitro ma, in molti casi, il test di provocazione in vivo è ancora necessario per confermare la diagnosi

I pazienti con ipersensibilità ad una molecola steroidea possono tollerare altri composti per via inalatoria. Pertanto, in caso di necessità terapeutica, non vanno preclusi a priori tutti gli steroidi inalatori.

Un corretto iter diagnostico, da eseguire in centri specializzati, è raccomandato in questi casi.

Le reazioni allergiche agli steroidi inalatori sono davvero rare e sono, perlopiù, rappresentate da reazioni cutanee peri-orali per le terapie inalatorie steroidee con nebulizzazione del farmaco ed inalazione attraverso l'uso di mascherina. In realtà i CS inalati, considerati terapia di scelta nel trattamento dell'asma e della rinite allergica, possono essere responsabili di reazioni cutanee e sembrano essere più frequenti di quanto riportato³. Occorre ricordare che, talvolta, il responsabile della reazione allergica non è la molecola steroidea come tale ma il benzalco-

nio cloruro, un eccipiente costituito da una miscela di sali di ammonio quaternari. Si tratta di una molecola, utilizzata nei preparati commerciali perché caratterizzata da un'elevata capacità disinfettante e germicida, con ampio spettro d'azione anche su miceti e batteri. Sono stati descritti 3 casi trattati con il mometasone spray dove il responsabile della reazione allergica era in realtà il benzalconio cloruro⁴. Il benzalconio cloruro può essere responsabile di reazioni di tipo I e tipo IV che possono manifestarsi con rinorea determinando, in virtù della patologia iniziale del bambino per cui è stato utilizzato il farmaco, una difficile diagnosi differenziale.

Bibliografia

1. Kapadia CR et al. Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children. *JAMA Pediatr.* 2016;170:163-70.
2. Hampel FC Jr. et al. No hypothalamic-pituitary-adrenal function effect with beclomethasone dipropionate nasal aerosol, based on 24-hour serum cortisol in pediatric allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:137-42.
3. Guillot B. Adverse skin reactions to inhaled corticosteroids. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;1:325-9.
4. Lechien JR et al. Contact allergy to benzalkonium chloride in patients using a steroid nasal spray: A report of 3 cases. *Ear Nose Throat J.* 2018;97(1-2).

XXXI

Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



SOCIETÀ
AFFILIATA ALLA SIP



Rotte Sicure per Orizzonti di Salute



24-27 Ottobre 2019

Centro Congressi *Sheraton Lake Como Hotel*

ATTI XXX CONGRESSO NAZIONALE SIPPS

ABSTRACT E COMUNICAZIONI ORALI

Spontaneous dissemination of DKA prevention campaign successfully launched in Nineties in Parma's province

Antonina Marta Cangelosi, Ilaria Bonacini, Roberta Pia Serra, Dora Di Mauro, Brunella Iovane¹, Valentina Fainardi², Carla Mastrorilli², Maurizio Vanelli³

Postgraduate School of Pediatrics, ¹ Regional Diabetes Center, Children Hospital, ² Research Doctorate in Medical Science, ³ University Centre on health systems organization, quality and sustainability, University of Parma, Parma, Italy

Aim: to investigate how much effectiveness of the historical campaign of DKA prevention at T1D diagnosis has survived in Parma's province where this was launched in Nineties, and how much it has spontaneously spread in the neighboring provinces.

Method: children aged 6-14 years with newly diagnosed T1D coming from province of Parma (Group 1) and from two other nearby provinces (Group 2) were investigated. Clinical and laboratory data were retrospectively collected from medical files of each patient and included age, gender, capillary pH, serum bicarbonate, 3-beta-hydroxybutyrate (3HB), glycated hemoglobin (HbA1c) at the time of admittance from 1st January 2012 and 31 December 2016.

Results: no DKA condition was globally found in 25/36 patients (69.4%): 16/17 and 9/19 patients belonged to Group 1 and 2 respectively ($p=0.002$). Mild or moderate DKA was reported in 5.9% patients of Group 1 and in 47.31% ($p=0.005$)

patients from Group 2. Severe DKA was observed in only 1 child from Group 2. Normal 3-beta-hydroxybutyrate (3HB) serum levels was reported in the 25 patients without DKA at diabetes diagnosis. Duration of hyperglycemia-related symptoms before overt T1D diagnosis was shorter (4.6 ± 2.5 days) in patients with 3HB levels <1 mmol/dl than in those with 3HB levels exceeding 1 mmol/dl (9.6 ± 4.2 days, $p<0.0001$). HbA1c values were on average lower in patients without DKA ($9.9\pm 1.2\%$) than in patients with DKA at diabetes diagnosis ($13.60\pm 1.3\%$; $p<0,001$).

Conclusion: 1) the campaign for DKA prevention, launched in Nineties and renewed at beginning of Twenties in Parma's province, continues to be effective in the same province after several years; 2) in the two control provinces despite no information campaign being officially promoted in loco, an unexpected decrease in severe DKA incidence as well a shorter latency before overt T1D diagnosis were observed in the same period.

Gestione integrata del bambino con eccesso ponderale : il ruolo della scuola

Cupertino V.

U.O. Pediatria di Comunità, D. S. Valle Crati, ASP Cosenza.

Per la multifattorialità, la variabilità della gravità e le implicazioni sulla salute, il trattamento dell'obesità va condotto a più livelli, coinvolgendo diverse professionalità con un approccio *lifecourse* legato alle varie fasi della vita. È fondamentale ricordare che il bambino interagisce con l'ambiente (microsistemi) e non solo quello della famiglia. Altri microsistemi, che a loro volta interagiscono tra di loro, esercitano un ruolo sullo sviluppo dei bambini, quali la scuola e gli spazi dedicati alle attività ricreative o sportive, dove esistono altri adulti che assumono ruoli significativi nella loro vita (teoria ecologica di Bronfenbrenner). Uno dei maggiori ostacoli alla gestione efficace dell'obesità è la mancanza di coordinamento e di alleanze dei vari settori interessati. L'approccio all'eccesso ponderale va centrato sul bambino e sulla famiglia, con obiettivi di cambiamento semplici e condivisi. Principale riferimento è il Pediatra che deve sostenere la famiglia e creare un'alleanza Pediatra – Scuola – Famiglia.

La scuola, al pari della famiglia e del contesto socio-ambientale, è decisiva anche dal punto di vista relazionale, vista l'influenza dei pari e dell'ambiente scolastico in toto; pertanto nel suo ruolo istituzionale di educazione non solo culturale è luogo privilegiato per implementare azioni preventive ma può intervenire anche nella cura dell'obesità. Per quanto riguarda l'alimentazione, infatti, la maggior parte dei bambini consuma a scuola il pranzo e due spuntini, circa il 50% dell'apporto calorico quotidiano. Anche per l'Attività Fisica almeno il 50% dovrebbe essere svolta nell'orario scolastico. Dunque le iniziative che può offrire la scuola sono tante.

È auspicabile garantire una formazione di buon livello agli educatori affinché offrano un sano stile alimentare e motorio, insegnino le trappole della pubblicità, la diversità, ad affrontare derisione e bullismo e riconoscano i segnali d'allarme per i disturbi del comportamento alimentare. La comunità e gli ambienti educativi e sanitari possono essere fonti di sostegno per i ragazzi.

Oggi si investe molto nella "formazione empowering" non solo dei clinici ma anche degli educatori. Soprattutto in adolescenza la famiglia non è sufficiente. Occorre dare al ragazzo un ruolo adeguato alla sua maturazione ed al suo bisogno di autonomia, assicurando rinforzi positivi e dando voce alle emozioni.

È l'unica possibilità di aumentare motivazione, autostima e autoefficacia.

Follow up dello stato nutrizionale di una coorte di bambini della provincia di Cosenza da 8 a 12 anni

Cupertino V,¹ Bartoletti S,² Biasi M.³

¹ U.O. Pediatria di Comunità, D. S. Valle Crati, ASP Cosenza; ² U.O. Medicina dello Sport, Dipartimento di Prevenzione, D. S. Valle Crati, ASP Cosenza; ³ Esperto Statistico, Regione Calabria

L'elevata prevalenza dell'obesità in età pediatrica è un problema di sanità pubblica, alla base delle principali malattie croniche non trasmissibili. I bambini italiani risultano i più obesi d'Europa, con percentuali che si amplificano nelle regioni del sud dove l'eccesso ponderale riguarda due bambini su cinque. La Calabria in particolare, come evidenzia l'ultima rilevazione di oKkio alla salute, mostra un trend decisamente sfavorevole. Questo studio analizza una coorte di bambini nel territorio dell'ASP di Cosenza.

Obiettivi

Monitorare il BMI (Body Mass Index) e la CV (Circonferenza Vita) in un gruppo di 512 bambini (b.) (F238 M274) nell'anno scolastico (a.s.) 2011-12 (terza primaria età media 8 a. e 5 m.), effettuando due follow up. Il primo nell'a.s. 2013-14 (quinta primaria età media 10 a. e 3 m.) su 484 b.(F234 M250), il secondo nell'a.s. 2015-16 (seconda classe secondaria di primo grado età media 12 a. e 4 m.) su 468 b.(F213 M255).

Metodi

Sono stati eseguiti rilievi antropometrici: peso, altezza, CV; età e sesso; calcolato il BMI (cut-off rif. studio di Cole).

Risultati

Il 39% dei b. di 12 anni presentano eccesso ponderale (28% sovrappeso e 11% obesi) leggermente ridotto rispetto all'età di 10 anni (eccesso ponderale il 40,1% dei b. di cui 28,9% sovrappeso, 11,1% obesi) ma ancora aumentato rispetto al rilievo degli 8 anni (37,7% dei b. di cui 23,4% sovrappeso e 14,2% obesi). Le femmine obese si riducono dal 15% a 8 anni al 7% a 10 anni, con lieve risalita a 12 anni (8,45%). I maschi obesi rimangono tali da 8 a 10 anni (15%) con lieve calo a 12 anni (13,3%). Si rileva incremento dei sovrappeso in entrambi i sessi (22% a 8 anni diventa 25,6% a 10 anni e 28,6% a 12 anni nei M; nelle F il 25,2% a 8 anni diventa 32,5% a 10 anni con lieve riduzione a 12 anni 26,76%). Il valore della CV risulta maggiore del 90° centile nel 100% dei b. obesi, nel 96,15% dei b. sovrappeso e nel 14,69% dei b. normopeso.

Conclusioni

Lo stato ponderale dei bambini osservati nei cinque anni rimane quasi immutato. Si osserva un lieve trend in calo delle bambine obese con oscillazioni nelle tre rilevazioni ma un incremento dei sovrappeso in entrambi i sessi fino all'età adolescenziale. La CV > del 90° centile anche in una piccola percentuale di b. normopeso. I risultati mostrano la necessità di azioni incisive e sinergie inderogabili che portino ad una inversione di tendenza viste le ripercussioni dell'obesità sulla salute, soprattutto quando inizia nell'età evolutiva.

Quando l'anamnesi vale piu' di mille....accertamenti!!!

Giordano L, Pandolfi M, Colombo V, Scalora L, Marvaso S, Carlisi D, Giacomet V, Barberi S, Bernardo L

Martina, 15 anni, giunge alla nostra attenzione in PS per febbre da 72 h associata a vomito ed alvo diarroico. Agli esami ematochimici riscontro di lieve leucopenia (GB 3510/mm³ di cui N 37,3%, L 37,3%) e piastrinopenia (PLT 128,000/mm³) con indici di flogosi negativi. Trattenuta in osservazione per terapia infusione, per miglioramento clinico e ripresa dell'idratazione per os veniva dimessa dopo 12 h con diagnosi di gastroenterite. Secondo accesso presso il nostro PS dopo 48 h per persistenza di iperpiressia in assenza di altra sintomatologia. Agli esami ematochimici peggioramento della leucopenia (GB 2840/mm³ con N 52,%, L 38%) e della piastrinopenia (PLT 107,000/mm³) per cui veniva ricoverata presso il nostro Reparto per gli accertamenti del caso. Durante la degenza per febbre intermittente in assenza di localizzazione venivano eseguiti emocoltura, urinocoltura e tampone faringeo: negativi. Ai controlli seriatati dell'emocromo progressione della leucopenia con valore minimo di GB 2100/mm³ ed indici di flogosi persistentemente negativi. Ex adjuvantibus intrapresa terapia antibiotica parenterale prima con Amoxicilina-Acido Clavulanico indi con Ceftriaxone con scarso beneficio. Sierologie per Herpes virus 1/2, Adenovirus, Parvovirus B19, CMV, Toxoplasma, EBV, Brucella, Salmonella, Mycoplasma negative. Negativi aspirato midollare, RMN encefalo, ecocardiografia, ecografia addome ed RX torace. Escluse inoltre patologie autoinfiammatorie con screening autoimmune. Per il persistere della leucopenia, dell'iperpiressia con associato rash cutaneo al tronco nel sospetto di una Kawasaki incompleta si decideva per infusione di Ig, pertanto come di prassi eseguito test per HIV 1-2 risultato positivo su due campioni, elevata la carica virale. Alla luce di tale dato veniva eseguito colloquio con la ragazza che riferiva di aver avuto rapporti sessuali non protetti con un coetaneo, quest'ultimo febbrile ed astenico da alcune settimane. M. veniva trasferita presso Centro specialistico per le cure del caso. Il caso di Martina ci insegna l'importanza di un'approfondita anamnesi anche sessuale nel paziente adolescente. La relazione tra adolescenti e sessualità è delicata e spesso superficiale: i ragazzi non hanno le informazioni necessarie, non usano precauzioni e rischiano di contrarre malattie sessualmente trasmesse che credono non esistano o non li riguardano. Aumenta, secondo il Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, il contagio del virus HIV in Occidente a causa dell'aumento di comportamenti a rischio e della mancanza di prevenzione ed informazione. Non è un problema da sottovalutare, utile educarli alla sessualità sin da piccoli, al rispetto di se' stessi e del proprio corpo, fino alla consapevolezza di fare sesso in modo sicuro.

Vitamina D e sonno: quale correlazione?

Guarnera L, Mercurio R, Malandrucolo C, De Giovanni A, Vania A.

Diversi lavori hanno mostrato una significativa correlazione tra valori di vitamina D e quantità/qualità del sonno. Nessuno studio però si è focalizzato sui bambini. È noto come il deficit di vitamina D sia largamente diffuso anche in Italia, tanto più nella sottopopolazione sovrappeso/obesa. Scopo dello studio è indagare tale correlazione nei bambini sp/ob.

Abbiamo selezionato un campione di 71 pazienti (31 m.) prepuberi, età media $8,14 \pm 1,7$ aa. sp/ob ($z\text{-BMI} = 2,19 \pm 0,39$), che non assumevano supplementi vitaminici. Per tutti abbiamo richiesto dosaggio della vit. D e indagato durata e qualità del sonno, chiedendo di riferirci le abituali ore di sonno in periodo scolastico ed eventuali disturbi (russamento, cefalea mattutina, astenia, apnee, sudorazione notturna, risvegli improvvisi, insonnia iniziale, irrequietezza, stanchezza diurna).

Il campione è stato suddiviso in 3 gruppi in base al dosaggio di vit. D (A = <20 mg/dl, B = 20-30 mg/dl, C ≥ 30 mg/dl), omogenei per numerosità, età e $z\text{-BMI}$, confrontandoli tra loro per ore di sonno e quantità di disturbi riferiti (Tab 1). Nessuna delle variabili è significativamente diversa tra i gruppi.

La popolazione è stata poi suddivisa in base al numero di disturbi del sonno (D = nessun disturbo, E = 1-2 disturbi, F = 3-4, G = 5-6), valutando per ciascun gruppo $z\text{-BMI}$ e vit. D. Anche così non sono state riscontrate differenze significative (Tab. 2).

Il nostro lavoro, contrariamente ai dati presenti in letteratura e riferiti alla popolazione adulta, non mostra alcuna correlazione tra livelli di vitamina D e caratteristiche del sonno in età pediatrica. Le differenze nei sottogruppi non solo non risultano significative, ma non si riscontra neppure un trend di correlazione tra le variabili considerate. Ciò potrebbe essere giustificato dalla numerosità del campione, dal *self-report* del dato anamnestico e dai fattori confondenti il dosaggio vitaminico (stagionalità e differenze inter-laboratorio). In accordo con i dati epidemiologici, risulta peraltro una preoccupante prevalenza di ipovitaminosi D (69%). È dunque raccomandabile la supplementazione invernale di vit. D nei soggetti a rischio quali i bambini con sp/ob.

	A	B	C
N (m)	25 (9)	24 (12)	22 (9)
Età	$7,63 \pm 1,53$	$8,52 \pm 1,68$	$8,29 \pm 1,97$
$z\text{-BMI}$	$2,24 \pm 0,3$	$2,11 \pm 0,37$	$2,2 \pm 0,49$
Ore sonno	$9,42 \pm 0,81$	$9,12 \pm 0,78$	$9,47 \pm 0,58$
N° disturbi	$1,8 \pm 1,75$	$2,33 \pm 1,8$	$1,9 \pm 1,64$

Tabella 1.

	D	E	F	G
Età	$8,2 \pm 1,65$	$8,09 \pm 1,75$	$8,01 \pm 2,05$	$8,6 \pm 0,84$
$z\text{-BMI}$	$2,2 \pm 0,32$	$2,19 \pm 0,4$	$2,22 \pm 0,44$	$1,96 \pm 0,23$
Vit. D	$22,88 \pm 7,3$	$26,01 \pm 11,75$	$26,89 \pm 10,34$	$29,52 \pm 12,34$

Tabella 2.

Diabetic ketoacidosis at the onset of Type 1 diabetes in young children. Is it time to launch a tailored campaign for DKA prevention in children <5 years?

Brunella Iovane^{1,4}, Antonina Marta Cangelosi¹, Ilaria Bonaccini¹, Dora Di Mauro¹, Chiara Scarabello^{1,4}, Arianna Panigari², Alessandra Tiri², Carla Mastroianni³, Valentina Fainardi³, Icilio Dodi⁴, and Maurizio Vanelli⁵

¹ Regional Diabetes Center for children; ² Post-graduate School of Pediatrics; ³ Research Doctorate in Medical Science; ⁴ Department of General Pediatrics and Emergency; ⁵ Center on health systems organization, quality and sustainability, Children Hospital and University of Parma, Parma, Italy

Aim: To analyze clinical characteristics associated with the occurrence of diabetic ketoacidosis (DKA) at the onset of type 1 diabetes (T1D) in children aged <5 years in order to identify early signs or symptoms useful to prevent DKA appearance.

Methods: Data of patients with newly diagnosed T1D aged <5 years (Group 1) and 6-10 years old (Group 2) coming from the province of Parma were collected in the period 2012-2016.

Results: Mild/moderate ketoacidosis at diabetes diagnosis occurred more frequently in Group 1 than in Group 2 patients ($p < 0.0015$). Severe DKA incidence was higher in children below 5 (21.8%) than in those over 5 years of age (3.75%; $p = 0.021$). Latent period before overt T1D diagnosis was longer in Group 1 than in Group 2 patients ($p = 0.0081$). During this latent period similar indicators were recorded among parents of children <3 years old: frequent use of disposable baby diapers (87%), wet baby diapers because of a large amount of urine (86%), body weight loss (79%). In children aged 3-4 years reported symptoms consisted of polyuria (89%), polydipsia (79%), fatigue (72%). In Group 2 patients predominant signs concern unusual episodes of enuresis.

Conclusions: We believe that it is time to launch a DKA prevention campaign tailored for children under 5 years old and focused just on the above-mentioned three warning signs. Information program must involve pediatricians, pediatric nurses, new moms and nursery school teachers.

Effectiveness of a tailored medical support to overcome the barriers to education, treatment and good metabolic control in children with type-1 diabetes from ethnic minorities

Brunella Iovane¹, Antonina Marta Cangelosi², Ilaria Bonaccini², Carla Mastroianni³, Dora Di Mauro², Valentina Fainardi³, Giovanni Chiari¹, Marilena Maltese², Carlo Caffarelli², Maurizio Vanelli⁴

¹ Regional Diabetes Center for children; ² Postgraduate School of Pediatrics; ³ Research Doctorate in Medical Science; ⁴ Centre on health systems organization, quality and sustainability, Children Hospital and University of Parma, Parma, Italy

Aim: To analyze the effectiveness of a tailored medical support to help children from ethnic minorities to achieve the same good metabolic control of autochthonous peers with type-1 diabetes (T1D).

Methods: Children <10 years of age belonging to ethnic minority (EM) families (Group 1) were compared with autochthonous peers (Group 2) who received the diagnosis of T1D in 2014-2016. The Protocol for minorities included other than the standard protocol: booklets translated in ethnic minority languages; weekly visits at home or at school; family-guides; clinic visits supported by professional interpreters. After twelve months of this approach, parents of ethnic minority children answered a short questionnaire concerning satisfaction about educational tools for diabetes management.

Results: From 1st January 2014 to December 31st 2016, 72 children received the diagnosis of T1D at the University Children Hospital of Parma, Italy. Nineteen children belonged to an EM family (26.38%), and were included in the Group 1. Twenty-one autochthonous peers were randomly recruited for the Group 2. T1D was diagnosed at the same mean age in Group 1 (5.2 ± 2.2) and in Group 2 patients (5.7 ± 2.4). Metabolic derangements at diagnosis were more severe in Group 1 than in Group 2 patients. However, patients of both Groups showed a similar decrease in HbA1c levels during the first 3 and 6 months post diagnosis. Patients did not differ in mean insulin doses at discharge and at follow up. The calls to the emergency toll-free telephone number were more numerous from the parents from Group

1 than from the parents of Group 2. Total cost to implement the tailored protocol in Group 1 was higher of 87% compared with the standard protocol used for Group 2 patients. Great majority of parents reported to be satisfied with the provided diabetes education program.

Conclusions: The results of this study suggested that children from EM families can achieve the same good metabolic control of autochthonous peers with T1D, providing a cost-effective tailored support to their family members.

Vitamina D e grasso viscerale: correlazione e ruolo della supplementazione

Malandruccolo C, Mercurio R, Guarnera L, Sciarretta C, Vania A.

Negli ultimi anni vari studi hanno indagato il ruolo della vit. D nel controllo metabolico, analizzando la correlazione, nella popolazione pediatrica, tra aumento di insufficienza/deficit di vit. D e aumento di incidenza di sindrome metabolica.

Scopo dello studio, valutare in età pediatrica l'associazione tra insufficienza/deficit di vit. D e obesità viscerale – valutata quantitativamente, via ecografia bidimensionale, con lo spessore del grasso epicardico (EAT) – e ruolo della supplementazione con colecalciferolo (+ dietoterapia) nel migliorare il quadro metabolico.

Abbiamo studiato 36 pazienti prepuberi (Tanner 0), età media $7,8 \pm 1,29$ aa., sp/ob ($z\text{-BMI} = 2,15 \pm 0,45$), valutando BMI, livelli sierici di 25-(OH)D3 ed EAT al tempo t_0 e t_1 (dopo 6 mesi).

A tutti i pazienti è stato assegnato un regime alimentare normocalorico in base al personale fabbisogno energetico giornaliero e, nei bambini con insufficienza/deficit di 25-(OH)D3, anche 400 UI/die di vit. D.

È emersa una forte relazione negativa tra livelli iniziali di vit. D e $z\text{-BMI}$ ($r = 0,09$; $p = 0,011$), meno forte tra vit. D ed EAT ($r = -0,335$; $p = 0,049$), in linea con i dati presenti in letteratura.

Suddividendo i pazienti in 2 gruppi in base alla supplementazione (gruppo A) o meno (gruppo B) con vit. D, i pazienti del gruppo A hanno avuto una maggior riduzione del grado di obesità viscerale rispetto a quelli a sola dietoterapia, con un $\Delta\text{EAT} = -0,28$ nel gruppo A ed un $\Delta\text{EAT} = +0,09$ nel gruppo B ($p < 0,001$ al t di Student), dati in linea con recenti studi che mostrano un ruolo importante della vit. D sulla secrezione delle adiponectine.

L'andamento dello $z\text{-BMI}$, invece, si è mostrato essere indipendente dall'assunzione di vitamina D, con una riduzione paragonabile in entrambi i gruppi ($p = \text{n.s.}$ al t di Student).

Non è certo che il miglioramento dei parametri sia effettivamente dovuto alla vit. D: la maggiore "medicalizzazione" dei pazienti (sia pure solo come supplemento in vit. D) può infatti influire sulla compliance dei pazienti alla dietoterapia, rappresentando così un fattore confondente.

Ci proponiamo perciò in futuro di confrontare in doppio cieco due gruppi di pazienti, così da eliminare o almeno ridurre, tra i fattori confondenti, la possibile maggiore compliance da parte dei pazienti sotto trattamento con colecalciferolo.

Aderenza di adolescenti obesi alla dieta mediterranea

Mobilia S, Cuccurullo I, Cimino S, Sticco M, Buongiovanni C, Franzese A

Introduzione

In Italia più di 1 bambino su 3 si trova in una condizione di sovrappeso o obesità (Secondo l'OMS il 45,6% sono bambini di 8 anni e il 43,8% di 9 anni). Dai dati di Okkio alla Salute 2014 si evidenzia un'incidenza più alta nelle regioni del Sud e del Centro. ($\geq 37\%$).

Tali problemi sono causati da cattive abitudini alimentari e da stili di vita poco salutari. E' doveroso chiedersi per quale motivo dati così allarmanti siano riscontrati in un Paese che da secoli offre un modello mediterraneo, che si fonda su un'alimentazione bilanciata ed uno stile di vita salutare.

E' stata comprovata l'efficacia della Dieta Mediterranea nella prevenzione di alcune complicanze associate all'obesità, quali i fattori di rischio cardiovascolare, in bambini e adolescenti obesi.

Scopo

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'aderenza alla Dieta Mediterranea di soggetti adolescenti con obesità moderata o grave.

Metodi

Sono stati reclutati 40 pazienti adolescenti (età 13-17 anni, M F) alla prima visita presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università Federico II. Per valutare la corrispondenza tra le abitudini alimentari degli adolescenti in esame e i principi della Dieta Mediterranea è stato utilizzato il Mediterranean Diet Quality Index for Children and Adolescents (KIDMED).

In base al punteggio ottenuto al Kidmed, i pazienti sono stati suddivisi in 3 categorie: bassa aderenza (score <4), moderata aderenza (score tra 4 e 7), ottima aderenza (score >7)

Risultati

Dai risultati emerge correlazione tra alto livello di istruzione dei genitori e aderenza alla dieta mediterranea. All'aumentare della scolarità dei genitori corrisponde anche un minore eccesso ponderale dei figli ($p < 0,05$). Suddividendo i pazienti in due gruppi in base al BMI Z-score: obesità moderata ($ZBMI < 2 DS$) e obesità grave ($ZBMI > 2 DS$); troviamo una correlazione inversa tra BMI Z Score e Kidmed score, ovvero una più alta aderenza alla dieta mediterranea è correlata ad un più basso BMI Z Score, seppur in modo non statisticamente significativo.

Rispetto alla popolazione generale campana, i soggetti del nostro studio avevano più bassa aderenza alla dieta mediterranea (57%), maggiore percentuale di soggetti che saltano la prima colazione (62%), più frequente consumo di dolci e cibi spazzatura, più alta percentuale che non pratica attività fisica e che trascorre molte ore in attività di screen time.

Conclusioni

I nostri risultati indicano la necessità di interventi mirati ad aumentare l'aderenza alla dieta mediterranea e alla diminuzione dei comportamenti sedentari.

Alterata alimentazione in adolescenti di sesso femminile: confronto tra danzatrici, anoressiche e ragazze con diabete tipo 1

Mobilia S, Cuccurullo I, Cimino S, Sticco M, Buongiovanni C, Franzese A

Introduzione

I Disturbi del Comportamento Alimentare, rappresentano un importante problema socio-sanitario a causa della sempre più larga diffusione nella popolazione adolescenziale e, in alcuni casi, persino prepuberale.

Un esordio precoce può comportare, infatti, un rischio maggiore di danni permanenti secondari alla malnutrizione, soprattutto a carico dei tessuti che non hanno ancora raggiunto una piena maturazione, come le ossa e il sistema nervoso centrale. Una diagnosi precoce è in grado di assicurare speranze più concrete di guarigione rendendo più efficaci gli interventi di cura.

Scopo

Valutare le differenze nella composizione della dieta e nelle abitudini alimentari di un gruppo di adolescenti di una scuola di danza messe a confronto con pazienti con anoressia nervosa e pazienti con diabete mellito di tipo 1, scelti come modello di soggetti educati da esperti.

Metodi

I partecipanti allo studio erano 32, tutte femmine, di età 11-17 anni, suddivise in tre gruppi: 10 danzatrici (Gruppo DZ), 12 anoressiche (Gruppo AN) e 10 affette da diabete mellito di tipo 1 da almeno sei mesi (Gruppo DM). Sono stati rilevati peso, altezza, BMI e BMI z-score ed è stata calcolata la composizione bromatologica della dieta tramite un diario alimentare di 3 giorni. È stato valutato l'intake calorico, l'eventuale presenza di restrizioni alimentari, le scelte alimentari più diffuse, i nutrienti carenti e quelli assunti in quantità adeguata.

Risultati

L'apporto calorico medio giornaliero del gruppo di adolescenti ballerine (1377 kcal/die - 55,8% rispetto al fabbisogno) è intermedio tra un'assunzione calorica normale e quella restrittiva praticata dai soggetti anoressici (946,2 kcal/die - 39,9 % rispetto al fabbisogno); da considerarsi insufficiente tenendo presente anche l'attività sportiva. La quota proteica è elevata e simile nei gruppi DZ e AN (rispettivamente 20,5% e 20,7%) con valori che si discostano significativamente ($p \leq 0,05$) da quelli del gruppo DM (15,9%). Per il consumo di lipidi si riscontra una differenza significativa ($p \leq 0,05$) tra il gruppo AN (26,9%) e DM (33,8%). L'intake di calcio è risultato essere insufficiente nei tre gruppi.

Conclusioni

Bassi apporti calorici e lo squilibrio dei nutrienti possono essere la spia di un atteggiamento eccessivo di autocontrollo della dieta nelle adolescenti che praticano la danza (o lo sport). Sarebbe opportuno inserire programmi di prevenzione rivolti non solo ad allievi ma anche ad insegnanti e genitori, con lo scopo di promuovere lo stato di salute psico-fisica e corrette abitudini alimentari.

Studio osservazionale epidemiologico: Progetto Tandem!

Venturelli L,* Cornelli MG,** Capasso MM,*** Gruppo ristretto di Coordinamento.

*Pediatria di famiglia, Bergamo, responsabile scientifico del progetto; **Psicologa Psicomotricista, Sesto S. Giovanni(MI), ***Logopedista, Monza;

Lo studio che proponiamo è uno studio osservazionale, multicentrico, longitudinale, prospettico, epidemiologico con due rilevazioni a breve distanza di tempo nello stesso bambino, attraverso questionario autosomministrato e compilato dai genitori. Lo studio, che ha come società proponente la stessa SIPPS, ha ricevuto il nulla osta definitivo dal Comitato Etico della Provincia di Bergamo in data 9 aprile 2018.

Razionale

I genitori possono sempre più essere parte integrale e cosciente dello sviluppo dei loro bambini anche e soprattutto sotto il profilo dello sviluppo psicomotorio, linguistico, relazionale. In un mondo dove la delega ad altri (la scuola, i servizi socio sanitari) è spesso facile o indotta, pensiamo sia utile studiare proprio il comportamento dei bambini dando ai loro genitori il compito di osservarli, di stimolarli, di seguirli: da qui il nome TANDEM, a significare uno strumento per far progredire genitori e figli, che pedalano a diverse velocità, ma in sincronia per crescere insieme!

Stimiamo di poter analizzare le risposte inerenti 1000 – 1200 bambini di età compresa tra i tre mesi ed i 6 anni, mediante l'attivazione di altrettante famiglie referenti a circa 50 pediatri di libera scelta, distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Il **disegno** dello studio è:

condurre un sondaggio sulla normale quotidianità del comportamento infantile, rilevato attraverso il coinvolgimento delle famiglie da parte dei pediatri

condividere con i genitori la percezione dello sviluppo psicofisico del loro bambino.

Ad oggi, infatti, non esistono studi epidemiologici rilevati direttamente nella quotidianità, benché siano molto sviluppati e noti gli aspetti clinici dello sviluppo psicofisico in età pediatrica.

Il beneficio diretto atteso consiste nell'attivazione delle risorse dei genitori, rivolgendoci direttamente a loro per il controllo delle competenze del loro bambino, attraverso le attività quotidiane.

Il beneficio indiretto è l'aumento della valorizzazione del ruolo dei genitori, in quanto protagonisti diretti dell'Osservazione e della Rilevazione delle attività e delle competenze del loro bambino.

Vogliamo sottolineare che lo scopo primario di questo studio non è screenare i bambini borderline e quelli patologici, cosa che potrebbe verificarsi in un secondo momento, ma testare la normalità del comportamento infantile, percepito ed agito dai genitori, nell'ambiente familiare, attraverso due flash di rilevazione.

Il sondaggio è predisposto per la osservazione delle attività in due tempi (1° flash – 1° flash) distanziati di due mesi l'uno dall'altro.

In linea con gli indirizzi di prevenzione primaria, vogliamo proporre uno strumento ai genitori, valorizzandone il ruolo, per rilevare le competenze del loro bambino, attraverso le attività quotidiane. Questa è l'innovazione!

Il lavoro si propone di comprendere ciò che i bambini fanno nelle situazioni di interazione quotidiana direttamente nell'ambiente familiare, ottenendo un profilo di sviluppo a tutto tondo sulle competenze psicorelazionali. Il coinvolgimento attivo dei genitori, durante l'Osservazione – Azione, consente loro di mettersi in gioco e di conoscere le varie aree di sviluppo, in modo interattivo, permettendo di individuare nuove soluzioni e risorse quotidiane, attraverso le attività proposte nel Questionario stesso.

Lo studio pilota, pubblicato e citato nella bibliografia con il titolo "Mille gradini e...l'attivazione dei genitori" evidenzia la fattibilità della ricerca già testata con 100 famiglie.

Le aree di sviluppo sottoposte ad osservazione sul bambino sono 8 (tab 1)

	Aree di sviluppo
Aree	Definizione area
1	Sviluppo funzioni corpo
2	Sviluppo consapevolezza dell'ambiente circostante
3	Sviluppo sociale ed emotivo
4	Gioco
5	Linguaggio
6	Sviluppo cognitivo
7	Motricità' generale
8	Motricità' fine

Tabella 1.

si, si suggerisce di inviare il bambino a livello specialistico.

Dopo il primo flash, si invitano i genitori a "lavorare" col proprio figlio nelle attività poco presenti al primo sondaggio per valutare il range di modificazione al 2° Flash: ogni genitore può, così, constatare l'ampliamento delle competenze del proprio bambino, attraverso l'aumento del repertorio delle attività, non prese in considerazione precedentemente al primo flash.

Se dopo il 2° Flash, nonostante i genitori abbiano messo in campo le attività indicate e non siano rimasti "alla finestra", non si ottenessero i risultati migliorativi attesi,

Riassumendo, gli **obiettivi primari** della ricerca sono:

- Rilevare la NORMALITA' DEL COMPORTAMENTO INFANTILE, PERCEPITO DALLE FAMIGLIE NELLA QUOTIDIANITA'
- Valutare le MODIFICAZIONI del comportamento, indotte dall'Osservazione, ad una seconda rilevazione ravvicinata nel tempo

Lo studio si è posto l'obiettivo di analizzare anche 2 ulteriori **end point secondari**:

- Valutare eventuali trend di risposte diverse nel confronto tra le risposte raccolte in aree geografiche differenti
- Validare l'utilizzo del Sondaggio come strumento:
 - a. facile per i Genitori
 - b. utile al Pediatra, in quanto sensibile nel rilevare agevolmente gli alert, tramite le risposte riportate nel questionario.

Sono stati previsti dei **criteri** di inclusione dello studio:

- età compresa tra 3 mesi e 6 anni
- iscrizione nelle liste dei pazienti dei singoli PLS

e criteri di esclusione:

- età inferiore a 3 mesi
- pazienti non iscritti negli elenchi del PLS
- pazienti visitati fuori dallo studio (a domicilio, presso i centri vaccinali, ecc,)
- pazienti con disturbi del neurosviluppo già diagnosticati,
- pazienti affetti da patologie cromosomiche o metaboliche interferenti con l'aspetto psicomotorio
- pazienti nati prima della 34^a settimana o piccoli per età gestazionale (meno di 2.500 kg alla nascita)
- pazienti i cui genitori non siano in grado di comprendere la lingua italiana o che rifiutino di partecipare allo studio

Composizione del questionario

Le 14 Guide relative al questionario utilizzato (Tabelle di Kuno Beller, modificate), sono inviate con e-mail ad ogni pediatra unitamente alla Presentazione della ricerca (tab 2)

Modalità raccolta dati

Attraverso la Tabella Excel, il programma operativo delinea, in automatico, il profilo in quanto le singole attività costituiscono degli indicatori parametrati in fasi di età specifiche, suddivise in aree ed in fasi. In ogni area ed in ogni fase, le richieste corrispondono ad un punteggio variabile da 1 - 0,50 - 0,25 - 0, fino ad oggi. La nostra ricerca

intende valutare le risposte secondo lo schema della tabella 3; sarà valorizzata la situazione in cui il genitore risponde con **“non so”** attribuendo un punteggio adeguato.

Guida che sceglie il pediatra		
Fase	Eta'	Nome file
I	3 Mesi	1 Guida 3 mesi
Ii	6 Mesi	2 Guida 6 mesi
Iii	9 Mesi	3 Guida 9 mesi
Iv	1 Anno	4 Guida 1 anno
V	1 Anno e 6 mesi	5 Guida 1 anno e 6 mesi
Vi	2 Anni	6 Guida 2 anni
Vii	2 Anni e 6 mesi	7 Guida 2 anni e 6 mesi
Viii	3 Anni	8 Guida 3 anni
Ix	3 Anni e 6 mesi	9 Guida 3 anni e 6 mesi
X	4 Anni	10 Guida 4 anni
Xi	4 Anni e 6 mesi	11 Guida 4 anni e 6 mesi
Xii	5 Anni	12 Guida 5 anni
Xiii	5 Anni e 6 mesi	13 Guida 5 anni e 6 mesi
Xiv	6 Anni	14 Guida 6 anni

Tabella 2.

Tipi di risposta scelta dal genitore	
Si	S - l'attività e' presente
No	No - l'attività non e' presente
Ns	Non so - l'attività non e' rilevata
Qv	Qualche volta - l'attività viene svolta completa, ma raramente
Ip	In parte - l'attività viene svolta solo in alcune sue parti

N0ta: il genitore digita x alla risposta prescelta nella casella preordinata del file: guida..Mesi/anni foglio fase-questionario

Tabella 3.

Step

- Ad ogni pediatra vengono inviate le 14 fasi del Questionario, denominate in base all'età.
- Il pediatra invita il genitore alla partecipazione alla Ricerca.
- In base all'età del bambino, il pediatra invia il file al genitore, contenente la Guida relativa alla classe d'età del bambino, dopo aver acquisito i Consensi Informati e l'indirizzo e-mail.
- Ricevuto il file, è il genitore che compila il Questionario del Sondaggio e lo inoltra al pediatra, tenendo l'originale per la compilazione al secondo Flash.
- Il pediatra rileva il profilo delle risposte dei genitori sul loro bambino ed inoltra semplicemente la e-mail a percorso.crescita.integratomail.com per l'elaborazione statistica, sulla base del modello del prototipo delle prime 100 Guide.

Dati ricercati

- La rilevazione statistica delle varie possibilità di risposte
- L'analisi delle frequenze espresse in percentili
- L'individuazione condivisa, fra il gruppo di ricerca, degli alert, ossia della soglia delle deviazioni standard.

Campionamento

I criteri di inclusione sono suddivisi solo in base all'età, possibilmente, nei primi due mesi dall'avvio della ricerca. Dall'invio delle domande del Questionario al ritorno delle risposte, l'invito ai genitori è che compilino il primo flash,

entro una settimana e che lo inviino appena compilato al pediatra. Dopo 2 mesi, i genitori compileranno il secondo flash (dopo 1 mese nel primo anno di vita) e rispediranno, al pediatra il tutto, entro una settimana per evitare dispersioni. Dopo il primo flash, il genitore è invitato ad incrementare semplicemente il proprio repertorio di attività attingendole dalla Guida stessa.

Il numero di Guide da somministrare per ciascun pediatra è di 2 per ciascuna classe di età prevista (sono 14 le classi di età) per un totale di 28 schede complessive.

I pazienti saranno reclutati, attraverso un campionamento casuale, tra quelli che si presenteranno consecutivamente, a partire dalla data di inizio dello studio, nell'ambulatorio di ciascuno dei PLS partecipanti. I pediatri saranno invitati a tenere la registrazione dei pazienti selezionati, di quelli non selezionati e degli eventuali rifiuti a partecipare.

Analisi Statistica

Per ognuna delle età considerate, verranno calcolate le distribuzioni dei punteggi raggiunti, e alcuni indici sintetici: medie, mediane, quartili per le variabili numeriche, proporzioni per quelle categoriche. In particolare verranno misurati due endpoint primari: a) la proporzione di bambini con un livello di sviluppo non soddisfacente e b) la proporzione di risposte non positive al primo flash che diventeranno positive al secondo. Il valore atteso dell'endpoint a) è all'incirca pari al 10%, secondo i dati di letteratura.

Per quanto riguarda l'endpoint b) ci aspettiamo una proporzione di risposte non positive al primo flash pari a 20% (con n=864, 173 risposte non positive al primo flash) e una riduzione del 70% (121 risposte che si modificano nel secondo flash) con un valore atteso pari al 6% di risposte non positive al secondo flash.

Modalità di trasferimento dei dati adeguata alla legge sulla privacy

Dopo che i pediatri partecipanti avranno raccolto tutte le informazioni in forma anonima indicando solo le iniziali dei pazienti, i dati raccolti verranno inviati a percorso.crescita.integrato@gmail.com.

Prima di questo invio è prevista la criptatura dei dati mediante apposito programma. Il database, sempre in forma anonima e criptata verrà quindi trasmesso a uno statistico per l'analisi dei dati.

I pazienti interessati saranno previamente informati e dovranno manifestare per iscritto un consenso specifico.

Il trasferimento di dati sarà effettuato dal titolare del trattamento, cioè dal responsabile scientifico dello studio; i dati saranno conservati presso i soggetti esterni che eventualmente collaborano con il promotore per la gestione e l'analisi statistica per il solo periodo di tempo non superiore a quello necessario per definire il rapporto finale della ricerca o pubblicare i risultati dello studio.

Reclutamento dei pediatri

La partecipazione a questa ricerca è libera da parte dei pediatri che desiderano collaborare. Tuttavia, per facilitare le adesioni di gruppi omogenei di pediatri, sono state individuate aree in cui ci fosse un riferimento preciso a comitati etici locali già attivati dai colleghi per velocizzare la partecipazione: al momento attuale si sono formalizzati gruppi di circa 10 pediatri per area, nelle province di Bergamo, Napoli-Salerno, Novara, Piacenza.

Considerazioni finali

Lo studio in questione dovrebbe confermare la duttilità delle Guide come strumento utile alle famiglie per riappropriarsi di una genitorialità responsabile e partecipata sullo sviluppo del proprio bambino; dovrebbe rappresentare una "fotografia" dello stato di salute psichica e relazionale del bambino per il pediatra. Potrebbe essere proposto come Guida di riferimento semplice e intuitiva da consigliare e consegnare ai bilanci di salute a tutti i genitori tramite i pediatri per seguire le tappe dello sviluppo dei bambini.

Bibliografia

- Mantovani, S. (a cura di) (2015), Le tavole di sviluppo di Kuno Beller (volume 1 e 2) – Uno strumento di osservazione per educatori e genitori, Junior, Bergamo
- Rizzolati, G., Sinigaglia C., (2006), So quel che fai, il cervello che agisce e i neuroni specchio, Raffaello Cortina, Milano
- Gallesi, V., Guerra, M., (2015), Lo schermo a specchio, Raffaello Cortina, Milano
- Camaioni L., Volterra V., Bates E., (1986), La comunicazione del primo anno di vita, Boringhieri, Torino
- Vicari S., Di Vara S. (a cura di) (2017), Funzioni Esecutive e disturbi dello sviluppo, Erickson, Trento.
- Brazelton T. B., Nugent J.K., G. Rapisardi (a cura di) (1997), Scala di valutazione del comportamento del neonato, Elsevier
- Cornelli, M.G., Capasso, M.M, Venturelli, L. (2017), Mille gradini e...l'attivazione dei genitori, 375-385, XXIX Congresso SIPPS, Venezia
- Società Italiana di Pediatria e Prevenzione Sociale (2017), Il bambino nella sua Famiglia. Guida pratica per i genitori – "Percorso Crescita",183-194, ed Sintesiinformatica, Milano

Elenco partecipanti al gruppo di lavoro sul progetto:

- Giuseppe Di Mauro, Presidente Sipps
- Leo Venturelli, Pediatra coordinatore (leventu@libero.it)
- Maria Grazia Cornelli, Psicologa, Psicomotricista (mgrazia.cornelli@libero.it)
- Michela Maddalena Capasso, Logopedista (michelamaddalena.capasso@gmail.com)
- Gherardo Rapisardi, Pediatra (gherardo.rapisardi@uslcentro.toscana.it)
- Giacomo Biasucci, Pediatra (g.biasucci@ausl.pc.it)
- Maria Pia Libè, Pediatra (mariapialibe@libero.it)
- Maria Carmen Verga, Pediatra (vergas@virgilio.it)
- Roberto Sacchetti, Pediatra (rosacc@tin.it)
- Francesco Di Mauro, Pediatra (fdimauro7@gmail.com)
- Marco Carotenuto, NPI (marco.carotenuto@unicampania.it)
- Valentina Lanzara, NPI (valelanz87@hotmail.it)
- Elisabetta Bacca, NPI (elisabetta.bacca@fastwebnet.it)
- Roberto Buzzetti, statistico, epidemiologo (robuzze@gmail.com)

ATTI XXX CONGRESSO NAZIONALE SIPPS

ABSTRACT
NAPULE È ... LUCI OMBRE ABBAGLI
28 APRILE - 1 MAGGIO 2018

Disturbi della coordinazione motoria e abilità sociali: studio osservazionale

Bitetti I, Vitiello A, Romano P, Cerroni F, Lanzara V, Precenzano F, Ferrentino RI, Carotenuto M.

UOSD Neuropsichiatria Infantile; Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Introduzione

Il disturbo della coordinazione dinamica (DCD) è definito da DSM-5 come una capacità di coordinazione motoria al di sotto delle aspettative per età e livello cognitivo.

La prevalenza attuale è stimata circa 5-6% e numerose sono le comorbidità possibili.

Scopo dello studio è verificare le capacità relazionali di una popolazione di bambini con DCD.

Materiali e Metodi

57 bambini (32 maschi e 25 femmine) con DCD di età compresa tra 8 e 12 anni (media 9.12 ± 2.48) reclutati presso Centri di riabilitazione delle regioni Campania e Sicilia sono stati confrontati con 82 bambini (47 maschi e 35 femmine) di età media 8.49 ± 3.12 dallo sviluppo tipico.

Criteri di esclusione sono stati: obesità, malattie neurologiche, deficit sensoriali.

I due gruppi sono stati valutati tramite Questionario sulla Coordinazione Motoria (DCDQ) e Social Responsiveness Scale (SRS) per la valutazione del comportamento sociale.

Risultati

I due gruppi sono comparabili per età ($p=0.206$) e sesso ($p=0.971$). Differenze statisticamente significative sono state identificate per i punteggi alla scala DCDQ07 (49.72 ± 3.12 vs. 58.24 ± 4.81 ; $p<0.001$) e SRS (68.2 ± 4.12 vs. 42.54 ± 9.73 ; $p<0.001$).

Conclusioni

I risultati di questo studio pilota multicentrico pongono l'attenzione su un aspetto non ancora ben studiato in letteratura come la compromissione delle abilità sociali in patologie differenti dai disturbi dello spettro dell'autismo. Lo sviluppo delle abilità sociali deve essere considerata una funzione estremamente complessa, certamente innata ma che deve essere comunque sostenuta ed eventualmente facilitata dalla terapia neuro psicomotoria che consente di sviluppare coerentemente anche le abilità motorie.

Quando l'altezza è nella norma... O forse no?

Lauretta D, Iavarazzo L, Gagliardi S, Di Sessa A, Miraglia del Giudice E.

Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica dell'Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"

V. è un ragazzo di 12 anni che giunge alla nostra osservazione per obesità. L'anamnesi familiare è positiva per obesità, ipertensione e Diabete Mellito di tipo 2 in entrambi i genitori. La madre riferisce una gravidanza normocondiva e perinatalità nella norma. Normale lo sviluppo psico-motorio. Attualmente V. frequenta la seconda media inferiore con scarso profitto e difficoltà di integrazione con i coetanei. Riferisce un'alimentazione ipercalorica ed uno stile di vita sedentario.

All'esame obiettivo si rileva un'altezza al 25-50°pc per età e sesso, un peso $\gg 97^{\circ}$ pc, obesità severa (BMI $>99^{\circ}$ pc), acanthosis nigricans in sede nucale ed ascellare, striae rubrae addominali, sviluppo puberale PH3 G2 secondo Tanner, testicoli in sede, volume testicolare 10 ml bilateralmente. L'altezza rilevata, sebbene nei limiti della norma per età, risultava ai limiti inferiori del target genetico. In considerazione di ciò e del fatto che i bambini obesi in età peripuberale tendono ad avere un'altezza ai limiti superiori della norma, si decide di rilevare antropometria (altezza seduto, altezza seduto/altezza, arm span, arm span/altezza), di eseguire dosaggio per profilo della funzione tiroidea, funzione surrenalica ed Rx polso.

Dalle suddette indagini emerge una sproporzione corporea con prevalenza della lunghezza del tronco su quella degli arti (H seduto/H=0.54,+2DS). La funzione tiroidea e surrenalica risultano nella norma. La radiografia del polso mostra un'età ossea di 15aa ed un incurvamento del radio.

Dati l'aumento del rapporto Hseduto/H e l'obesità si decide di avviare un'indagine molecolare del gene SHOX, che risulta positiva per mutazione puntiforme del gene SHOX. L'aploinsufficienza del gene SHOX è causa di un ampio spettro di manifestazioni cliniche, nella maggior parte dei casi viene trasmessa come carattere autosomico dominante. Pertanto si decide di caratterizzare meglio il fenotipo ed il genotipo di entrambi i genitori che presentano però un'altezza nella norma, assenza di sproporzioni corporee e di deformità di Madelung, test genetici negativi. Si conclude quindi per mutazione de novo in eterozigosi del gene SHOX.

Conclusioni

L'aploinsufficienza di SHOX è il più frequente disordine monogenico causa di bassa statura, inoltre si associa spesso ad un aumento del BMI. Tale gene è localizzato nella regione pseudoautosomale 1 (PAR1) dei cromosomi X ed Y ed è espresso in entrambi i cromosomi sessuali. Tale regione rappresenta un hotspot per eventi di crossing over tra cromosoma X ed Y. L'aploinsufficienza di SHOX costituisce una delle indicazioni alla terapia sostitutiva con rGH, nel nostro caso però l'avanzamento dell'età ossea non ha permesso di instaurare tale terapia per migliorare la prognosi staturale. E' bene tenere a mente quindi che l'obesità è una patologia sempre più diffusa in età pediatrica e che, quando presente, si associa spesso ad alta statura ed eventuale anticipazione dello sviluppo puberale. Il rilievo di una statura ai limiti inferiori, anche se nella norma, deve pertanto sempre rappresentare un campanello di allarme nel clinico che si avvicina all'inquadramento del bambino obeso.

Antropometria e pressione arteriosa: il “valore” della circonferenza vita nel rischio di ipertensione

Orsini SI, Ortuso S, Umamo GR, Di Sessa A, Miraglia del Giudice E.

Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica dell'Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”

Introduzione

Come dimostrato dalle ultime stime del 2016, circa 124 milioni di bambini in tutto il mondo sono obesi, e tale condizione può tipicamente associarsi all'insorgenza precoce di manifestazioni patologiche di natura cardiovascolare, tra le quali l'ipertensione.

Recentemente, sono state pubblicate delle nuove linee guida sull'ipertensione arteriosa in età pediatrica, proposte dall'American Academy of Pediatrics, che a loro volta costituiscono un aggiornamento delle linee guida del 2004 (“Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents”): tra le più importanti novità proposte da questo aggiornamento, ricordiamo la creazione di nuovi percentili dei valori di pressione arteriosa (PA), basati su un target di bambini normopeso, escludendo bambini in sovrappeso o obesi (ovvero con un BMI ≥ 85 °percentile). La conseguenza diretta di tale cambiamento è stata una riduzione del valore soglia oltre il quale è già possibile parlare di ipertensione nel paziente pediatrico.

Un parametro di grande importanza ed utilità nella pratica clinica ci è dato dalla valutazione del rapporto circonferenza vita/altezza (V/A), che si associa ad un aumento del rischio di sviluppare sindrome metabolica e altre complicanze, tra cui l'ipertensione.

Obiettivo dello studio

Valutare la prevalenza dell'ipertensione pediatrica nei pazienti obesi in relazione al rapporto V/A, con valore soglia di $V/A \geq 0.60$.

Metodi

Valutazione della PA in 194 bambini obesi afferenti al nostro ambulatorio di disturbi nutrizionali, presso l'AOU Luigi Vanvitelli, Dipartimento Assistenziale di Pediatria Generale, responsabile prof. E. Miraglia del Giudice, sottoposti alle seguenti valutazioni antropometriche: peso, altezza, circonferenza vita e pressione arteriosa.

Risultati

Nel gruppo di 104 pazienti con $V/A \geq 0.60$ si è evidenziato un aumento della prevalenza di ipertensione rispetto ai 90 pazienti con $V/A < 0.60$; il rischio di ipertensione sistole/diastolica è risultato essere circa 4 volte superiore nei bambini con $V/A \geq 0.60$, indipendentemente da età, sesso e gravità dell'obesità.

Conclusioni

La misurazione della PA è un momento importante durante la visita del paziente obeso in età pediatrica, e attraverso la valutazione del V/A il pediatra può individuare pazienti maggiormente a rischio di sviluppare ipertensione arteriosa precocemente.

L'importanza del coinvolgimento parentale nella gestione quotidiana del bambino affetto da disturbo dello spettro dell'autismo: consigli del terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (TNPEE).

Romano P, Cerroni F, Stella N, Bitetti I, Carotenuto M.

UOSD Neuropsichiatria Infantile; Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Introduzione

Il disturbo dello spettro dell'autismo (ASD) è una condizione neurobiologica che compromette le abilità sociali, minando sin dalle epoche precoci del neurosviluppo anche tutte le altre aree di funzionamento.

Le competenze che ci permettono di essere sociali si sviluppano sin dalla prima infanzia, grazie all'intersoggettività primaria e successivamente a quella secondaria, un bambino crea le prime relazioni che poi diventeranno la base dei primi apprendimenti.

I genitori e il caregiver principale rappresentano lo stimolo fondamentale per significative relazioni del bambino. L'approccio a una patologia tanto complessa come ASD prevede un approccio multimodale, sebbene quello basale sia da considerare la Terapia della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva (TNPEE), capace di sostenere le aree di difficoltà del bambino e di arricchirne i repertori cognitivi, motori e sociali. In questa ottica il TNPEE risulta una figura chiave nell'instradare e incoraggiare i genitori ad attuare piccoli suggerimenti pratici, apparentemente troppo semplici per una terapia, essenziali per non rendere poco produttive le sedute di terapia. Non si tratta, però, di spogliare il genitore dal ruolo parentale, ma di renderlo ancora più partecipe non solo alla patologia del figlio, ma al figlio con la patologia.

La figura del genitore è di cruciale importanza all'interno del trattamento, come parte attiva e come insegnante privilegiato per gli apprendimenti essenziali del proprio bambino nell'area motoria, cognitiva, emotiva e sociale.

Il network cerebrale per le competenze sociali

I deficit nella cognizione sociale e delle relative funzioni superiori in ASD vengono riportati come effetto della sincronizzazione ridotta tra le interconnessioni di alcune regioni cerebrali chiave come insula; opercolo somatosensoriale; solco temporale superiore; polo temporale dorsale, corteccia orbitofrontale; corteccia cingolata caudale anteriore e rostrale; corteccia ventromediale prefrontale, lobo temporale mediale e ventrale; giro fusiforme, nucleo striato ventrolaterale e ventromediale.

In questa prospettiva, recenti ricerche suggeriscono che ASD sia da intendersi come un disturbo della connettività neurale. È stato suggerito che ASD emerga da una cascata evolutiva specifica che porta al deficit fondamentale nella attenzione allo stimolo sociale fin dalle prime epoche di sviluppo con interazioni alterate con i genitori. Tale alterazione nello scambio/iniziativa sociale si traduce nello sviluppo anormale della cognizione sociale, che a sua volta influisce sfavorevolmente sul dominio comportamentale e funzionale del linguaggio, direttamente dipendenti da questi processi.

Infatti, di norma le competenze sociali non vengono viste come un apprendimento vero ma in realtà in condizioni di difficoltà relazionali si denota l'importanza di saper apprendere e soprattutto di saper insegnare nel modo specifico, cioè nel modo in cui il mio bambino impara.

Quesiti frequenti posti al TNPEE da parte dei genitori di bambini ASD sono in apparenza banali, ma che sottolineano la estrema difficoltà dei medesimi a rapportarsi al loro bambino:

1. Come posso inserirmi all'interno del suo gioco, così ristretto?
2. Come posso capire mio figlio?
3. Come posso entrare in contatto con lui e nel suo "mondo" e perché mi rifiuta?

Come posso comprendere il mio bambino?

Anzitutto come consiglio pratico, utile è fermarsi a riflettere su alcuni punti.

Cercare di capire che il nostro bambino non è l'etichetta diagnostica data dagli specialisti. In quel momento non si deve cercare di modificare drasticamente il bambino, ma dobbiamo sederci e osservarlo per alcuni minuti. In questi momenti vedremo il bambino che si esprime a suo modo e in un modo tutto suo, che ricerca stimolazioni specifiche, le quali danno la possibilità di comprendere quali possono essere i possibili canali d'accesso. Questo diventa il modo per stimolare sempre di più il **piacere del partecipare**. Primo aspetto da sottolineare è seguire l'iniziativa del bambino e capire i suoi interessi, poiché i suoi interessi sono la **finestra della sua vita emotiva e cognitiva**.

L'importanza sta, dunque, nel definire un profilo funzionale del bambino insieme alla rete diagnostica degli specialisti. Comprendere come funziona il bambino, stilare obiettivi comuni ad ogni singolo elemento della rete, con l'obiettivo di generalizzare gli apprendimenti cioè di portare fuori dal contesto terapeutico-didattico ciò che è stato appreso- difficoltà ben nota in tale quadro.

Tutto ciò avviene grazie ai genitori e alla relazione che è alla base della diade.

La relazione è una cornice fondamentale all'interno del trattamento. In questa cornice noi incontriamo il bambino e all'interno di questa cornice si media l'esperienza significativa.

Ciò che è alla base di un buon apprendimento è la capacità di dare significatività alle esperienze in uno stato di **regolazione emotiva ovvero la capacità di esser calmi/attenti e interessati al mondo esterno** permettendo una maggiore capacità del piccolo a modulare le proprie emozioni (negative-positive) e di (ri)organizzarsi a livello comportamentale.

Con la presenza del genitore si ricerca una maggiore capacità del bambino alla autoregolazione emotiva in presenza di nuovi stimoli.

Dobbiamo, dunque, aiutare il bambino a sentirsi a proprio agio nel mondo, indirizzare i genitori verso una lettura attenta del proprio bambino e aiutarlo a compiere processi di autoregolazione, quindi, **adattare le interazioni in base alle preferenze uniche del bimbo per permettere di regolarsi e imparare**.

Dunque:

- quali suoni, tocchi, movimenti danno piacere al nostro bambino?
- quali sensi lo tengono calmo e attirano la sua attenzione? Gli piace essere toccato in modo deciso o morbido?
- gli piacciono i suoni dolci o forti? Voci alte o basse? Ritmi lenti o veloci?

Stimolare il bambino esattamente come lui richiede, è l'esigenza da imparare a identificare da parte del genitore, limitando l'accesso a stimoli invadenti ed eccessivi, in quanto questi portano alla deregolazione e alla ricerca di comportamenti stereotipati e isolanti. In questo modo si potrà creare una minuscola **isola di ripetizione**. Proprio in questo preciso momento, si osserva uno stato di isolamento, di chiusura che può essere visto come una prova della inaccessibilità del bambino. In realtà, in questo momento il nostro piccolo ci sta comunicando quali sono i canali comunicativo preferenziali, e dunque, bisogna prendere **spunto dall'attività ludica spontanea** del bambino.

Seguire la guida del bambino non ci limita a fare ciò che egli/ella fa, poiché dopo esserci uniti a lui nei suoi interessi, dopo aver fatto la stessa cosa accanto a lui, e dunque dopo essere entrati nel suo mondo, possiamo "attirarlo" in **una interazione che rispetti il suo profilo funzionale**.

Prendere spunto dal bambino e apportare leggere modifiche per dare la possibilità di fare sua questa modifica.

Logico sarà pensare una modifica del comportamento stereotipato che comprende l'altro: per esempio, lo sfarfallamento delle mani del piccolo da associare ad una canzone, oppure saltellare sul posto insieme alla mamma per poi buttarsi sul cuscino. Insieme!

Durante le attività, ogni volta che si ritira o è sovraeccitato e irritabile, si deve tornare indietro, in modo da permet-

tere un'evoluzione nell'esperienza che crei significato e che permetta di più il piacere relazionale. Se il bambino tende a correre senza una meta, oppure cerca piccoli oggetti, li allinea, oppure saltella sul posto o ricerca piccoli angoli nella stanza per incastrarsi dentro, allora evidentemente sta cercando rassicurazione, per autoregolarsi ed elaborare stimoli, a suo modo.

I bambini posso perseverare, anche perché presentano delle difficoltà di pianificazione motoria. Tale condizione limita il bambino all'esecuzione di un progetto motorio poco flessibile, rigido e ripetuto nel tempo.

L'errore è pensare il bambino ASD come un **soggetto passivo nell'ambiente**. Anzi, in tale prospettiva risulta addirittura fin troppo reattivo.

Ancora, i genitori dovrebbero comprendere l'importanza di essere i principali elementi ludici.

Numerosi studi scientifici hanno dimostrato quanto i bambini con ASD siano molto più attratti dagli elementi inanimati, dagli stimoli non sociali anziché da uno stimolo sociale come il volto umano.

Il progetto (ri)abilitativo è rivolto all'emergenza di una maggiore attivazione verso uno stimolo sociale, tramite l'utilizzo di uno stimolo non sociale. Il bambino deve interessarsi al volto del proprio genitore, in quanto questo si integra con l'oggetto inanimato.

Consigli pratici per i genitori nella gestione a casa

1. Ritagliarsi un tempo da dedicare al bambino della durata di almeno 20 minuti senza interruzioni.
2. **Essere pazienti e rilassati:** se vi sentite sotto pressione, distratti o nervosi, non sarete in grado di aiutare il vostro bambino ad essere in sintonia con voi e rimanere calmo. I bambini percepiscono lo stato emotivo e soprattutto di agitazione.
3. Empatizzare con il tono emotivo del vostro bambino: se il vostro bambino è stanco o arrabbiato, fategli capire che lo comprendete, utilizzando un tono di voce caldo e comprensivo.
4. **Controllare il vostro tono di voce e i vostri gesti.** I genitori devono essere attraenti, caldi incoraggianti, non impazienti arrabbiati o esigenti, anche quando il bambino non risponde alla richiesta.
5. **Seguite la guida del vostro bambino e interagite con lui.** Si deve trovare il modo di trasformare in interazione tutte le azioni o anche tutto ciò che non appare una azione, se presenta attività stereotipanti e ripetitive, seguitele. Che siano stereotipie motorie o verbali seguire tali attività implica, di norma una piccola attivazione del bambino. Inseriamoci nell'attività, se sta ripetendo sempre la stessa parola oppure sta iniziando a girare in tondo senza un fine, e lì che ci siamo noi. Se il piccolo inizia a girare su se stesso, iniziamo a cantare il girotondo, seguendo il suo ritmo e inserendoci, dunque, nell'attività modulando ogni azione.

Le attività che possiamo iniziare a fare per cercare una migliore attivazione del piccolo sono quelle che lo regolano (es. tocchi profondi, dondolii, stimolazioni percettive tipo schiuma, sabbia, colori a dita, se il bimbo tollera questi stimoli).

In ultimo, bisogna sottolineare che il cercare costantemente di seguire il ritmo del bambino e non quello dell'adulto, andare lenti non significa non fare, ma significa ascoltare il bambino. Molte volte in terapia i genitori vogliono far vedere ciò che sa fare il proprio bambino, ma facendo ciò non accolgono la sua richiesta.

L'importanza dunque della rete è dare a disposizione a tutti gli elementi di questo sistema obiettivi comuni ponendo sempre al centro il bambino e i propri genitori e portare all'esterno un'esperienza significativa.

Bibliografia

- Floris DL, Lai MC, Nath T, Milham MP, Di Martino A. Network-specific sex differentiation of intrinsic brain function in males with autism. *Mol Autism*. 2018 Mar 6;9:17. doi: 10.1186/s13229-018-0192-x;
- Sperdin HF, Coito A, Kojovic N, Rihs TA, Jan RK, Franchini M, Plomp G, Vulliemoz S, Eliez S, Michel CM, Schaer M. Early alterations of social brain networks in young children with autism. *Elife*. 2018 Feb 27;7. pii: e31670. doi: 10.7554/eLife.31670;
- Schultz R. developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for developmental Neuroscience*. 2005; 23(2-3): 125-41;
- Grelotti d, Klin A, Gauthier I, et al. fMRI activation of the fusiform gyrus and amygdala to cartoon characters but not to faces in a boy with autism. *Neuropsychologia*. 2005; 43(3): 373-85;
- Pelphrey K, Morris J, McCarthy G. Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain: a journal of neurology*. 2005; 128(Pt 5): 1038-48;
- Thorup E, Nyström P, Gredebäck G, Bölte S, Falck-Ytter T; EASE Team. Altered gaze following during live interaction in infants at risk for autism: an eye tracking study. *Mol Autism*. 2016 Jan 26;7:12. doi: 10.1186/s13229-016-0069-9;
- Thorup E, Kleberg JL, Falck-Ytter T. Gaze Following in Children with Autism: Do High Interest Objects Boost Performance? *J Autism Dev Disord*. 2017 Mar;47(3):626-635. doi: 10.1007/s10803-016-2955-6;
- Strathearn L, Kim S, Bastian DA, Jung J, Iyengar U, Martinez S, Goin-Kochel RP, Fonagy P. Visual systemizing preference in children with autism: A randomized controlled trial of intranasal oxytocin. *Dev Psychopathol*. 2017 Jul 17:1-11. doi: 10.1017/S0954579417001018

Età del menarca e rischio di complicanze metaboliche in una coorte di adolescenti obese

Umamo GR, Di Sessa A, Miraglia del Giudice E.

Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica dell'Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"

Introduzione

Il menarca rappresenta l'evento termine della pubertà, segnando il raggiungimento della maturità sessuale e della capacità riproduttiva. Negli ultimi decenni si è assistito ad un'anticipazione dell'epoca di inizio dello sviluppo sessuale e dell'età del menarca; ciò è probabilmente legato anche alla maggiore prevalenza dell'obesità pediatrica. Sebbene un menarca anticipato (<12 anni) non rappresenti un'entità patologica, questo si associa comunque ad un maggior rischio di complicanze in età adulta (obesità, diabete, insulino-resistenza, sindrome metabolica e patologie cardiovascolari). Inoltre, recentemente è stata descritta un'associazione inversa tra l'età del menarca e la steatosi epatica in donne di mezza età.

Obiettivi

il nostro studio si propone di valutare l'associazione tra età del menarca e complicanze metaboliche in un gruppo di bambine ed adolescenti obese.

Metodi

il nostro studio include 318 bambine ed adolescenti obese afferenti all'ambulatorio dei disturbi nutrizionali della clinica pediatrica dell'AOU Vanvitelli. Le pazienti sono state sottoposte a valutazione antropometrica, curva OGTT ed ecografia epatica.

Risultati

le pazienti con menarca anticipato presentano dei livelli significativamente più alti di glicemia a digiuno ($p=0.003$), Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) ($p=0.02$), ALT ($p=0.016$) ed una prevalenza più alta di steatosi epatica (67% vs 32.4%, $p=0.04$). Inoltre, le bambine con menarca anticipato hanno un rischio 1.8 volte superiore di presentare steatosi rispetto alle ragazze obese con menarca non anticipato.

Conclusioni

I nostri dati dimostrano che le bambine obese con menarca anticipato presentano un più alto rischio di sviluppare le complicanze metaboliche associate all'obesità già in adolescenza rispetto a bambine ed adolescenti obese con normale epoca di sviluppo puberale. In particolare, il rischio di steatosi epatica ed insulino-resistenza risulta essere significativamente più alto. Sulla base di questi risultati, e considerata la grande diffusione del problema obesità in età pediatrica, è auspicabile che il pediatra ponga maggiore attenzione nell'individuare le adolescenti a maggior rischio così da concentrare lo sforzo terapeutico ed il monitoraggio delle condizioni cliniche per scongiurare rischi per la salute futura.

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

25 - 28 APRILE 2019
Hotel Royal Continental, Napoli

I malé děti mohou onemocnět cukrovkou...

Hubne Vaše dítě,
i když jí stále dobře?
A u toho zvýšeně pije?

Začalo pít více, než dřív
a vstává na toaletu
v noci častěji?

Nebo se dokonce v noci
pomočilo, ačkoli se to
již dříve nestávalo?



Může se jednat o příznaky začínajícího diabetu. V České republice je každý rok diagnostikováno 250–300 nových případů cukrovky u dětí do 15 let věku.

Kontaktujte svého dětského lékaře včas!

Generální partner kampaně:



Partneři kampaně:





Klinika za dječije bolesti Tuzla
Odjeljenje za dijabetes
i bolesti metabolizma

*Kampanja za ranu
dijagnozu šećerne
bolesti u djece*



*Da li vaše dijete pije više tečnosti i mokri više nego obično?
Da li je ponovo počelo mokriti u krevet?*

... provjerite

da vaše dijete nema visok šećer u krvi

**Obratite se svom ljekaru - pedijatru
već danas**

I djeca mogu imati šećernu bolest

Mijenjajmo dosadašnji način otkrivanja
šećerne bolesti dječije dobi



unite for diabetes

Campaign for early diagnosis
of diabetes in children

Does your child...



*...drink and urinate more than usual?
Has he started wetting the bed again?*

... make sure

he does not have high blood sugar levels

**Call your paediatrician
today**

Children can have diabetes too

Parma Campaign - maurizio.vanelli@unipr.it

changing diabetes

OMEGRIPHI®

D.Lgs. 219/2006 art.85: "Medicinale omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate".

D.Lgs. 219/2006 art. 120 1 bis: "Trattasi di indicazioni per cui non vi è, allo stato, evidenza scientificamente provata dell'efficacia del medicinale omeopatico".

DENOMINAZIONE Omeogrighi®.

COMPOSIZIONE 1 g contiene: *Aconitum napellus* 5CH, *Belladonna* 5CH, *Echinacea* 3CH, *Vincetoxicum* 5CH, *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* 200K, *Cuprum* 3CH, *Influenzinum* 9CH, eccipiente: saccarosio.

Non contiene glutine né lattosio.

FORMA FARMACEUTICA Globuli in contenitore monodose.

CONFEZIONE Confezione da 6 tubi monodose di globuli da 1 g ciascuno.

CAMPI DI APPLICAZIONE Medicinale omeopatico tradizionalmente utilizzato, nell'adulto e nel bambino, nella prevenzione e trattamento della sintomatologia influenzale e parainfluenzale. ^{1,2,3}

POSOLOGIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

POSOLOGIA ^{1,2,3}

Prevenzione: sciogliere il contenuto di un tubo monodose sotto la lingua 1 volta alla settimana per 6 settimane consecutive.

In acuto: sciogliere il contenuto di un tubo monodose sotto la lingua ogni 6 ore, per un massimo di 3 volte al giorno fino a miglioramento della sintomatologia.

Bambini al di sotto di 2 anni d'età: come da parere medico.

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE Uso orale: sciogliere tutto il contenuto di un tubo monodose sotto la lingua.

CARATTERISTICHE DEI COMPONENTI Omeogrighi® è composto da:

- *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* (autolisato di cuore e fegato) 200K: sostanza tradizionalmente utilizzata dalla farmacologia omeopatica nel trattamento preventivo e sintomatico della sintomatologia influenzale e simil-influenzale. ^{1,6}
- *Influenzinum* 9CH: rimedio omeopatico tradizionalmente utilizzato, secondo Materia Medica Omeopatica, nella profilassi antinfluenzale, nella tendenza alle patologie da raffreddamento e negli esiti della sindrome influenzale. ^{6,20}
- *Aconitum napellus* 5CH: secondo Materia Medica Omeopatica, trova tradizionalmente utilizzo negli stati febbrili acuti. Tropismo selettivo per il SNC e SNP. ^{1,7,13,17,21,25}
- *Belladonna* 5CH: rimedio tradizionalmente utilizzato, secondo Materia Medica Omeopatica, per le prime fasi delle infiammazioni a localizzazione varia, caratterizzate da *rubor, dolor, calor*. L'azione selettiva di *Belladonna* si esplica sul Sistema Nervoso Cerebrospinale e sul Simpatico. ^{1,8,14,18,22,26}
- *Echinacea* 3CH: secondo Materia Medica Omeopatica, è tradizionalmente utilizzata nei casi di febbre, sepsi, infiammazioni di varia eziologia. ^{1,9,12,24,28}
- *Vincetoxicum* 5CH: secondo Materia Medica Omeopatica, trova tradizionalmente impiego in tutte le malattie virali. Induzione dell'immuno-stimolazione aspecifica attraverso l'aumento di macrofagi, linfociti T e polimorfonucleati. ^{2,10}
- *Cuprum* 3CH: l'azione dominante di *Cuprum* si esercita sull'Apparato Digerente, sul Sistema Nervoso Cerebrospinale e sulla muscolatura liscia e striata in generale. Secondo Materia Medica Omeopatica è tradizionalmente utilizzato nel trattamento della tosse, in particolare secca e spasmodica, e nella difficoltà di espettorazione. ^{1,11,15,16,19,23,27}

INFORMAZIONI D'USO La posologia prevista nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti e nella prevenzione della patologia influenzale e parainfluenzale non ha dato luogo a segnalazioni di effetti collaterali legati alla quantità del prodotto assunto grazie alle diluizioni omeopatiche dei componenti. ² Omeogrighi® contiene saccarosio: nei casi di intolleranza accertata al saccarosio, consultare il medico prima di assumere Omeogrighi®. Nei casi di allergia accertata ad alcuni componenti, consultare il medico prima di assumere Omeogrighi®. Consultare il medico in caso di sintomi persistenti o di peggioramento. Omeogrighi®, in quanto medicinale omeopatico, permette l'uso concomitante di altre terapie farmacologiche, laddove necessario, e può essere utilizzato anche in pazienti poli-trattati. Omeogrighi® non contiene sostanze che inducono sonnolenza diurna, che rallentano i riflessi compromettendo la capacità di guidare o utilizzare macchinari, che diminuiscono le attività intellettive (calo di attenzione, difficoltà di memorizzazione).

CONSERVAZIONE Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

VALIDITÀ 5 anni dalla data di confezionamento del prodotto. Non utilizzare dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. La validità si riferisce al prodotto in confezionamento integro e correttamente conservato. Ciascun tubo è provvisto di sigillo con banda di sicurezza. Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo.

CLASSIFICAZIONE D.Lgs. 219/2006 art.85: "Medicinale omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate".

In conformità a quanto sopra, in Italia i medicinali omeopatici per uso umano non riportano indicazioni terapeutiche in genere. Le informazioni su questi prodotti possono essere dispensate ai medici ed ai farmacisti, per il loro ruolo nell'educazione del paziente ad un corretto utilizzo del medicinale omeopatico. Omeogrighi® è utilizzato da oltre 15 anni come farmaco per la prevenzione da virus influenzali e parainfluenzali e come pronta risposta ai primi sintomi dell'influenza. Negli U.S.A. Omeogrighi® è registrato presso la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ed è commercializzato con il nome GUNA-FLU, NDC 17089-025-17. Nel Regno Unito, presso MHRA, Omeogrighi® è commercializzato con il nome Guna-Complex n.1, MHRA, riferimento nr. 33561.

REGIME DI RIMBORSABILITÀ E DISPENSAZIONE AL PUBBLICO Medicinale non a carico del SSN. Come tutti i medicinali omeopatici, può comunque essere portato in detrazione nella dichiarazione dei redditi. Medicinale non soggetto a prescrizione medica.

Distribuito da GUNA S.p.a., Via Palmanova, 71 - 20132 Milano - www.guna.it. Prodotto da GUNA LABORATORI - Via Palmanova, 69 - 20132 Milano.

Bibliografia

- 1 Colombo M. – Valutazione comparativa di Omeogrighi vs vaccino nella prevenzione della sindrome influenzale in età pediatrica. Studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato. *La Medicina Biologica*, **2007**/3; 3-10.
- 2 Supino C. – Prevenzione delle infezioni delle alte vie respiratorie in età pediatrica con Omeogrighi®. Studio multicentrico controllato. *La Medicina Biologica*, **2002**/3; 19-23.
- 3 Trapani G. – Curarsi con l'omeopatia. Influenza e malattie da raffreddamento. Edizioni Red, **2008**; 29.
- 4 Bianchi I., Pommier L. – Grande Dizionario Enciclopedico di Omeopatia e Bioterapia. Nuova Ipsa Editore, **2007**; 458-459.
- 5 Certificazione Test Gluten PCR (metodo MP-1436-R2/10) e ELISA (metodo MP-0340-R9/11) eseguito da CHELAB Pharma Division; 19/04/2012.
- 6 Vermeulen F. – Monera – Kingdom Bacteria & Viruses. Spectrum Materia Medica Vol. 1. Emrys Publishers **2005**; 763-767.
- 7 Reckeweg H.H. – Materia Medica Omeopatica – L'essenza farmacologica dell'omotossicologia. Guna Editore **2002**; 22-23.
- 8 Reckeweg H.H. – Materia Medica Omeopatica – L'essenza farmacologica dell'omotossicologia. Guna Editore **2002**; 65-67.
- 9 Reckeweg H.H. – Materia Medica Omeopatica – L'essenza farmacologica dell'omotossicologia. Guna Editore **2002**; 161-162.
- 10 Reckeweg H.H. – Materia Medica Omeopatica – L'essenza farmacologica dell'omotossicologia. Guna Editore **2002**; 402.
- 11 Reckeweg H.H. – Materia Medica Omeopatica – L'essenza farmacologica dell'omotossicologia. Guna Editore **2002**; 147.
- 12 Duprat H. – Materia Medica Omeopatica. Fratelli Palombi Editori, **1983**; 24-27.
- 13 Duprat H. – Materia Medica Omeopatica. Fratelli Palombi Editori, **1983**; 31-37.
- 14 Duprat H. – Materia Medica Omeopatica. Fratelli Palombi Editori, **1983**; 195-202.
- 15 Duprat H. – Materia Medica Omeopatica. Fratelli Palombi Editori, **1983**; 431-436.
- 16 Bianchi I. – Gli oligoelementi nella pratica terapeutica. Guna Editore, **2010**; 171-196.
- 17 Bianchi I., Pommier L. – Grande Dizionario Enciclopedico di Omeopatia e Bioterapia. Nuova Ipsa Editore, **2007**; 7-8.
- 18 Bianchi I., Pommier L. – Grande Dizionario Enciclopedico di Omeopatia e Bioterapia. Nuova Ipsa Editore, **2007**; 114-117.
- 19 Bianchi I., Pommier L. – Grande Dizionario Enciclopedico di Omeopatia e Bioterapia. Nuova Ipsa Editore, **2007**; 243-245.
- 20 Pommier L. – Dizionario Omeopatico d'Urgenza. Nuova Ipsa Editore, **2004**; 271-272.
- 21 Boericke W. – Materia Medica Omeopatica. Homeopathic Book Publisher, **1998**; 6-10.
- 22 Boericke W. – Materia Medica Omeopatica. Homeopathic Book Publisher, **1998**; 103-107.
- 23 Boericke W. – Materia Medica Omeopatica. Homeopathic Book Publisher, **1998**; 230-232.
- 24 Boericke W. – Materia Medica Omeopatica. Homeopathic Book Publisher, **1998**; 245-246.
- 25 Zissu R., Guillaume M. – Materia Medica Omeopatica. Marrapese, **1995**; 17-20.
- 26 Zissu R., Guillaume M. – Materia Medica Omeopatica. Marrapese, **1995**; 57-60.
- 27 Zissu R., Guillaume M. – Materia Medica Omeopatica. Marrapese, **1995**; 266-268.
- 28 Zissu R., Guillaume M. – Materia Medica Omeopatica. Marrapese, **1995**; 407-410.

Be-Total[®]

IL PIÙ RACCOMANDATO DAI PEDIATRI ITALIANI^{*,1}!



SENZA GLUTINE
SENZA LATTOSIO**
** Il lattosio non è presente tra gli ingredienti


Gusto LIMONE
gradito anche dai bambini più grandi

Le vitamine B per il Benessere anche dei Bambini.

* Be-Total in forma liquida è risultato il più raccomandato tra gli integratori vitaminici e tonici per bambini.

in caso di



Aumentato dispendio energetico²



Infezioni e febbre¹



Astenia e spossatezza¹



Inappetenza¹

Per supportare le naturali difese immunitarie (Vitamine B6, B12),
e il normale metabolismo energetico (Vitamine B2, B6, B12, Niacina, Acido Pantotenico).

Bibliografia

1. Indagine condotta dall'Istituto di ricerche Medi-Pragma su un campione di 400 pediatri italiani, Giugno 2017
2. Chiamenti G, Banderali G, Bona G, Cena H, Careddu D, Lamborghini A, Savastio S. Le vitamine del gruppo B nell'ambulatorio del pediatra. Il Medico Pediatra, Supplemento 4, Dicembre 2017.

Modalità d'uso un cucchiaino al giorno
Gusto gradevole
Facilità di assunzione in età pediatrica
a partire da tre anni di età



OMEOGRIPHI®



Prevenzione e trattamento della sintomatologia influenzale e parainfluenzale

CAMPO DI APPLICAZIONE

Omeogrighi® è il medicinale omeopatico che, secondo letteratura, ha il suo campo di applicazione:

- nella prevenzione della sintomatologia influenzale e da raffreddamento ^{1, 2, 3, 4}
- nel trattamento della sintomatologia influenzale e parainfluenzale ¹

Gli studi clinici su **Omeogrighi®** e i suoi componenti mostrano:

- riduzione del numero degli episodi patologici e dell'intensità della sintomatologia influenzale ¹
- elevata tollerabilità anche in età pediatrica ¹
- possibilità di associazione con altre terapie farmacologiche ¹

D.Lgs. 219/2006 art.85 : "Medicinale omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate".

D.Lgs. 219/2006 art. 120 1 bis: "Trattasi di indicazioni per cui non vi è, allo stato, evidenza scientificamente provata dell'efficacia del medicinale omeopatico".

Bibliografia

- 1 Colombo M. – Valutazione comparativa di Omeogrighi® vs vaccino nella prevenzione della sindrome influenzale in età pediatrica. Studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato. La Medicina Biologica, **2007**/3; 3-10.
- 2 Supino C. – Prevenzione delle infezioni delle alte vie respiratorie in età pediatrica con Omeogrighi®. Studio multicentrico controllato. La Medicina Biologica, **2002**/3; 19-23.
- 3 Trapani G. – Curarsi con l'omeopatia. Influenza e malattie da raffreddamento. Edizioni Red, **2008**; 29.
- 4 Bianchi L., Pommier L. – Grande Dizionario Enciclopedico di Omeopatia e Bioterapia. Nuova Ipsa Editore, **2007**; 458-459.

Per ulteriori informazioni contattare GUNA:

info@guna.it
www.guna.it

pro.guna.it: accesso criptato per professionisti medici, veterinari, farmacisti in ottemperanza a quanto richiesto dagli artt. 120 e 121 del D.Lgs. 219/2006.

Depositato presso A.I.F.A. il 28.5.2013

Il nostro laboratorio è a
Impatto Zero®

GUNA S.p.a. aderisce al progetto
Impatto Zero® di LifeGate.
Compensando le emissioni di CO₂
con la creazione di nuove foreste.



GUNA S.p.a. - Milano
www.guna.it



AZIENDA CON SISTEMA
DI GESTIONE QUALITÀ
UNI EN ISO 9001:2008
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY