



Rivista indicizzata in Google Scholar

ISSN 2039-1382

La dimissione del neonato sano

Igino Giani

Documenti pag. d.1

**Quanto incide sulla salute e quanto costa l'esposizione
agli interferenti endocrini nell'Unione Europea?**

Gruppo PuMP ACP

Ambiente & Salute pag. a&s.2

Newsletter pediatrica

- n.1 Bronchiolite: effetto dell'ossimetria sulle ospedalizzazioni
- n.2 Il propranololo? ...emangioma-bloccante!
- n.3 Tempo di riempimento capillare (CRT) in età pediatrica: precisazioni pratiche
- n.4 Un nuovo algoritmo computerizzato basato su parametri auxologici può fare sospettare precocemente la celiachia
- n.5 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate maggio-giugno 2015

Documenti

- d.1 La dimissione del neonato sano
Igino Giani
Commento di *Carlo Corchia*

Ambiente & Salute

- a&s.1 Aria più pulita, polmoni più grandi
- a&s.2 Quanto incide sulla salute e quanto costa l'esposizione agli interferenti endocrini nell'Unione Europea?

L'Articolo del Mese

- am.1 Vaccinazioni in età pediatrica: formazione, informazione e convinzione
- am.2 Conflitti di interesse tra industria e mondo accademico: cosa bolle in pentola

Poster congressi

- p.1 Tabiano 2014 (1° parte)

Congressi

Tabiano XXV: "Allarghiamo lo sguardo"
19-20 febbraio 2016, Tabiano Bagni (PR)

Direttore

Michele Gangemi

Coordinatore

Costantino Panza

Comitato editoriale

Laura Brusadin
Claudia Mandato
Maddalena Marchesi
Costantino Panza
Giacomo Toffol

Collaboratori

Gruppo PuMP ACP
Gruppi di lettura della
Newsletter Pediatrica
Redazione di Quaderni acp

Presidente acp

Federica Zanetto

Progetto grafico ed editing

Programmazione web

Gianni Piras

Internet

La rivista aderisce agli obiettivi di diffusione gratuita della letteratura medica ed è disponibile integralmente all'indirizzo:

www.quaderniacp.it

Redazione

redazione@quaderniacp.it

IN COPERTINA

"The Cliff Walk at Pourville" (1882), olio su tela.
Claude Monet (1840-1926).

Bronchiolite: effetto dell'ossimetria sulle ospedalizzazioni

Schuh S, Freedman S, Coates A et al.

Effect of Oximetry on Hospitalization in Bronchiolitis a Randomized Clinical Trial

JAMA Pediatr 2014; 312 (7):712-718

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial clinico randomizzato in doppio cieco per valutare se i bambini con bronchiolite, i cui valori di ossimetria sono stati artificialmente elevati di 3 punti percentuali sopra i valori reali, sono soggetti ad un tasso di ospedalizzazione più basso di almeno il 15% rispetto ai bambini con valori reali.

Popolazione

213 bambini, precedentemente sani, di età compresa tra 4 settimane e 12 mesi con lieve o moderata bronchiolite e saturazione di ossigeno reale superiore o uguale a 88% che si sono presentati ad un dipartimento di emergenza pediatrica di Toronto (Ontario) in Canada. La diagnosi di bronchiolite era definita come primo episodio di distress respiratorio con raffreddore, tosse, wheezing/crepitii e tachipnea o rientramenti al torace. Sono stati esclusi bambini con anomalie cardiopolmonari, neuromuscolari, ematologiche o congenite delle vie aeree, come anche quelli con saturazione inferiore a 88%, quelli trasferiti da istituti esterni e quelli con severo distress respiratorio, valutato con Respiratory Disease Assessment Instrument (RDAI). Sono stati esclusi anche i bambini a rischio di imminente insufficienza respiratoria.

Intervento

Misurazioni pulsossimetriche con valori alterati aumentati artificialmente di 3 punti percentuali. I medici del dipartimento di emergenza erano informati del fatto che i pazienti avevano il 50% di probabilità di avere i loro valori di ossimetria sul display alterati ed erano incoraggiati a procedere con le loro cure. Né i medici, né gli infermieri, né i familiari conoscevano il gruppo di appartenenza. Dopo 72 ore è stato effettuato un follow-up telefonico sui pazienti dimessi.

Controllo

Misurazioni pulsossimetriche con valori reali di saturazione. Dopo 72 ore è stato effettuato un follow-up telefonico sui pazienti dimessi.

Outcamps/Esiti

Outcome primario: ospedalizzazione entro le 72 ore dalla registrazione, definita come ricovero ospedaliero entro tale intervallo o assistenza ospedaliera attiva (uso di broncodilatatori, terapie endovenose o ossigeno) per più di 6 ore.

Outcome secondari: l'uso di ossigeno supplementare nel dipar-

timento di emergenza, il livello di accordo medico sulla dimissione dal dipartimento (definito con la scala di Likert, che valuta quadro clinico del bambino, distress respiratorio, idratazione, segni vitali e saturazione), la durata della permanenza nel dipartimento di emergenza e visite non programmate per bronchiolite entro le 72 ore.

Tempo

I soggetti sono stati arruolati tra il 2008 ed il 2013.

Risultati principali

Durante il periodo di studio sono stati selezionati 1812 pazienti, 1599 dei quali sono stati esclusi (1467 per mancanza dei criteri di eleggibilità, 132 perché hanno rifiutato di partecipare) e 213 sono stati arruolati. Questi sono stati distribuiti in maniera random in due gruppi: uno con comunicazione dei valori di ossimetria veri (108 bambini) ed uno con comunicazione dei valori di ossimetria alterati (105 bambini). Il 41% (44/108) dei bambini nel gruppo delle ossimetrie reali sono stati ospedalizzati entro 72 ore, rispetto al 25% (26/105) dei bambini con ossimetria alterata (differenza del 16%; $P = 0.005$; odds ratio 2.1). L'analisi di sensibilità non ha modificato la significatività degli effetti del trattamento. Utilizzando i medici del dipartimento di emergenza come effetto random, l'effetto del trattamento primario rimane significativo (odds ratio 4.0; $p = 0.009$). Il confronto degli outcome secondari tra i due gruppi non ha rilevato differenze significative. Ci sono state 23/108 (21,3%) visite successive non programmate per bronchiolite nel gruppo delle ossimetrie reali e 15/105 (14,3%) nel gruppo di quelle alterate (7% di differenza, $p = 0.18$).

Conclusioni

Tra i bambini che si sono presentati al dipartimento di emergenza con bronchiolite lieve o moderata, quelli con pulsossimetria artificialmente alterata avevano meno probabilità di ospedalizzazione entro le 72 ore e di ricevere assistenza ospedaliera attiva per più di 6 ore, rispetto a quelli con valori reali con evoluzione clinica (outcomes secondari) non significativamente diversa. Questo suggerisce che la saturazione di ossigeno non dovrebbe essere l'unico fattore nella decisione di ricovero o dimissione e andrebbe rivalutato.

Altri studi sull'argomento

L'analisi secondaria di un RCT condotto in 20 dipartimenti di

emergenza partecipanti al *Pediatric Emergency Care Applied Research Network* ha evidenziato come nei bambini con bronchiolite moderata-grave il valore iniziale di SpO₂¹ era il migliore fattore predittivo di ospedalizzazione e di maggior durata del ricovero. Una review pubblicata nel 2013 afferma come l'ossimetria aiuti a dirimere la necessità di somministrazione di ossigeno². Le linee guida pubblicate nel 2010 da NGC indicano come criterio per il ricovero la saturazione di O₂ inferiore a 91%³. Recentemente l' AAP ha pubblicato delle linee guida sulla bronchiolite che sottolineano, con qualità di raccomandazione di grado B, che la definizione del livello di gravità della Bronchiolite deve essere effettuata sulla base della storia e dell'esame clinico, riservando alla ossimetria un ruolo nella rilevazione della eventuale ipossia, ma sottolineando lo scarso numero di studi disponibili sulla sua efficacia sulla base degli outcome clinici nei pazienti ricoverati e ambulatoriali⁴.

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio mette in evidenza il fatto che il solo valore dell'ossimetria non è dirimente per ricovero o dimissione, ma è più importante decidere in base alla somma dei parametri clinici, come sottolineato anche dalle più recenti Linee Guida AAP sulla bronchiolite⁴.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: Si tratta di uno studio clinico randomizzato in doppio cieco. Come gli autori stessi affermano, ci potrebbero essere un bias di selezione dei partecipanti allo studio dovuto all'elevato numero di rifiuti. Non si può escludere che ci sia stato un cambiamento di comportamento dei medici, per il fatto che erano al corrente della possibilità che i valori di ossimetria potessero essere alterati. Il numero limitato di bambini con bassi livelli di saturazione di ossigeno rappresenta inoltre una significativa limitazione dello studio e non permette di determinare la soglia di sicurezza per la dimissione. Anziché valutare l'effetto dell'ipossiemia sulle decisioni da prendere, questo studio ha valutato l'effetto di un'elevazione artificiale di ossigeno in bambini con saturazioni quasi normali. **Esiti:** Nella decisione di un ricovero per bronchiolite, nonostante quello che dicono le linee guida, entrano in gioco altri fattori, oltre ai valori di ossimetria.

Conflitto di interesse: nessuno.

Trasferibilità

Popolazione studiata: Popolazione studiata sovrapponibile a quella che possiamo riscontrare nei nostri ambulatori.

Tipo di intervento: Anche nella nostra realtà l'ossimetria è uno degli elementi decisionali ai fini del ricovero ospedaliero.

1. Corneli HM, Zorc JJ, Holubkov R et al. Bronchiolitis Study Group for the Pediatric Emergency Care Applied Research Network. Bronchiolitis: clinical characteristics associated with hospitalization and length of stay. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28(2):99-103
2. Verma N, Lodha R, Kabra SK. Recent advances in management of bronchiolitis. *Indian Pediatr.* 2013; 50(10):939-49
3. Clinical practice guideline on acute bronchiolitis. National Guideline Clearinghouse <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38414>
4. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014; 134(5):e1474-502

Il propranololo? ... emangioma-bloccante!

Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al.

A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma

NEJM 2015; 372: 735-46

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, multicentrico, di fase 2-3, per identificare il regime terapeutico con propranololo per via orale più efficace e sicuro nel trattamento dell'emangioma infantile proliferante.

Popolazione

460 bambini con emangioma infantile in fase proliferativa con indicazione alla terapia sistemica (diametro della lesione minimo 1,5 cm), di età compresa tra 1 e 5 mesi, arruolati in 56 Centri in 16 paesi nel mondo. I bambini con emangiomi gravemente ulcerati, con compromissione funzionale o rischio per di vita sono stati esclusi dallo studio per ragioni etiche.

Test diagnostico in studio

Assunzione di propranololo in 4 gruppi con regimi terapeutici diversificati per dose e durata:

- propranololo alla dose di 1 mg/kg/die in 2 dosi/die per 3 mesi + placebo per i successivi 3 mesi (Gruppo 1);
- propranololo alla dose di 1 mg/kg/die in 2 dosi/die per 6 mesi (Gruppo 2);
- propranololo alla dose di 3 mg/kg/die in 2 dosi/die per 3 mesi + placebo per i successivi 3 mesi (Gruppo 3);
- propranololo alla dose di 3 mg/kg/die in 2 dosi/die per 6 mesi (Gruppo 4).

Controllo

Assunzione di placebo in 2 dosi/die per 6 mesi (Gruppo 5).

Outcamps/Esiti

Analisi ad interim. Valutazione dell'efficacia dei quattro regimi terapeutici diversificati per dose e durata in termini di risoluzione completa o pressoché completa dell'emangioma alla settimana 24 nei primi 188 bambini che avevano completato le 24 settimane di trattamento per selezionare il regime terapeutico più efficace.

Esito primario. Valutazione dell'efficacia del regime terapeutico selezionato nell'analisi ad interim rispetto al placebo, sempre in termini di risoluzione completa o pressoché completa dello emangioma alla settimana 24.

Esiti secondari. Relativamente al regime terapeutico selezionato, valutazione di:

- 1) miglioramento in termini di dimensioni o iperemia dello

emangioma;

2) efficacia a lungo termine alla settimana 48;

3) sicurezza.

Tempo

Arruolamento da febbraio 2010 a novembre 2011. Follow up fino al Novembre 2013. Follow-up di 96 settimane (durante i 6 mesi di trattamento e nelle 72 settimane successive).

Risultati principali

Dei 460 bambini arruolati 456 hanno ricevuto almeno una dose di trattamento, e di questi 323 hanno portato a termine le 24 settimane; 391 hanno intrapreso il follow-up, portato a termine da 343. L'analisi è stata effettuata per "intention to treat". Nella analisi ad interim l'esito primario è stato raggiunto nell'8% dei pazienti trattati con placebo, nel 10% dei pazienti nel gruppo 1, nel 8% dei pazienti nel gruppo 3, nel 38% dei pazienti nel gruppo 2 (P=0.004), e nel 63% dei pazienti nel gruppo 4 (P<0.001). Il regime terapeutico selezionato è stato: propranololo alla dose di 3 mg/kg/die per 6 mesi (gruppo 4). Tale dato è stato poi confermato nell'analisi finale eseguita esclusivamente nei due gruppi di bambini trattati con placebo e regime terapeutico di propranololo selezionato nell'analisi ad interim, con una percentuale di completa o pressoché completa risoluzione dell'emangioma alla settimana 24 nel 4% dei pazienti del gruppo 5 e nel 60% dei pazienti del gruppo 4 (P<0,001). Tale risultato è rimasto sovrapponibile anche nelle analisi aggiustate per età (inferiore vs superiore ai 3 mesi) e sede dell'emangioma (volto vs resto del corpo). L'esito primario è stato poi mantenuto dopo sospensione della terapia fino alla settimana 96 in 35 dei 54 bambini del gruppo 4 (65%) e in entrambi i 2 bambini del gruppo 5. D'altra parte solo 7 pazienti dei 54 (11%) che avevano ottenuto la risoluzione dello emangioma con il regime terapeutico selezionato hanno mostrato alla sospensione della terapia un peggioramento dello emangioma tale da richiedere un nuovo trattamento. Eventi avversi si sono verificati più frequentemente nei soggetti trattati con propranololo e, in particolare per gli eventi collaterali attesi (bradicardia, ipotensione, ipoglicemia), nelle ore immediatamente successive alla somministrazione. Non è stata comunque rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi nella incidenza di eventi avversi gravi (in particolare è stato riportato un solo evento avverso grave di bradicardia).

Conclusioni

La terapia con propranololo per via orale alla dose di 3 mg/kg/

die per 6 mesi risulta efficace nel trattamento dell' emangioma infantile non complicato a fronte di un favorevole rapporto rischio/beneficio.

Altri studi sull' argomento

L' utilizzo del propranololo nel trattamento dell' emangioma infantile risale al 2008 ed è attualmente diffuso, nonostante sia supportato da pochi studi randomizzati controllati. Tale uso è stato basato inizialmente su alcuni case report e poi studi retrospettivi. Successivamente l'efficacia di tale trattamento è stata confermata da due studi randomizzati controllati con placebo, che però analizzavano una piccola casistica di pazienti (rispettivamente di 39 e 14 bambini) ¹⁻².

Che cosa aggiunge questo studio

E' il primo studio randomizzato controllato in doppio cieco che valuta 2 regimi terapeutici di propranololo (di 1 e 3 mg/kg/die) su un'ampia popolazione.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: I criteri di eleggibilità dello studio e quelli di esclusione sono definiti chiaramente. La numerosità del campione necessaria per ottenere risultati significativi è stabilita mediante precisi criteri statistici. L' assegnazione a uno dei 5 gruppi e la conseguente distribuzione dell'intervento avviene in modo randomizzato con un sistema automatizzato. I due gruppi risultano omogenei per le variabili cliniche (sesso, età, localizzazione e caratteristiche dell' emangioma).

Esiti: L' esito risulta ben definito, seppur in mancanza di una valutazione oggettiva, e rilevante nella gestione terapeutica dell' emangioma infantile.

Limiti: I limiti dichiarati dagli stessi autori sono: 1) l' esclusione dallo studio dei bambini con emangiomi ad alto rischio; 2) la mancanza di un sistema validato per la valutazione, in parte superato dalla standardizzazione tramite valutazione fotografica da parte di personale indipendente e adeguatamente formato; 3) il fatto di non includere nell'analisi la dose di 2mg/kg/die più frequentemente utilizzata nella pratica clinica.

Dai risultati si evince una risposta statisticamente significativa del trattamento con entrambi i regimi terapeutici con propranololo per la durata di 6 mesi.

Il confronto dell' efficacia dei due possibili dosaggi (1 o 3 mg/kg/die) poteva pertanto essere analizzato più approfonditamente, anche a fronte della dichiarata maggior frequenza di effetti collaterali (seppur non gravi) nei bambini trattati con la dose maggiore di propranololo.

Conflitto di interesse: Lo sponsor (Pierre Fabre Dermatologie) è stato coinvolto nel disegno dello studio ed è il responsabile della gestione, dell'analisi e della interpretazione dei dati e della decisione di sottomettere il lavoro alla pubblicazione. La Pierre-Fabre Dermatologie è l' azienda produttrice della formulazione pediatrica di propranololo con il nome di Hemangiolo® recentemente

approvato per il trattamento dell' emangioma infantile. Tale studio è stato di supporto alla registrazione del farmaco presso la European Medicines Agency (EMA) avvenuta il 23/4/2014. Ricordiamo che l' EMA richiede alle aziende produttrici la realizzazione di studi di RCT di efficacia contro placebo, proprio per rilasciare l' autorizzazione all' indicazione del farmaco in commercio (Pediatric Investigation Plan).

Trasferibilità

Popolazione studiata: nonostante la gestione specialistica dermatologica dell' emangioma infantile, tale condizione è comunque relativamente frequente interessando il 3-10% dei lattanti.

Tipo di intervento: attuabile anche nella nostra realtà.

1. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259-66

2. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants <4 months of age. *Br J Dermatol* 2013;169:181-3.

Tempo di riempimento capillare (CRT) in età pediatrica: precisazioni pratiche

Fleming S, Gill P, Jones C, et al.

Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review

Arch Dis Child 2015;100:239-249

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Analisi sistematica della letteratura per stabilire: il valore di CRT in bambini sani, la validità della misurazione del CRT rispetto agli altri parametri di emodinamica, la affidabilità (variazioni intra-operatore e inter-operatore) della misurazione del CRT, i valori che ne influenzano la determinazione e l'interpretazione (la parte del corpo scelta per la misurazione, per quanto tempo viene esercitata la pressione, la temperatura del bambino e quella dell'ambiente).

Popolazione

Studi recensiti in Medline, in Embase e in CINAHL in lingua inglese.

Criteri di inclusione:

- studi condotti su un minimo di 20 soggetti di età di meno di 18 anni. Gli studi che includevano soggetti con più di 18 anni e neonati prematuri sono stati inclusi solo se è stato possibile estrarre i dati dei soggetti sopra citati;
- i soggetti degli studi presi in considerazione per definire i valori normali del CRT non avevano febbre, storia di trauma, infezioni, patologia cardiorespiratoria o gastrointestinale;
- gli studi che paragonavano CRT ai parametri cardiocircolari standard hanno valutato un parametro oggettivamente rilevante e direttamente correlato con la perfusione tissutale.

Criteri di esclusione:

- studi in cui più del 50% della popolazione aveva una patologia cardiorespiratoria (es. malformazione cardiaca).

Inclusi nella revisione 21 studi (15 condotti in paesi ad alto reddito, 6 in paesi a medio o basso reddito) condotti su 1915 bambini.

Intervento

Misurazione del CRT nei diversi distretti corporei, a diversa temperatura ambientale, in bambini con o senza febbre, servendosi o meno di cronometro.

Esito

Stato emodinamico di un bambino.

Tempo

Studi recensiti in Medline dal 1948, in Embase daL 1980 e in CINAHL dal 1991, fino al giugno 2014.

Risultati principali

4 studi hanno fornito informazioni sulla relazione tra il CRT e gli altri parametri cardio-circolatori, 13 studi hanno riportato il valore normale del CRT, 7 hanno studiato la affidabilità del CRT e 10 hanno messo in evidenza i vari fattori potenzialmente confondenti nella rilevazione del CRT. 7 dei 13 studi condotti su neonati fino a 7 giorni di vita, riportano valori cut off del CRT che vanno da 2.5s a 7s. Dopo la prima settimana di vita il limite superiore del CRT è di 2s quando è misurato al dito, 4s se misurato al piede o al torace, indipendentemente dal fatto che il bambino abbia o no la febbre. Una prolungata digitopressione o una temperatura dell' ambiente che non rientri nell' intervallo tra 20°C e 25°C comporta un alterato allungamento del CRT. L' utilizzo di cronometri durante la misurazione riduce la variabilità tra i diversi operatori.

Conclusioni

Si raccomanda la misurazione del CRT secondo la seguente metodica standardizzata: pressione sul dito per 5 secondi ad una temperatura ambiente compresa tra 20-25 °C, dopo aver dato tempo al bambino di acclimatarsi all' ambiente, con utilizzo di un cronometro. Un CRT di 3 secondi o più è da considerarsi patologico in bambini di più di una settimana di vita (il CRT è normale se inferiore o uguale a 2 secondi). Un CRT tra 2 e 3 secondi può essere considerato "borderline", anche se ci sono alcuni bambini sani che hanno CRT di 2.5 secondi.

Altri studi sull' argomento

La ricerca bibliografica seleziona 3 altri studi. Uno studio¹ riguarda l'implementazione di un nuovo PEWS (Paediatric Early Warning Scores) in cui tra i vari parametri utilizzati vi è il tempo di ricircolo capillare. L' utilizzo del CRT migliora dopo l'intervento di implementazione utilizzato. Due studi osservazionali rivalutano la affidabilità del CRT come misura della perfusione periferica. Uno studio² viene condotto in bambini cardiopatici sottoposti a cateterismo cardiaco riportando il tempo di refill alla gittata cardiaca e al valore dell'emoglobina. Conclude che il CRT non è correlato con la gittata cardiaca e pertanto invita ad utilizzare con cautela tale mezzo per valutare la perfusione periferica. Altro studio³ è condotto in ambito ortopedico dove il CRT viene utilizzato nella fase post operatoria quando i polsi periferici non sono accessibili per gesso o bendaggio. Si tratta di uno studio di piccola dimensione riguardante 10 bambini in cui il flusso arterioso viene verificato per controllo con un ecodoppler.

Lo studio trova una scarsa correlazione tra CRT e perfusione ($r = 0.02$, $P = 0.93$).

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio fornisce alcune precisazioni sul parametro CRT: il suo valore di cut off, la variabilità legata alla modalità e alla sede della misurazione, il fatto che non dovrebbe essere considerato l'equivalente della misurazione della pressione arteriosa.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: Vi è una definizione chiara del quesito, dei criteri di eleggibilità, della strategia di ricerca. L'analisi è stata condotta indipendentemente da parte di più ricercatori. Vi è la descrizione della qualità metodologica dei lavori identificati. Come con qualsiasi revisione sistematica le conclusioni dipendono dal numero e dalla qualità degli studi presi in considerazione. Dove è stata possibile una metanalisi è stata rilevata un'alta eterogeneità tra i risultati riportati dai diversi studi. Il limitato numero degli studi non ha permesso una analisi per sottogruppo in base alla qualità degli studi, al "setting" o al paese dove sono stati realizzati.

Conflitto di interesse: non riportati.

Trasferibilità

Popolazione studiata: La popolazione considerata è comparabile a quella che afferisce nei nostri ambulatori.

Tipo di intervento: La misurazione e la valutazione del CRT è fattibile in qualsiasi ambulatorio pediatrico.

-
1. McKay H, Mitchell IA, Sinn K, et al. Effect of a multifaceted intervention on documentation of vital signs and staff communication regarding deteriorating paediatric patients. *J Paediatr Child Health* 2013;49(1):48-56.
 2. Lobos AT, Lee S, Menon K. Capillary refill time and cardiac output in children undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):136-40.
 3. Gray K, Briseno MR, Otsuka NY. The association between capillary refill time and arterial flow in the pediatric upper extremity. *J Pediatr Orthop B*. 2008;17(5):257-60.

Un nuovo algoritmo computerizzato basato su parametri auxologici può fare sospettare precocemente la celiachia

Saari A, Harju S, Mäkitie O, et al.

Systematic Growth Monitoring and Celiac Disease in Children

JAMA Pediatr. 2015;169(3):e1525

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio longitudinale retrospettivo di coorte per individuare i valori di cutoff, basati sull'evidenza, di uno screening riguardante i bambini affetti da celiachia, basato sui disturbi di crescita, e valutarne l'appropriatezza.

Popolazione

Bambini di età 0-16 anni, con diagnosi di celiachia basata sulla valutazione istologica di biopsie duodenali, identificati dai registri di tre cliniche universitarie finlandesi. Dalla coorte iniziale di 268 bambini sono stati esclusi quelli con altra diagnosi o trattamento farmacologico che poteva interferire con la crescita e quelli di cui non erano noti i parametri auxologici precedenti alla diagnosi o la data della diagnosi e l'analisi è stata effettuata su 177 bambini. Per ogni soggetto sono stati ricavati retrospettivamente i dati auxologici sino al momento della diagnosi. Per 107 soggetti erano disponibili i dati sino a cinque anni prima della diagnosi.

Test diagnostico in studio

5 parametri, singolarmente o in associazione:

- Z-score (vedi glossario) dell'altezza per età;
- Z-score del BMI per età;
- distanza dal target di altezza parentale (basata sulle altezze dei genitori);
- variazione del BMI Z-score nel tempo;
- variazione altezza Z-score nel tempo.

I valori normali di riferimento sono stati ottenuti da una valutazione longitudinale della popolazione di 51.332 bambini finlandesi sani ed alla media di questa popolazione si è fatto riferimento per il calcolo dello z score. L'accuratezza dei vari parametri è stata analizzata mediante l'estensione dell'area sottesa ad una curva ROC (non informativa 0.50-0.59, scarsa 0.60-0.69, moderata 0.70-0.79, buona 0.80-0.89, eccellente 0.90-1.00).

(Glossario).

Gold standard (test di riferimento per conferma della diagnosi). Diagnosi istologica di atrofia dei villi da biopsia di mucosa duodenale.

Tempo

Sono stati consultati i registri ospedalieri da Gennaio 1994 a Aprile 2004.

Risultati principali

Quando lo screening auxologico considerava la combinazione dei 5 parametri (ad esempio almeno un parametro alterato per bambino) la celiachia era individuata con buona accuratezza: la area sotto la curva era 0.88 (IC 95% 0.84-0.93) per le femmine e 0.84 (IC 95% 0.77-0.91) per i maschi. Quando la specificità di screening era situata al 90%, la alterazione della crescita era già presente nel 57% delle femmine e nel 48% dei maschi due anni prima della diagnosi di celiachia.

Conclusioni

Un'anomalia della crescita è il più frequente sintomo extraintestinale della malattia celiaca. Questo studio evidenzia la possibilità di sospettare una malattia celiaca monitorando nel tempo 5 parametri di crescita facilmente ottenibili ai normali controlli periodici, combinati in un algoritmo integrato in un sistema di registrazione elettronica. Lo screening proposto sarebbe in grado di individuare in anticipo, rispetto a quanto accade attualmente, i casi di celiachia, ed esattamente 3.2 (0-4.9) anni prima nelle femmine e 2.7 (0-4.9) anni prima nei maschi.

Altri studi sull'argomento

Già da tempo gli studi epidemiologici hanno evidenziato come il ritardo di crescita sia associato a celiachia¹. E' noto che la celiachia incide negativamente sullo sviluppo auxologico, lo scarso incremento ponderale e la bassa statura sono da molto tempo riconosciuti come possibili segni di malattia e costituiscono motivo per eseguire il test², anche se il rilievo isolato di statura inferiore al 3° centile in bambini sani non indica la necessità di approfondimento diagnostico³. La ridotta velocità di crescita è associata alla celiachia: nei bambini diagnosticati prima dei 2 anni è ridotta soprattutto la crescita ponderale, sopra i 2 anni la staturale. Lo studio di Hernandez et al.⁴ mostrava livelli di somatostatina significativamente elevati nella mucosa digiunale dei bambini celiaci, mentre i livelli plasmatici risultavano nei limiti; inoltre i livelli plasmatici di IGF-binding protein 3 (IGF-BP3) erano bassi e aumentavano dopo la dieta di esclusione. Questo studio contribuisce alla comprensione dei possibili meccanismi biologici alla base della ridotta velocità di crescita nei bambini celiaci. Un recente studio retrospettivo⁵ su una popolazione pediatrica turca ha confrontato due gruppi di bambini con diagnosi di celiachia effettuata in 2 periodi diversi (2005-2008 età media 6.9aa; 2008-2012 età media 9.3aa) e ha mostrato la possibilità

di sovrappeso (5.8% nei due gruppi), di diabete tipo 1 (3.1% e 15.8% rispettivamente nei due gruppi), e come la malattia metabolica ossea (caratterizzata da osteopenia e osteoporosi) misurata attraverso la densitometria a raggi X costituisca una complicanza frequente (75% e 82.9% rispettivamente, nei due gruppi). In uno studio di coorte⁶ che ha coinvolto oltre 12.000 bambini di età 12aa per lo screening della celiachia (ETICS study - Exploring the Iceberg of Celiacs in Sweden), con esclusione di 95 bambini con diagnosi accertata, tramite Ac anti transglutaminasi e conferma diagnostica istologica, ha permesso di diagnosticare 242 nuovi casi di malattia; al momento della diagnosi la maggior parte presentava un BMI nella media (**Tabella 1**).

Tabella 1. Valori di BMI alla nascita

BMI	Maschi		Femmine	
	senza MC (%)	con MC (%)	senza MC (%)	con MC (%)
Sottopeso	6.6	2.2	4.0	6.9
Sovrappeso	73.8	83.9	72	79.4
Normopeso	19.6	13.9	24	13.7

Anche se a livello di popolazione la differenza tra i vari BMI si presentava significativa ($p=0.02$ per le femmine, $p=0.03$ per i maschi), a livello individuale i parametri registrati non erano predittivi di malattia celiaca. Uno studio prospettico di coorte multicentrico multinazionale⁷, The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), ha selezionato una popolazione a rischio di sviluppare celiachia tramite screening su 424.788 neonati basato sulla determinazione dell' HLA; su 8676 positivi per HLA-DR3-DQ2 o DR4-DQ8 sono stati monitorati dall'età di 2 anni i bambini con elevati livelli di Ac antitransglutaminasi e diagnosi istologica di celiachia. I bambini con diagnosi di celiachia a 4 aa non presentavano sintomatologia significativa rispetto alla popolazione di controllo. Inoltre, 2/3 dei bambini che hanno AC antitransglutaminasi dai 4 anni di età non hanno sintomi al tempo della siero conversione; in particolare lo z-score per altezza e peso e il BMI a questa età non sono differenti da quello dei bambini sieronegativi.

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio rileva l'importanza di disporre di curve di crescita aggiornate della popolazione di riferimento. Sottolinea l'utilità della valutazione del trend di crescita e dell'utilizzo di più parametri di crescita combinati fra loro.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: La forza di questo studio è di aver costruito dei percentili di crescita della popolazione finlandese molto affidabili e reali, che hanno permesso di valutare nel tempo anche piccole variazioni di crescita altrimenti difficilmente evidenziabili. Il limite, riconosciuto dagli stessi autori, è dato dal fatto che lo studio è retrospettivo e quindi non è stato possibile applicare lo screening ad una popolazione in modo casuale. Il test è però

stato applicato sia ai sani che ai malati e confrontato nei due gruppi. Non è stata possibile inoltre la valutazione in cieco del gold standard. Il gold standard utilizzato era comunque validato, appropriato ed applicato a tutti i soggetti celiaci. Utile sarebbe uno studio prospettico che valuti la presenza o meno di celiachia nei bambini in cui sia stato diagnosticato un ritardo di crescita utilizzando questo algoritmo. Su 268 bambini selezionati, i dati antropomorfofometrici erano disponibili solo per 177 (66%). È possibile che la causa dei dati mancanti fosse, tra gli altri, la assenza di un dubbio per la crescita non regolare del bambino per cui non era presente la indicazione per una valutazione clinica ambulatoriale, un bias di popolazione.

Esiti: importanti.

Conflitto di interesse: non sono segnalati conflitti di interesse.

Il nuovo test diagnostico (index) è stato valutato su uno spettro appropriato di pazienti (quelli su cui sarebbe stato utilizzato nella pratica clinica; ad esempio: selezione casuale di pazienti consecutivi (senza esclusioni ingiustificate) sospettati di avere la condizione indagata)?	SI	<u>NO</u>	NA
Se NO alla precedente: Il test diagnostico è stato valutato in un gruppo di pazienti con malattia/condizione confermata o severa e confrontato con soggetti senza malattia/condizione in studio (approccio caso-controllo)?	<u>SI</u>	NO	NA
Il gold standard era validato e appropriato (adatto a classificare correttamente la condizione indagata e costruito in modo indipendente dal test index)?	<u>SI</u>	NO	NA
Il confronto con il gold standard era realizzato in maniera indipendente (in cieco → chi applica/valuta il gold standard non è a conoscenza del risultato del test index e viceversa)?	SI	NO	<u>NA</u>
Il gold standard è stato applicato a tutti i pazienti, indipendentemente dal risultato del test diagnostico in studio (il risultato del test diagnostico in studio può avere influenzato la decisione di applicare il gold standard)?	<u>SI</u>	NO	NA

Trasferibilità

Popolazione studiata: è possibile effettuare uno studio analogo nella nostra popolazione.

Tipo di intervento: fra i pediatri italiani c'è particolare attenzione al trend auxologico e al rilievo dei sintomi extraintestinali di celiachia. Il pediatra di famiglia può disporre dei parametri indicati dallo studio, sarebbe utile poter utilizzare l'algoritmo individuato dagli autori nel sistema elettronico di gestione della cartella clinica.

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636-51
2. Modificazione nella presentazione di celiachia con l'uso esteso dei test sierologici. *Newsletter pediatrica* 2007; n° 18 (Volume 4): pag.27
3. Sisley S, Trujillo MV, Khoury J, et al. Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):1045-51

4. Hernández M, Argente J, Navarro A, et al. Growth in malnutrition related to gastrointestinal diseases: coeliac disease. *Horm Res.* 1992;38 Suppl 1:79-84
5. Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatr Int.* 2015 Feb;57(1):107-12
6. van der Pals M, Myléus A, Norström F, et al. Body mass index is not a reliable tool in predicting celiac disease in children. *BMC Pediatr.* 2014 Jun 30;14:165
7. Agardh D, Lee HS, Kurppa K, et al. Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 2015;135(4):627-34

Glossario

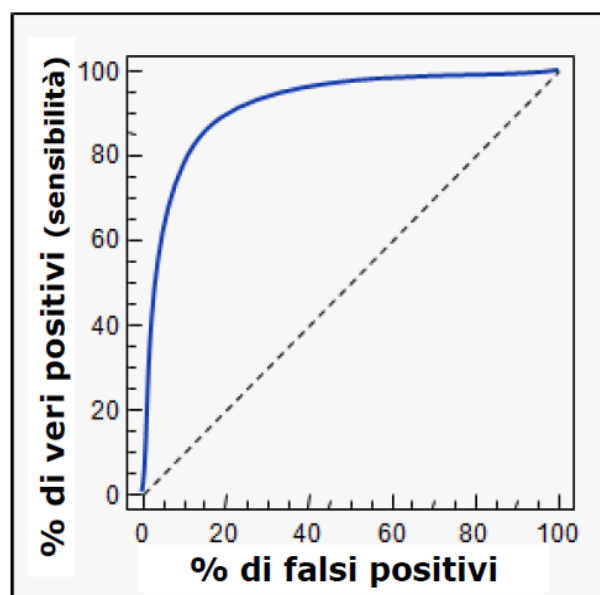
Lo Z score

In statistica il termine Z score si riferisce a quante deviazioni standard un certo valore si trova sopra o sotto la media. Se uno Z score individuale è uguale a 3, questo significa che il valore è più alto di tre deviazioni standard rispetto alla media. Se lo Z score è uguale a -2 allora il valore è pari a due deviazioni standard sotto la media. Gli Z scores sono importanti perché consentono di confrontare valori che variano su scale diverse e di equipararle. In questo studio, lo Z score ha permesso di unire nella stessa misurazione (altezza per età, BMI per età) maschi e femmine, anche se presentano distribuzioni differenti dei dati antropometrici e quindi per comparare il gruppo dei celiaci con il gruppo dei sani.

La curva ROC (acronimo di Receiver Operating Characteristic)

La curva ROC è una tecnica statistica che misura l'accuratezza di un test diagnostico lungo tutto il range dei valori possibili. Questo strumento, visibile graficamente, permette di individuare per un test di screening il miglior valore di un cut-off e di valutare il grado di accuratezza del test in esame ed esprimono una correlazione tra la probabilità di ottenere un vero positivo nei malati veri (sensibilità del test) alla probabilità di ottenere un falso positivo nei non malati (1-specificità); in altre parole permette di verificare graficamente se i veri positivi al test sono maggiori dei falsi positivi. L'estensione dell'area sotto la curva è la misura dell'accuratezza del test. Più la curva è spostata a sinistra, maggiore è l'area da essa sottesa.

In questa figura la curva ROC è in blu e l'area sottesa al di sotto della curva indica la accuratezza del test diagnostico. Ogni punto sulla curva ROC rappresenta una coppia sensibilità / specificità corrispondente a una particolare soglia o cut-off. Il test ideale, ossia con sensibilità e specificità del 100%, sarebbe indicato da una curva che passa all'angolo sinistro superiore, con l'area che diventa l'intero quadrato.



Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (maggio – giugno 2015)

Il CDSR è il database della Cochrane Library che contiene le revisioni sistematiche (RS) originali prodotte dalla Cochrane Collaboration. L'accesso a questa banca dati è a pagamento per il full text, gratuito per gli abstracts (con motore di ricerca).

L'elenco completo delle nuove RS e di quelle aggiornate è disponibile su internet. Di seguito è riportato l'elenco delle nuove revisioni e delle revisioni aggiornate di area pediatrica da dicembre 2014 a febbraio 2015.

La selezione è stata realizzata dalla redazione della newsletter pediatrica.

Cliccando sul titolo si viene indirizzati all'abstract completo disponibile in MEDLINE, la banca dati governativa americana, o presso la Cochrane Library.

Di alcune revisioni vi offriamo la traduzione italiana delle conclusioni degli autori.

Nuove revisioni sistematiche di area pediatrica Maggio - Giugno 2015 (Issue 5, 6 - 2015)

1. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake
2. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns
3. Surgery for the treatment of obesity in children and adolescents
4. Needle size for vaccination procedures in children and adolescents
5. Assistive technology for children and young people with low vision
6. Water fluoridation for the prevention of dental caries
7. Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community-acquired pneumonia in children aged two months to 59 months
8. Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes
9. Antibiotic lock for the prevention of catheter-related infection in neonates
10. Strategies for the discontinuation of humidified high flow nasal cannula (HHFNC) in preterm infants
11. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for children with asthma well controlled on LABA and inhaled corticosteroids
12. L-acetylcarnitine for treating fragile X syndrome
13. Chelation for autism spectrum disorder (ASD)
14. Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CBT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders
15. Sweet tasting solutions for reduction of needle-related procedural pain in children aged one to 16 years

Revisioni sistematiche di area pediatrica aggiornate Maggio Giugno 2015 (Issue 5, 6 - 2015)

1. Antibiotics for acute otitis media in children
2. Physical exercise training for cystic fibrosis
3. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation)
4. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms
5. Braces for idiopathic scoliosis in adolescents
6. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis
7. Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents
8. Vaccines for preventing invasive salmonella infections in people with sickle cell disease
9. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever
10. Oral protein calorie supplementation for children with chronic disease
11. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults
12. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults
13. In-service training for health professionals to improve care of seriously ill newborns and children in low-income countries
14. Psychological therapies for sickle cell disease and pain

La chelazione come trattamento per bambini con autismo

Chelation for autism spectrum disorder (ASD)

Stephen J, et al.

Chelation for autism spectrum disorder (ASD)

The Cochrane Library, 2015

È stato suggerito che livelli aumentati di metalli tossici producano gravi sintomi di disturbi dello spettro autistico, e che l'escrezione di questi metalli pesanti, utilizzando agenti chelanti farmaceutici, possano portare ad un miglioramento dei sintomi. Questa revisione ha incluso i dati di un solo studio, che presentava limiti metodologici. I risultati dello studio mostrano che vari cicli di acido dimercaptosuccinico (DMSA) orale non hanno avuto effetto su alcun sintomo di malattia autistica in bambini trovati ad essere elevati escretori, che avevano già ricevuto tre dosi di un agente chelante, il glutatione. Questo trial clinico indica che la chelazione farmaceutica non è un intervento efficace per l'autismo. A causa di segnalazioni precedenti per eventi avversi gravi, come ipocalcemia, insufficienza renale e morte, i rischi di usare la chelazione per l'autismo sono molto elevati rispetto ai supposti benefici attualmente non dimostrati. Prima di condurre nuovi trial, si dovrebbero produrre le prove di un nesso di causalità tra metalli pesanti e autismo e metodiche di studio che proteggano la salute dei pazienti durante lo studio.

Soluzioni orali dolci per la riduzione del dolore da procedure dolorose causate da introduzione di ago nella cute in bambini di età 1-16 anni

Sweet tasting solutions for reduction of needle-related procedural pain in children aged one to 16 years

Harrison D, et al.

Sweet tasting solutions for reduction of needle-related procedural pain in children aged one to 16 years

The Cochrane Library, 2015

Dagli otto studi inclusi in questa revisione sistematica, due dei quali considerano sottopopolazioni di piccole dimensioni raccolte da altri studi con popolazione più ampia, e tre dei quali sono RCT pilota con un piccolo numero di partecipanti, si rilevano prove insufficienti per un effetto analgesico di soluzioni orali dolci in occasioni di procedure mediche dolorose in bambini di 1-4 anni di età. Sono necessari ulteriori RCT di metodologia rigorosa e di adeguata potenza per questa popolazione. Basandosi su due studi, effettuati da un unico gruppo di autori, non c'era prova di effetto analgesico in bambini di età scolare. Non sono giustificati ulteriori studi in questo intervallo di età in quanto sono disponibili prove di altre efficaci strategie per ridurre il dolore. Nonostante l'aggiunta di quattro studi in questo aggiornamento, le conclusioni non sono cambiate rispetto la precedente versione della revisione.

Dieta o esercizio, o entrambi, per la prevenzione di un eccessivo aumento di peso in gravidanza

Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy

Muktabhant B, et al

Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy

The Cochrane Library, 2015

Prove di alta qualità indicano che dieta o esercizio o entrambi, durante la gravidanza, possono ridurre il rischio di un eccessivo aumento di peso. Altri benefici possono includere un ridotto rischio di taglio cesareo, microsomia e morbidità respiratoria neonatale, in particolare per le donne ad alto rischio che ricevevano un intervento combinato dieta-e-

esercizio. Inoltre, era ridotta l'ipertensione materna. L'esercizio fisico appare essere una parte importante di controllo del peso corporeo in gravidanza e sono necessarie più ricerche per stabilire delle sicure linee guida. La maggior parte degli studi sono stati effettuati in paesi a elevato sviluppo e non è chiaro se i risultati possono essere applicabili anche in realtà scarsamente sviluppate.

Trattamento antiinfiammatorio per la cardite nella febbre reumatica

Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever

Cilliers A, et al.

Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever

The Cochrane Library, 2015

Sono state trovate scarse prove di beneficio nell'uso di corticosteroidi o immunoglobuline endovena per ridurre il rischio di lesioni valvolari in pazienti con febbre reumatica acuta. Molti trial sono datati e la analisi statistica dei dati non è adeguata così come la valutazione degli esiti secondo gli odierni standard. In aggiunta, il rischio di distorsioni è importante; pertanto i risultati dovrebbero essere accolti con cautela. Sono necessari nuovi RCT in pazienti con febbre reumatica per valutare l'effetto dei corticosteroidi come il prednisolone orale e il metilprednisolone endovena e l'effetto dei nuovi farmaci antinfiammatori. Gli avanzamenti nella pratica ecocardiografica potrebbero permettere una valutazione più obiettiva e accurata degli esiti cardiaci.

Ecografia di routine nell'ultima parte della gravidanza (dopo la 24a settimana di gestazione)

Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation)

Bricker L, et al.

Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation)

The Cochrane Library, 2015

Sulle prove in essere, l'ecografia di routine nell'ultima parte di gravidanza in popolazione non selezionata o a basso rischio non conferma un beneficio per la mamma o per il bambino. Non ci sono differenze negli esiti primari nella mortalità prenatale, nella nascita pretermine <37 sett, percentuale di taglio cesareo e induzione del travaglio se l'ecografia era eseguita routinariamente in confronto a una popolazione dove non lo era. Mancano tuttavia i dati per altri outcome primari: nascita pretermine prima delle 34 sett, effetti psicologici materni, sviluppo all'età di 24 mesi. Per la valutazione di questi esiti sono necessarie nuove ricerche.

Paracetamolo per la prevenzione del dolore nel neonato

Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns

Ohlsson A, et al.

Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns

The Cochrane Library, 2015

Il paracetamolo non riduce significativamente il dolore associato con il prelievo di sangue dal tallone o per l'esame dell'occhio. Il paracetamolo dato dopo un parto vaginale assistito può aumentare la successiva risposta al dolore. Il paracetamolo non dovrebbe essere usato per le procedure dolorose a causa della sua mancanza di efficacia e il rischio di eventi avversi. Il paracetamolo può ridurre la necessità di morfina dopo chirurgia maggiore e per questo particolare utilizzo sono necessarie ulteriori ricerche.

Antibiotici per l'otite acuta media nei bambini

Antibiotics for acute otitis media in children

Roderick P, et al.

Antibiotics for acute otitis media in children

The Cochrane Library, 2015

Questa revisione rivela che gli antibiotici non hanno un immediato effetto sul dolore, un leggero effetto sul dolore nei giorni successivi e solo un modesto effetto su un numero di bambini con perforazione timpanica, episodi di otite controlaterale e alterazione nella timpanometria a 2-4 settimane e a 6-8 settimane in confronto al placebo in bambini con otite media acuta (OMA). Nei paesi sviluppati, la maggior parte dei casi di OMA si risolve spontaneamente senza complicazioni. Il beneficio degli antibiotici dovrebbe essere confrontato con i possibili danni: per ogni 14 bambini trattati con antibiotici un bambino ha un effetto avverso (come diarrea, vomito o esantema) che non comparirebbe se lo antibiotico fosse evitato. Perciò la gestione clinica dovrebbe enfatizzare il consiglio su una adeguata terapia del dolore e il limitato ruolo degli antibiotici per questa patologia. Gli antibiotici sono molto utili nei bambini al di sotto dei 2 anni con OMA bilaterale o OMA con otorrea. Per la maggior parte degli altri bambini con lieve malattia nei paesi high income, sembra giustificato un approccio di vigile osservazione e attesa.

Tutori ortopedici per la scoliosi idiopatica nell'adolescente

Braces for idiopathic scoliosis in adolescents

Negrini S, et al.

Braces for idiopathic scoliosis in adolescents

The Cochrane Library, 2015

A causa delle importanti differenze tra i diversi studi, non è possibile eseguire una metanalisi. Due studi hanno mostrato che il tutore non cambia la qualità della vita durante il trattamento (scarsa qualità), e qualità della vita, dolore alla schiena, problemi psicosociali e di estetica a lungo termine (16 anni) (scarsa qualità). Tutti gli studi mostravano che il tutore preveniva una progressione della curva (outcome secondario). A causa della forza dell'evidenza (qualità scarsa o molto scarsa), è plausibile che ulteriori ricerche avranno un impatto nella stima dell'effetto. L'elevato fallimento degli RCT indica la grande difficoltà a costruire un trial in un ambito dove i genitori rifiutano la randomizzazione dei loro figli. Questo fatto ci impedisce di osservare possibili miglioramenti in futuro nella qualità delle evidenze. Altri disegni di studio dovrebbero essere proposti, includendo 'expertise-based' trial, studi di coorte prospettici controllati, studi prospettici condotti in accordo a criteri predefiniti secondo i criteri della *Scoliosis Research Society* e della *International Society on Scoliosis Orthopedic and Rehabilitation Treatment*. Ulteriori studi dovrebbero centrare il loro obiettivo sugli esiti dei partecipanti, gli effetti avversi, i metodi per aumentare la compliance e l'utilità di specifici esercizi fisioterapeutici associati all'utilizzo del tutore ortopedico.

Gel al fluoro per la prevenzione delle carie dentali in bambini e adolescenti

Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents

Marinho VCC, et al.

Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents

The Cochrane Library, 2015

La conclusione dell'aggiornamento di questa revisione rimane invariato rispetto a quello pubblicato precedentemente. È presente una evidenza di moderata qualità di un effetto inibitorio della carie nella dentizione permanente. Informazione riguardo l'effetto preventivo della carie del

gel al fluoro sulla dentizione primaria, di ampio effetto, è basato su un trial con controllo su placebo con prove di bassa qualità. C'è poca informazione sugli effetti avversi o sull'accettabilità del trattamento. Futuri trial dovrebbero includere la valutazione dei potenziali effetti avversi.

Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri.

La dimissione del neonato sano

Igino Giani

Pediatra, Commissione Pediatrica della Regione Toscana

La dimissione del neonato sano rappresenta un passaggio sensibile del percorso nascita con la quotidiana esercitazione collaborativa dedicata a proteggere e valorizzare la fisiologia del normale ritorno a casa. Benessere e sicurezza per il neonato e la sua mamma sono obiettivi prioritari da raggiungere compiutamente con azioni appropriate ed equamente distribuite¹. La continuità delle attenzioni e delle azioni e la tempestività della presa in carico dopo la dimissione meritano di essere puntigliosamente presidiate poiché ancora oggi, troppo spesso, si osservano carenze e disomogeneità non giustificate dalla diversità dei contesti o dal timore di risorse insufficienti²⁻³. Le osservazioni che seguono propongono alcune riflessioni sui fondamentali del tema nella speranza di sollecitare più solide convinzioni ed atti formali di indirizzo da parte delle istituzioni. Nel percorso nascita, come in altri campi, i comportamenti virtuosi sono legati non soltanto alla disponibilità ed alla professionalità dei diversi operatori coinvolti, ma anche alle valutazioni ed alle scelte di quanti decidono e regolamentano le politiche sanitarie. In tempo di "spending review", le evidenze scientifiche ed un ritrovato buon senso permettono di quantificare e difendere i vantaggi economici, per tutta la comunità, degli interventi che producono salute. Si tratta di applicare diffusamente l'etica di tagliare gli sprechi e far crescere solo i servizi utili.

Le principali condizioni utili a garantire una corretta dimissione del neonato sono:

a) Continuità assistenziale. Il momento della dimissione dal punto nascita è strettamente collegato alla costante qualità del percorso gravidanza e nascita a basso rischio, dal primo contatto della gestante con l'ostetrica del consultorio per la consegna del libretto, fino alla presa in carico certa e tempestiva del neonato e della puerpera da parte dei servizi territoriali.

b) Partecipazione. Il coinvolgimento dei genitori nelle procedure e nelle decisioni assistenziali facilita l'acquisizione di competenze autonome, rende più sicura la dimissione e semplifica l'utilizzo dei servizi. Tale opportunità è consolidata da idonei programmi informativi, attivamente offerti, durante la gravidanza, la degenza ospedaliera ed i successivi controlli.

c) Organizzazione per percorsi. Il dipartimento materno/infantile, trans-murale e operativo, è uno strumento aziendale forte per la costruzione di percorsi assistenziali integrati. Tra i diversi profili professionali che si occupano di neonato, madre e famiglia, sono richieste collaborazioni efficaci e reciprocità di informazioni. E' opportuno valorizzare le specifiche competenze dei servizi sociale e di igiene mentale e identificare corsie di accesso preferenziali per livelli superiori di assistenza.

Il connotato centrale della dimissione del neonato sano ovvero "in apparente benessere" è l'appropriatezza, riferita ai criteri ri-

guardanti il benessere di bambino e madre, la presenza di fattori di rischio sociale o relazionale e le opportunità presenti nel territorio. La dimissione veramente appropriata è anche concordata in quanto tiene conto delle esigenze dei genitori che sono incoraggiati a partecipare attivamente alle decisioni in merito alla dimissione ed alla predisposizione del successivo piano assistenziale. La dimissione del neonato sano avviene normalmente tra 48 e 72 ore dopo la nascita con almeno due notti di degenza⁴. Decorso clinico ed obiettività rappresentano i principali criteri di riferimento (**Tabella 1**).

Tabella 1. Requisiti per la dimissione del neonato coerenti con protocolli o linee guida attuali.

1. Segni vitali neonatali normali e stabili da oltre 12 ore prima della dimissione.
2. Minzioni regolari ed almeno 1 evacuazione spontanea.
3. Valori di pulsossimetria all'arto sup. e inf. destri superiori al cut off.
4. Almeno 2 poppate con documentato coordinamento tra suzione, deglutizione e respirazione.
5. Ittero trascurabile o con eventuale piano di monitoraggio successivo.
6. Rischio settico da GBS escluso; profilassi per HBV nei nati da madre HBsAg positiva.
7. Disponibilità di test e screening materni per HBsAg, Sifilide, HIV, gruppo e Coombs.
8. Screening metabolici, audiologico e oculistico eseguiti.
9. Trasmissione ai genitori di sufficienti informazioni in merito ai principi essenziali di puericultura.
10. Attenzione a fattori di rischio familiare, ambientale e sociale.

Le dimissioni anticipate (<48 ore), per le quali non sono dimostrati vantaggi in termine di salute e di costi, dovrebbero essere limitate a situazioni selezionate e sempre con la certezza dei necessari controlli, screening compresi⁵. Va invece prevista la possibilità di una degenza prolungata quando consigliata da motivi documentati e di carattere prevalentemente sociale e psico-relazionale. Nel corso della degenza postnatale il "rooming-in" h24, la comunicazione genitori/operatori ed il supporto all'avvio dell'allattamento al seno, nel rispetto delle scelte della mamma, rappresentano la migliore premessa alla dimissione. Prima del ritorno a casa vanno trasmesse ai genitori informazioni e competenze utili alla comune gestione del neonato, alla verifica dei comuni parametri di benessere, nonché al tempestivo riconoscimento di alcuni segnali di allarme (sonnolenza, suzione inefficace, pianto o colorito insoliti etc.) indicatori di possibili situazioni patologiche. Occasioni di training dedicato ai genitori, anche con la consegna di materiale cartaceo, insieme all'adozione di procedure di rilevazione sulla reale acquisizione di alcune compe-

tenze, dovrebbero essere comprese nella routine assistenziale del punto nascita. Al colloquio finale della dimissione deve essere dedicato tutto il tempo necessario. Il libretto pediatrico regionale è un importante strumento di continuità. Dal punto nascita va correttamente compilato nelle parti riguardanti: gravidanza, parto, degenza, screening eseguiti, eventuali esami, indicazioni farmacologiche. Analoghe annotazioni competono agli operatori coinvolti in successive valutazioni. Nei casi in cui ci sia la necessità di verificare in tempi brevi uno specifico parametro, il controllo viene prenotato nell'ambulatorio neonatologico ospedaliero o presso il pediatra di famiglia sulla base di normali procedure comunicative anche regolate da specifici accordi aziendali o regionali. Al ritorno a casa i genitori sanno di poter contare sul pediatra di famiglia e sull'ostetrica oltre che su altri utili servizi consultoriali di cui vengono forniti recapiti scritti. E' auspicabile che il materiale cartaceo destinato ai genitori, fin troppo diversificato, non di rado auto referenziato o sponsorizzato, sia di agile lettura, disponibile in versione multilingue e per quanto possibile direttamente commentato. A parte la specificità dei riferimenti locali è opportuno che i testi abbiano validità scientifica ed una omogeneità almeno regionale. Questo vale anche per le comuni indicazioni farmacologiche come medicazione del moncone e profilassi vitaminica. E' raccomandata coerenza con le indicazioni del Codice internazionale sulla commercializzazione dei sostituti del latte materno ed una obbligatoria aderenza alle disposizioni nazionali a protezione del marketing (DM 82/2009). Nel territorio il pediatra di famiglia, già operativo nei corsi di accompagnamento alla nascita, è la principale figura di riferimento per il bambino e la sua famiglia⁶. Come già succede in alcune realtà l'assegnazione del pediatra di famiglia andrebbe fatta prima della dimissione seguita da un sollecito contatto tra genitori e pediatra⁷. E' anche importante pre-definire corsie preferenziali di contatto e/o invio al punto nascita di riferimento o ad altri livelli, qualora il pediatra di famiglia, durante le prime visite, riscontri la necessità di approfondimenti clinici e strumentali. Per il neonato sano ed in assenza di fattori di rischio il primo controllo è consigliato entro 4-5 giorni dalla dimissione con una valutazione dell'allattamento e del complessivo benessere neonatale e materno³⁻⁶. Quando, per carenza di risorse o accordi specifici, non sia possibile prevedere, da parte del pediatra di famiglia, il rispetto di questi tempi e neppure il punto nascita abbia le disponibilità necessarie, la prima valutazione del neonato dimesso è affidato ai servizi consultoriali. La successiva visita del pediatra di famiglia avverrà il prima possibile. Ad ogni puerpera deve essere offerta la disponibilità di un controllo presso il consultorio da effettuarsi entro la prima settimana dal ritorno a casa. L'ostetrica garantisce, possibilmente in ogni caso e sempre in quelli segnalati, un colloquio con la donna in ospedale, prima della dimissione. Oltre a controllare lo stato di salute della mamma, l'ostetrica ha le competenze per dedicare al neonato le prime verifiche essenziali: alimentazione, crescita, relazioni, ambiente. Per quanto riguarda l'allattamento, in particolare al seno, accanto al prioritario riferimento del pediatra c'è talora bisogno di consulenze e aiuti pratici, anche urgenti, meglio praticabili in ambienti consultoriali con gestione affidata ad ostetriche o infermiere specificamente formate secondo i criteri OMS/UNICEF. L'ambulatorio dell'allattamento, ad accesso diretto, gratuito ed in rete con il volontariato locale, rappresenta una grande opportunità di prima accoglienza e continuità assistenziale, presente almeno in ogni area dove

insiste un punto nascita. Le soluzioni organizzative e logistiche, ancorché coerenti con queste finalità, tengono conto delle scelte locali più opportune. L'ostetrica lascia alla madre disponibilità telefonica, promuove azioni di prevenzione e facilita l'accesso ad altri servizi. In casi particolari offre la visita domiciliare e/o una consulenza immediata entro 48 ore dalla dimissione. Ha la possibilità di contatti diretti facilitati con il pediatra di famiglia o con il punto nascita. La certezza di un controllo per tutti i neonati e le mamme, entro la prima settimana, è un indicatore strategico di equità e qualità assistenziale. I vantaggi in termini di salute e di costi devono essere ben presenti nelle scelte di politica sanitaria, nelle norme contrattuali e nella professionalità dei singoli operatori. Regione e aziende devono facilitare il raggiungimento di questo obiettivo con risorse, accordi e percorsi commisurati (Tabella 2).

Tabella 2. Elementi significativi nella dimissione del neonato sano.

1. Rooming-in h24 durante la degenza nel punto nascita.
2. Dimissione dopo 48-72 ore dalla nascita con almeno due notti di degenza.
3. Contatto certo con i servizi territoriali entro 4-5 giorni dalla dimissione (ostetrica/consultorio/pediatra di famiglia).
4. Assegnazione del pediatra di famiglia precedente la dimissione.
5. Accesso libero e gratuito all'ambulatorio allattamento.
6. Formazione di tutti i profili professionali dedicati coerente con le indicazioni previste dalla iniziativa OMS/UNICEF Ospedali e Comunità "Amiche dei Bambini" per l'allattamento al seno.
7. Supporto alla genitorialità inserito nei programmi informativi in gravidanza e puerperio.
8. Rete con il volontariato locale competente in mediazione culturale e supporto all'allattamento al seno.
9. Percorsi predefiniti per la gestione delle urgenze neonatali post-dimissione.
10. Atti aziendali dedicati alla presa in carico tempestiva del neonato e della mamma ed al monitoraggio annuale.

I numerosi casi di fragilità genitoriale nelle prevalenti declinazioni sociale e psico-relazionale sono una ulteriore sfida alla continuità ed alla protezione della dimissione del neonato, anche "clanicamente" sano⁸. Per tali situazioni è attesa una rete di supporto multidisciplinare capace di proporsi e di intervenire durante la gravidanza e di mantenersi tale nella fase dell'immediato puerperio fino e dopo la presa in carico del bambino e della famiglia da parte dei servizi territoriali. In continuità con le precedenti valutazioni, il pediatra di famiglia assume il coordinamento di questo lavoro sostenuto dalle competenze ostetriche, sociali e di salute mentale presenti nel consultorio. L'assistente sociale territoriale o, laddove presente, ospedaliero, garantisce la comunicazione ed il raccordo tra i servizi, partecipando, insieme al pediatra di famiglia, al progetto di dimissione ed alle azioni di supporto alla famiglia. Va prevista la disponibilità di uno psicologo consultoriale esperto sui temi della genitorialità ed una offerta attiva di incontri, di gruppo o individuali, dedicati al tema, durante la gravidanza e nelle settimane successive al ritorno a casa. Le frequenti dimissioni, oltre un quarto dei nati, di bambini appartenenti a famiglie che provengono da paesi a forte pressione migratoria rinnovano l'impegno a trasmettere attivamente, con l'aiuto della mediazione culturale e di materiale informativo adeguato, conoscenze sulla presenza ed sul corretto utilizzo dei servizi. E' utile individuare figure di riferimento all'interno delle comu-

nità locali a cui far acquisire competenze di mediazione e di supporto all'allattamento al seno. La corretta dimissione del neonato sano non è certo un intervento minimale e deve rappresentare la normale quotidianità a dimostrazione di un impegno collaborato strategico per la valorizzazione della fisiologia e la protezione dalla patologia⁹. Elemento preminente è la presa in carico certa e tempestiva da parte dei servizi territoriali, oltre alla continuità, alla partecipazione dei genitori e ad una organizzazione per percorsi. Anche la professionalità e l'integrazione delle diverse competenze devono essere scontate ma soprattutto è richiesta una più decisa e omogenea attenzione da parte delle istituzioni sanitarie. La corretta dimissione del neonato è un concreto percorso di salute e come tale va preteso e protetto dagli assessorati regionali e dalle aziende sanitarie con atti formali e periodiche verifiche.

-
1. Marchetti F. Il riordino delle cure pediatriche: alla ricerca del buon senso. *Medico e Bambino* 2012;31:143-144
 2. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Public Health* 2005;365:1099-1103.
 3. Ministero della Salute. "Linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo", Piano Nazionale Sanitario 2010-2012.
 4. AAP. Hospital Stay for healthy term newborns. Committee on fetus and newborn, policy statement. *Pediatrics* 2010; 125: 405-9.
 5. Brown S, Small R, Argus B, et al. Early postnatal discharge from hospital for healthy mothers and term infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002958.
 6. Demott K, Bick D, Norman R, et al. Routine postnatal care of women and their babies. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. London 2006
 7. Profilo assistenziale neonato sano Emilia Romagna - Agenzia Sanitaria Regionale 2006
 8. Papoff P, Moretti C. Chi si deve prendere cura dei bambini critici e dove. *Medico e Bambino* 2013;32:211.
 9. Brody H. Medicine's Ethical Responsibility for Health Care Reform The Top Five List. *N Engl J Med* 2010; 362: 283-285

Per corrispondenza
igino.giani@gmail.com

La dimissione del neonato sano: un commento

Qual è la frequenza dei neonati sani? Forse il 90% di tutti i nati, forse un po' meno; non lo sappiamo con certezza. Le statistiche basate sulle diagnosi riportate nelle scheda di dimissione ospedaliera (SDO) non sono di grande aiuto, a causa dell'indicazione poco accurata del DRG e della molteplicità dei reparti di dimissione pur in assenza di patologia. Un motivo più sostanziale è rappresentato dal fatto che la definizione di "neonato sano", che sarebbe meglio chiamare "fisiologico" o "con buon adattamento post-natale", si basa su un brevissimo periodo di osservazione di 2-3, massimo 4 giorni dalla nascita. Molti problemi o patologie del neonato si manifestano dopo la dimissione in apparente buona salute, a volte anche dopo settimane, mesi o anni. La dimissione del neonato fisiologico rappresenta un punto di transito di un tragitto che inizia prima del concepimento, continua in gravidanza e si prolunga dopo la nascita. Questo tragitto supera ed estende il concetto lineare di "percorso nascita" in favore di quello circolare "donne, poi madri e successivamente persone in buona salute" ed include anche il neonato in quanto futuro bambino, adulto, madre e padre; esso si realizza all'interno del dipartimento materno-infantile transmurale, da intendersi come luogo funzionale e rete di attività collegate tra loro in rapporto non gerarchico.

Dimettere un neonato in apparente buona salute dopo 2-3 giorni dal parto (a volte anche meno) è ormai prassi consolidata. Più di 15 anni sono trascorsi da quando il termine dimissione precoce, usato all'inizio per definire tale modalità, fu soppiantato da quello di dimissione concordata e appropriata, proposto per la prima volta in Italia nel documento "Raccomandazioni per l'assistenza alla madre in puerperio e al neonato", stilato e approvato da 15 società o associazioni di medici, ostetriche e infermieri, e i cui principi sono ancora validi. L'obiettivo generale del documento era fornire linee di indirizzo per il sostegno e l'assistenza alla madre e al neonato nelle prime settimane di vita al fine di promuovere la fisiologia dell'adattamento postnatale, l'allattamento al seno, la prevenzione e la diagnosi tempestiva di patologie organiche o relazionali e il benessere della famiglia. Tra gli obiettivi specifici figuravano:

1. la salvaguardia della relazione genitori-bambino, ottenibile promuovendo fin dalla nascita la possibilità per madre e neonato di stare insieme 24 ore su 24 (**contatto precoce e rooming-in**);
2. la possibilità di una permanenza breve in ospedale in presenza della **reale disponibilità delle cure extraospedaliere** durante i giorni successivi alla dimissione;
3. la programmazione di un piano di assistenza caratterizzato da interventi **personalizzati e continuativi**, che tenessero conto degli orientamenti e delle preferenze della donna e che fossero effettuati da operatori integrati tra loro (prima, durante e dopo la nascita).

Fra gli aspetti salienti di qualunque programma per le cure al neonato fisiologico va ricordato che:

- a) il rooming-in deve essere disponibile e non obbligatorio; è necessario infatti salvaguardare la libertà della neo mamma di optare o no per questa pratica o di poter riposare adeguatamente dopo il parto;
- b) l'avvio dell'allattamento al seno va valutato a distanza di qualche giorno dalla nascita; è pertanto necessario prevedere le modalità (ospedaliere o extraospedaliere) per effettuare tale valuta-

zione;

c) è necessario che il neonato venga ricontrattato almeno una volta entro la prima settimana di vita ed è indispensabile che chi effettua il controllo abbia, indipendentemente dal suo profilo professionale, **formazione e competenze adeguate** a riconoscere i segni di benessere e a distinguere i comuni problemi del neonato da quelli indicativi di eventuali patologie;

d) la tempistica degli screening va opportunamente programmata e va istituita una rete di contatti per la famiglia dopo la dimissione; i genitori andrebbero preferibilmente informati già durante la gravidanza;

e) vanno previsti e messi in atto gli strumenti utili ai fini della valutazione del rischio psico-sociale, la segnalazione ai servizi territoriali e la presa in carico della famiglia prima della dimissione.

Quando fare la scelta del pediatra di famiglia? La possibilità di farla nell'ospedale di nascita prima della dimissione a volte si scontra con le difficoltà pratiche di genitori occupati nell'organizzazione della loro nuova vita in un periodo di tempo breve e già sovraffollato di notizie, controlli e programmi per il futuro. Una buona alternativa potrebbe essere quella di pre-iscrivere il neonato al pediatra prima della nascita, durante i corsi di preparazione al parto o al momento della individuazione del luogo dove partorire, prevedendo le modalità burocratico-amministrative per questa opzione. La raccomandazione finale per promuovere il benessere del bimbo (bimba) e della sua famiglia è di **evitare in tutti i modi di medicalizzare** un evento che nella stragrande maggioranza dei casi rientra nella fisiologia.

Carlo Corchia

Aria più pulita, polmoni più grandi

Giuseppe Primavera

Pediatra di famiglia, Palermo - Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

Abstract

Cleaner air, bigger lungs. *With a prospective 15-years long study Gauderman examined the relationship between declining pollution levels over time and lung-function development from 11 to 15 years of age in southern California and established that the declining levels of NO₂, PM_{2,5} e PM₁₀ were associated with growth of both FEV₁ and FVC and with a significant reduction in the prevalence of asthma. This article briefly discusses the data of atmospheric emissions in Italy, from the ISPRA report 2014 on the quality of the urban environment. This report, while showing a significant reduction in time of the main pollutants, demonstrates that critical issues in emissions of industry and transports persist, that in many areas exceeding the EU limits and those, more restrictive, indicated by WHO as safe for health.*

Nella seconda metà del ventesimo secolo Los Angeles ha avuto, tra le maggiori città degli Stati Uniti, il più alto livello di inquinamento dell'aria, dovuto alla notevole concentrazione di autoveicoli e industrie, al porto e alle particolari condizioni climatiche della città. Precedenti studi avevano dimostrato l'effetto negativo dell'inquinamento sulla funzione polmonare, a sua volta associata con un aumentato rischio di asma nel bambino. Erano già noti anche i potenziali effetti avversi a lungo termine della ridotta funzionalità polmonare nell'adulto: maggiore rischio di malattie cardiovascolari e minore aspettativa di vita. Non erano stati ancora ben valutati i benefici di una riduzione dell'inquinamento sulla salute respiratoria. L'ingravescente inquinamento ambientale ha indotto le autorità californiane ad adottare misure sempre più stringenti sul traffico veicolare, che ha prodotto una notevole riduzione dei livelli di biossido di azoto e particolato (PM_{2.5} e PM₁₀). In questo studio Gauderman ha dimostrato una consistente associazione tra riduzione dell'inquinamento aereo e crescita della funzione polmonare nei bambini reclutati nel 1993, 1997 e 2003¹. Naturalmente, una associazione non dimostra un nesso di causalità, ma la consistenza e la ripetitività dei risultati nelle tre diverse coorti è stringente. Inoltre i ricercatori hanno minimizzato i possibili fattori confondenti. Tuttavia non si può escludere che siano sfuggite delle differenze nelle caratteristiche delle popolazioni studiate; infatti la crescita della funzione polmonare e i potenziali confondenti sono stati studiati nel singolo bambino, mentre le esposizioni sono state misurate sulla media della popolazione. Tali studi sono definiti "semi-individuali", essendo le esposizioni variabili. Alcuni (i soliti fautori dello aumento del PIL a tutti i costi?) hanno argomentato che i consistenti miglioramenti della qualità dell'aria ottenuti negli ultimi 40 anni sono sufficienti a proteggere la salute pubblica, e che ci sono scarse evidenze a supporto di misure più rigorose. Ma que-

sto studio e altri suggeriscono che ulteriori miglioramenti della qualità dell'aria potrebbero generare ancora benefici nella salute pubblica, anche quando i livelli degli inquinanti sono all'interno dei range ritenuti sicuri dalle attuali normative. E in Italia? Risposte esaurienti sono contenute nel poderoso X Rapporto sulla Qualità dell'Ambiente Urbano pubblicato dall'ISPRA nel 2014². Nel periodo 1990-2012, le emissioni delle sostanze inquinanti considerate mostrano generalmente una tendenza al ribasso; l'andamento nel tempo delle emissioni nazionali è stato influenzato principalmente dalle riduzioni nel settore industriale e dei trasporti stradali, grazie all'implementazione di varie direttive europee che hanno introdotto nuove tecnologie e limiti di emissione degli impianti, la limitazione del contenuto di zolfo nei combustibili liquidi e il passaggio a carburanti più puliti. Anche il miglioramento dell'efficienza energetica e la promozione delle energie rinnovabili hanno contribuito all'andamento decrescente delle emissioni. Considerando l'intero territorio nazionale, il settore energetico e industriale sono le principali fonti di emissioni in Italia, con una quota di oltre l'80%. Passando alle aree urbane la situazione cambia, poiché le emissioni sono dovute principalmente ai mezzi di trasporto e al riscaldamento. Scendendo più in dettaglio, l'andamento temporale delle emissioni di PM₁₀ risulta quasi sempre in diminuzione; considerando le maggiori 73 città italiane si stima che le emissioni industriali e del traffico veicolare si siano ridotte, con un aumento di quelle da riscaldamento, risultando in una diminuzione complessiva dal 2000 al 2012 del 37%. A livello nazionale le emissioni di NO_x mostrano un trend decrescente nel periodo 1990-2012, con un decremento pari al 58% dal 1990 e pari al 41% dal 2000. Per gli ossidi di zolfo, considerando le 73 maggiori città italiane le emissioni hanno subito una decrescita del 77% a partire dall'anno 2000. Anche le emissioni di monossido di carbonio mostrano un generale decremento del 55% rispetto al 2000, ma in 30 delle 73 città esaminate le emissioni di CO da trasporti stradali sono superiori alla media; le aree urbane con le emissioni più alte in valore assoluto sono Taranto, Roma e Milano. Per il benzene, l'analisi della serie storica delle emissioni derivanti dal trasporto stradale evidenzia una riduzione dell'82% dal 2000 al 2012. Per il PM_{2.5} il nuovo ordinamento prevede dal 1 gennaio 2015 un valore limite di 25 mcg/m³, che si ridurrà a 20 mcg/m³ entro il 1 gennaio 2020. I dati 2013 relativi a 48 aree urbane mostrano superamenti del valore limite annuale in gran parte delle città della pianura padana. In 33 aree urbane sono stati rilevati valori medi annuali uguali o inferiori a 20 mcg/m³. Se dunque nella maggioranza dei casi ci troviamo in una situazione di sostanziale rispetto della Direttiva Europea 2008, diverso è lo scenario se consideriamo i valori indicati dall'OMS per il PM_{2.5} (10 mcg/m³ come media annuale). Si stima che, tra il 2009 e il 2011, il 96% degli

abitanti delle città europee sia stato esposto a concentrazioni di particolato fine superiori a quelli indicati dalle linee guida OMS. Tornando allo studio di Gauderman, un decremento di 12,6 mcg/m³ del PM_{2.5} produceva, tra gli 11 e i 15 anni di età, un aumento del FEV₁ di 65.5 ml e del FVC di 127 ml. Un esperimento in natura sui potenziali effetti benefici sulla salute di un miglioramento dei parametri ambientali. Buone notizie quindi: migliorare si può, si deve. Ma l'uomo è abbastanza restio al cambiamento, all'abbandono delle comodità conquistate; i dati ISPRA del 2013 dimostrano infatti che, in un giorno medio feriale il 65.8% degli spostamenti degli uomini avviene in automobile, il 15.6% con il trasporto pubblico e solo il 18.6% a piedi o in bicicletta; più virtuose le donne che per il 26.7% dei loro spostamenti utilizzano la modalità "dolce". Occorrono urgenti investimenti per una mobilità urbana sostenibile (aree pedonali, piste ciclabili, bike sharing, estensione delle ZTL, potenziamento dei trasporti pubblici e parcheggi di scambio) e capillari campagne di informazione guidate da adeguate strategie di comunicazione del rischio, fin dalle scuole primarie. Cambiare si può.

1. Gauderman, W. J., Urman, R., Avol, E., et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015;372:905-13.

2. http://www.isprambiente.gov.it/public_files/X%20Rapporto_completo_corretto.pdf

Per corrispondenza

beppeprimavera@libero.it

Associazione della migliorata qualità dell'aria con lo sviluppo polmonare nel bambino

W. James Gauderman et al.

Association of improved air quality with lung development in children

Environmental research 138 (2015): 8-16

Revisione **Ambiente&Salute**

a cura di *Giuseppe Primavera*

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare, con uno studio longitudinale di coorte, se la riduzione nel lungo termine dell'inquinamento dell'aria si associa ad un significativo miglioramento dello sviluppo polmonare e della funzione polmonare nel bambino.

Popolazione

Sono stati arruolati 2120 bambini provenienti da cinque diverse comunità, suddivisi in tre coorti: 1994-1998, 1997-2001, 2007-2011. In ogni coorte l'età media era di 11 anni all'inizio dello studio e di 15 anni alla fine.

Esposizione

Sono state misurate per tutta la durata dello studio, nel sud della California, le variazioni dei livelli ambientali di biossido di azoto, ozono, PM_{2,5}, PM₁₀.

Outcomes/Esiti

Con modelli di regressione lineare è stata esaminata la correlazione tra riduzione degli inquinanti e sviluppo della funzionalità polmonare, misurata annualmente dagli 11 ai 15 anni ad ogni bambino come incremento del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) e della capacità vitale forzata (FVC).

Tempo

Lo studio è durato 17 anni, dal 2004 al 2011.

Risultati principali

Cambiamenti nella qualità dell'aria

La qualità dell'aria è drammaticamente migliorata nel corso dello studio rispetto ad alcuni inquinanti. In tutte le 5 comunità si è avuto un forte declino del PM_{2,5} (del 43% nella comunità più inquinata) e del biossido di azoto; riduzioni più modeste si sono avute per il PM₁₀ e per l'ozono.

Parole chiave:

funzionalità respiratoria, inquinamento aereo, particolato, biossido di azoto, respiratory function tests, air pollution, particulate matter, nitrogen dioxide

Cambiamenti nella funzionalità polmonare

Il declino dei livelli di biossido di azoto era associato, in entrambi i sessi, con un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità polmonare ($P < 0.001$ per FEV₁ e FVC); lo stesso miglioramento si verificava con la riduzione del PM_{2,5} ($P = 0.008$ per FEV₁, < 0.001 per FVC) e del PM₁₀ ($P < 0.001$ per FEV₁ e FVC). Si riduceva anche la percentuale di bambini con bassi valori di FEV₁ (definito come $< 80\%$ del valore predetto), che all'età di 15 anni nell'ultima coorte era del 3.6%, contro il 7.9% e il 6.3% delle coorti precedenti ($P < 0.001$).

Conclusioni

Il miglioramento a lungo termine della qualità dell'aria era associato ad un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della crescita e della funzione polmonare nel bambino.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: si tratta di uno studio di coorte con una popolazione molto amle popolazioni studiate erano abbastanza omogenee e i fattori confondenti sono stati controllati. Punti di forza: la lunghezza dello studio, durato quasi due decenni, e la consistente raccolta di dati riguardanti la salute, la qualità dell'aria e diverse covariate. Punti di debolezza: la mancanza di una popolazione-controllo in cui non sia stata messa in atto alcuna politica di riduzione dell'inquinamento ambientale. Pur trattandosi di uno studio osservazionale però, le cinque comunità che componevano le tre coorti, che hanno avuto un differente miglioramento della qualità dell'aria, hanno fatto da "controllo interno", replicando per cinque volte l'esperimento.

Esiti: la relazione tra migliorata funzionalità polmonare e ridotti livelli di inquinanti appariva robusta, rimanendo significativa anche dopo essere stata aggiustata per esposizione al fumo passivo in utero, livello di istruzione dei genitori, asma ed esposizioni indoor.

Pediatri per Un Mondo Possibile

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)
mail: pump@acp.it

Quanto incide sulla salute e quanto costa l'esposizione agli interferenti endocrini nell'Unione Europea?

Laura Brusadin^{1,3}, Giacomo Toffol^{2,3}

1. Pediatra di famiglia, Pordenone

2. Pediatra di famiglia, Cornuda (TV)

3. Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

Abstract

Which are the costs and burden of diseases caused by exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union?

The European Union (EU) instructed a Steering Committee of scientists to assess, on the basis of current evidence, the economic, social and environmental implications of Endocrine-Disrupting Chemicals' (EDCs) regulation in Europe. The main findings of this work are summarized in the article. The group of experts reached a consensus regarding the causal link of EDG on the following conditions: IQ reduction and associated mental retardation, autism, attention deficit hyperactivity disorder, obesity, cryptorchidism, male infertility, and mortality associated with testosterone reduction. These diseases, which represent only those related to EDCs with the highest probability of causation, have a financial cost of €157 billion / year, equal to approximately 1.23% of the GDP of the whole EU.

Negli ultimi 20 anni si sono accumulate sempre più informazioni sugli interferenti endocrini (IE), su quali sono, sul loro meccanismo di azione, sulle possibili fonti di esposizione, sui loro effetti sulla salute ed ora anche sul loro costo. I rischi per la salute derivanti dall'esposizione agli IE sono stati ben elencati in un rapporto stilato nel 2013 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, e la cui sintesi, a cui rimandiamo per approfondimenti, è stata già curata dal gruppo dei pediatri per un mondo possibile della ACP¹⁻². Sono ben 800 le molecole conosciute o sospettate di agire come IE (pesticidi, ritardanti di fiamma, additivi plastici e cosmetici, numerosi composti prodotti involontariamente o come residui di scarto dei sistemi di lavorazione dei prodotti finali), ma solo una piccola parte di esse è stata sottoposta a test per valutarne i possibili effetti sugli organismi viventi. L'esposizione a tali sostanze è probabilmente responsabile di malattie e alterazioni funzionali il cui costo, nella Unione Europea, è dell'ordine annuo di centinaia di miliardi di euro, stima probabilmente in difetto in quanto tiene conto solo degli IE per i quali vi sono le evidenze più forti. Questi dati sono il risultato del lavoro di cinque gruppi di esperti a cui la Commissione Europea ha richiesto di produrre una valutazione d'impatto finalizzata a verificare le implicazioni economiche, sociali e ambientali di eventuali nuove iniziative riguardanti gli IE³. L'Unione Europea sta infatti lavorando alla regolamentazione degli IE attraverso una legislazione analoga a quella sui pesticidi del REACH (*Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*). Il risultato di tale policy sarà cruciale per il consumatore e la salute pubblica nella Unione Europea, e costituirà un precedente scientifico e di normativa anche per altre politiche nazionali e per il SAICM (*Strategic Approach to International Chemicals Management*)

che, nato e sviluppato nel 2006 a Dubai, mira ad assicurare una gestione internazionale delle sostanze chimiche al fine di far sì che, entro il 2020, le sostanze chimiche siano impiegate e prodotte con modalità atte a minimizzare gli effetti nocivi sulla salute umana e sull'ambiente. Nell'aprile del 2014 i cinque gruppi di esperti hanno partecipato ad un workshop di due giorni, concentrando il loro lavoro solo sulla popolazione europea e attenendosi alla definizione di IE adottata dalla Unione Europea ("sostanza o miscela di sostanze esogene capace di alterare le funzioni del sistema endocrino e quindi di causare effetti avversi sulla salute di un organismo, della sua progenie o di una popolazione"). In accordo con il Programma delle Nazioni Unite per l'ambiente, sono state prese in considerazione le tre aree per le quali vi sono attualmente le evidenze più forti per una correlazione con gli IE: obesità/diabete, salute riproduttiva maschile e disturbi del neuro sviluppo. Sono state inoltre aggiunte due ulteriori aree di interesse costituite dal tumore al seno e dalla salute riproduttiva femminile. Nel corso del workshop per ogni area di interesse:

1. sono stati individuati gli esiti per i quali vi sono le evidenze più forti per un nesso di causalità con un IE;
2. è stata indagata la natura del nesso causale,
3. sono stati stabiliti dei range di esposizione agli IE e, quando possibile, anche l'effetto soglia;
4. è stata stabilita la frazione di esito attribuibile agli IE. Sulla base degli studi epidemiologici e tossicologici pubblicati sono stati stimati, per ogni singola condizione indagata, la frazione attribuibile alla esposizione agli IE ed il relativo costo attribuibile.

(I metodi sono riportati nel **Box 1**)

Dal rapporto finale del gruppo di esperti si ricava che gli esiti in cui vi è un nesso causale con gli IE con una probabilità maggiore del 20%, sono rappresentati da perdita di QI e associata disabilità mentale, autismo, ADHD, obesità nel bambino, obesità e diabete nell'adulto, criptorchidismo, infertilità maschile e mortalità associata a riduzione del testosterone. Gli esiti più significativi in termini sia di peso di malattia che di costo economico sono rappresentati dalla perdita di QI, dalla infertilità maschile e dalla obesità.

1. È stata stimata una perdita annua di 13 milioni di punti di QI dovuta con forte probabilità (70-100%) alla esposizione prenatale ai pesticidi organo fosfati. In termini economici questo esito avrebbe il costo più alto per la popolazione europea, pari a 146 miliardi di euro.
2. L'esposizione agli ftalati (benzil e butilftalati) che risulta in causa nell'infertilità maschile sarebbe responsabile ogni

anno in Europa, con una probabilità del 40-69%, di 618.000 nuove fecondazioni assistite. Sempre nella popolazione maschile, nella fascia di età tra i 55 e 64 anni, l'esposizione agli ftalati sarebbe anche responsabile, con una probabilità del 40-69%, di una riduzione dei livelli ematici di testosterone, condizione che sarebbe legata a 24.800 decessi all'anno in Europa.

3. Con una probabilità del 40-69% l'esposizione agli ftalati causerebbe 53.900 casi di obesità nell'adulto e 20.500 nuovi casi all'anno di diabete nelle donne anziane. La frazione di obesità nell'adulto attribuibile agli IE rappresenterebbe il secondo costo più alto pari a 15.6 miliardi di euro. La esposizione prenatale al BPA avrebbe una probabilità del 20-69% di causare 42.400 nuovi casi di obesità infantile all'anno per un costo di 1.54 miliardi di euro.

Le conclusioni del lavoro di questi gruppi di esperti sono che nella Unione Europea con alta probabilità viene sostenuto un costo elevato per malattie associate alla esposizione agli IE. Il costo medio calcolato sarebbe di 157 miliardi di euro all'anno pari a circa 1/6 del costo totale dei disturbi mentali e pari all'1.23% del PIL. Gli autori concludono affermando che azioni che limitino la esposizione ai più diffusi e potenzialmente rischiosi IE avrebbero una ricaduta positiva in termini di beneficio economico. Questi benefici economici dovrebbero essere tenuti in considerazione nelle scelte decisionali riguardanti future misure a salvaguardia della salute pubblica. Va comunque sottolineato come il lavoro svolto da questi esperti dovrebbe essere affiancato a strategie che non si limitino a concentrare gli sforzi su una singola sostanza e una singola malattia alla volta, ma analizzino meglio le miscele di sostanze chimiche, soprattutto in considerazione dell'elevato numero di sostanze in commercio non ancora mai testate, oltre che delle nuove emissioni di sostanze. È fondamentale infatti riuscire a conoscere la natura di tutti gli IE a cui siamo esposti, e avere informazioni sulla loro concentrazione nel sangue, placenta, liquido amniotico e altri tessuti. È inoltre fondamentale che queste valutazioni siano fatte lungo tutta la vita, e particolarmente nelle età più critiche, come lo sviluppo fetale, la prima infanzia, l'età riproduttiva. Molte sostanze chimiche con caratteristiche di interferenti endocrini possono infatti essere presenti in materiali (imballaggi) beni (apparecchiature elettroniche, prodotti per la pulizia della casa) prodotti per la cura della persona (cosmetici, lozioni, saponi, shampoo) e farmaci. Ad oggi solo i principi attivi contenuti nei prodotti farmaceutici e nei pesticidi devono per legge essere documentati nel prodotto finale, mentre ciò non è ancora obbligatorio per le sostanze chimiche contenute in molti altri articoli, materiali e merci. Applicare anche a questi prodotti le normative vigenti per farmaci e pesticidi sarebbe un passo importante per tutelare la salute dei cittadini. Riportiamo di seguito in dettaglio i risultati dei gruppi di lavoro riguardanti le patologie del neurosviluppo e la salute riproduttiva maschile, rimandando ai box per gli approfondimenti metodologici degli studi descritti.

Esposizione agli interferenti endocrini e patologie del neuro sviluppo

Il sistema nervoso centrale (SNC) durante le prime fasi del suo sviluppo è estremamente sensibile agli effetti negativi di esposizioni a sostanze chimiche che possono agire come interferenti endocrini modulando l'azione degli ormoni tiroideo e degli

Box 1

Metodi

Nesso causale

Per stabilire la probabilità di un nesso di causalità tra specifico esito ed IE, è stato utilizzato il metodo adottato dall'Intergovernmental Panel on Climate Change che si basa sia sulle evidenze epidemiologiche che su quelle tossicologiche esistenti. Le evidenze epidemiologiche degli studi selezionati nel corso del workshop sono state valutate secondo il metodo GRADE, mentre quelle tossicologiche secondo quanto stabilito dalla Danish Environmental Protection Agency. I due tipi di evidenza sono stati quindi messi insieme e definiti cinque gruppi di probabilità di nesso causale: molto alta (90-100%), alta (70-89%), media (40-69%), bassa (20-39%) e molto bassa (0-19%). Sono state ritenute significative probabilità di nesso causale superiori al 20%.

Frazione attribuibile

Dagli studi epidemiologici, privilegiando quelli in cui viene individuata una relazione dose- risposta, e da sorveglianze di biomonitoraggio è stata ricavata la frequenza dell'esposizione agli IE e la frazione di patologia ad essi attribuibile (FA), in questo caso intesa come la percentuale di una determinata malattia che verrebbe eliminata se un determinato IE venisse ridotto alle concentrazioni più basse. Per i vari IE sono state considerate solo le esposizioni derivanti da attività umane escludendo eventuali fonti naturali, come ad esempio i fitoestrogeni presenti nel latte di soia.

Costo attribuibile

Per i vari esiti individuati è stato quindi definito il costo attribuibile, calcolato secondo l'approccio generale sviluppato negli Stati Uniti nel 1981 e rappresentato dalla formula:

Costo attribuibile = tasso della malattia x FA x numerosità della popolazione x costo unitario, dove il costo della malattia per il singolo individuo è stato stabilito utilizzando l'approccio attualmente più diffuso, cioè quello del capitale umano, che tiene conto del benessere personale, sociale ed economico della persona.

steroidi⁴. L'ormone tiroideo ha una particolare importanza per lo sviluppo del cervello e studi sia clinici che animali portano prove al possibile effetto dannoso sullo sviluppo cerebrale di una alterazione della funzione tiroidea. Gli esiti prevedibili di tale alterazione comprendono sia un deficit globale di QI sia i disordini dello spettro autistico (ASD), e l'ADHD. Le sostanze chimiche per le quali sono stati evidenziati degli effetti di interferenza con le funzioni tiroidee (sia da studi animali sia da studi clinici) sono i policlorinati bifenili (PCB) i polibrominati difenil eteri (PBDE) ed i pesticidi organo fosfati (OP)⁵. La popolazione umana è esposta ubiquitariamente a queste sostanze, e molti studi di buona qualità hanno documentato degli esiti avversi. Inoltre ASD e ADHD sono disturbi abbastanza comuni, con un tasso globale di prevalenza che è stato stimato (2010) pari a 6.2-7.6/1,000 e 6.1% rispettivamente⁶. Molte sostanze chimiche tra cui piombo, mercurio, arsenico, alcuni farmaci, fumo di tabacco e pesticidi sono state messe in correlazione con queste patologie. Tuttavia le sostanze neurotossiche possono anche alterare la funzione cerebrale mediante molte modalità sfumate ed insidiose, risultando in deficit cognitivi che possono colpire molti bambini senza una specifica diagnosi, spesso indicati complessivamente come "chemical brain drain". Le conseguenti disabilità del neuro sviluppo sono costose per gli individui affetti, le loro famiglie e la società. Studi precedenti a questo, che non avevano preso in considerazione la perdita di QI legata ad esposizione a PBDE ed OP, avevano stimato in circa 10 miliardi di euro la frazione di costo sociale

attribuibile all'esposizione ambientale dei disturbi dei bambini e degli adolescenti (ASD, ADHD e disturbi della condotta)⁷.

Questo studio si è prefisso di stimare il costo di quattro tipi di correlazioni, che presentano forti prove di causalità:

1. esposizione a PBDE e riduzione del QI e disabilità cognitiva;
2. esposizione a OP e riduzione del QI e disabilità cognitiva;
3. esposizione a IE e ASD;
4. esposizione ad IE e ADHD⁸.

(I metodi sono riportati nel **Box 2**)

Risultati principali

Riduzione del QI e disabilità intellettuale attribuibile ad esposizione a PBDE

Sono state individuate delle evidenze epidemiologiche da moderate a forti per questa correlazione. Sono stati identificati 4 studi longitudinali di coorte ben condotti, tre dei quali hanno dimostrato delle correlazioni consistenti, con una analisi attenta di potenziali fattori confondenti. Gli studi erano effettuati su popolazione statunitense, in cui i livelli di esposizione appaiono più alti rispetto a quelli dell' UE. Il gruppo di studio ha concluso che vi è una forte evidenza per un contributo alla riduzione del QI causato dall'esposizione a PBDE, dovuto alla sua azione di interferenza nei confronti degli ormoni tiroidei. Gli autori hanno stimato che una perdita di QI si possa verificare solo per la fascia di popolazione europea ricadente nel più elevato quartile di esposizione ai PBDE. In totale è stata stimata la perdita di 873 000 punti di QI ogni anno (analisi di sensibilità: 149 000-2,02 milioni), con una perdita di produttività associata di 8,40 miliardi di euro (analisi di sensibilità: 1.43 -19.4 miliardi di euro). A ciò va aggiunto un ulteriore numero stimato pari a 3290 (analisi di sensibilità: 544-8080) casi di disabilità intellettuale totale con 1.19 miliardi di euro (analisi di sensibilità tra 148 milioni e 2.93 miliardi di euro) di costi sociali associati. Complessivamente la valutazione delle evidenze epidemiologiche e tossicologiche porta a stimare che, con una probabilità compresa tra il 70 ed il 100%, la neurotossicità del PBDE comporti in EU dei costi annuali pari a 9.59 miliardi di euro (analisi di sensibilità tra: 1.58 e 22.4 miliardi di euro).

Riduzione del QI e di produttività economica e disabilità intellettuale attribuibile ad esposizione a pesticidi organo fosforici (OP)

Il gruppo di esperti ha individuato delle evidenze epidemiologiche da moderate a forti per questa correlazione. Sono stati identificati 3 studi longitudinali di coorte ben condotti, che hanno dimostrato delle correlazioni consistenti, con una analisi attenta dei potenziali fattori confondenti. Gli studi riguardavano popolazioni con livelli di esposizione più bassi di quelli presenti nell'UE. Sono state inoltre identificate delle forti evidenze di una azione di questi pesticidi con meccanismi di interferenza endocrina. Lo scenario su cui è stata costruita la stima dei costi si è basato su un livello di riferimento urinario di dialchilfosfato (un indicatore di esposizione recente a insetticidi organo fosforici) pari a 65 mmol/L. In base alle stime disponibili, è stata stimata una perdita attesa di 4.25 punti di QI per ogni incremento di 10 volte di questo parametro. I livelli di esposizione della popolazione dell'UE variano tra 79.9 - 1160.8 nmol/L nelle analisi di base e tra 34.2 e 444.8 nmol/L nell' analisi di sensibilità. Ogni anno vengono persi 13.0 milioni di punti di QI (analisi di sensibilità 4.24-17.1 milioni), con una perdita associata di produttività di 124 miliardi di euro (analisi di sensibilità: 40.8 - 164

Box 2

Metodi

Riduzione del QI e disabilità cognitiva

Il numero di nati nell' UE è stato distribuito nelle seguenti fasce di centili (0-9; 9-24; 25-49; 50-74; 75-89 e 90-99) in modo da consentire delle stime di esposizione in ogni gruppo di nati, considerando la fascia più bassa come non esposta, e le altre fasce in base alla esposizione più bassa all'interno di esse. Il rapporto Esposizione-Risposta (ERR) è stato selezionato da uno studio longitudinale di coorte in cui il livello di esposizione prenatale a PBDE era vicino ai livelli evidenziati all' interno dell' UE, ed è stato applicato un livello di riferimento corrispondente al 10° centile di questo studio per valutare la perdita di QI nei gruppi con esposizione più elevata. La perdita di QI associata all' esposizione individuale è stata poi moltiplicata per il numero di nati dell' UE appartenenti ad ogni fascia selezionata, ed il totale è stato stimato come quantità di QI perso per l'esposizione al PBDE. (il gruppo di esperti ha anche applicato delle ERR più elevate derivate da altri due studi di coorte come base di una analisi di sensibilità, riconoscendo l'incertezza persistente nelle stime degli ERR). La presenza di disabilità intellettiva all' interno di ogni fascia di esposizione è poi stata calcolata identificando come cut-off la soglia di QI di 70. Un identico approccio è stato poi seguito per stimare gli effetti dell' esposizione a OP, utilizzando i valori di esposizione stimati da due studi di coorte.

Autismo

Gli esperti hanno identificato uno studio longitudinale sull' esposizione prenatale agli ftalati dal quale estrapolare il peso potenziale della porzione di autismo attribuibile all'esposizione a IE. Si trattava dell' unico studio sull'autismo che avesse valutato con un disegno longitudinale i fattori confondenti ed i biomarcatori di esposizione ad un IE. E' stata effettuata una suddivisione dei centili di esposizione con gli stessi parametri usati in precedenza. Le alterazioni di una scala quantitativa per misurare la gravità della compromissione sociale correlata all' autismo nella popolazione generale (social responsiveness score SRR) sono state valutate partendo dall' ERR stimato da questo studio e confrontandolo con i livelli di esposizione stimati per le singole fasce selezionate.

ADHD

Per effettuare questa stima sono stati utilizzati degli studi longitudinali sull' esposizione a PBDE e OP in gravidanza. Per evitare una sovrastima il gruppo di esperti ha scelto di utilizzare un livello di attribuzione medio utilizzando gli studi delle due esposizioni, senza considerare un loro possibile effetto additivo. E' stato scelto di utilizzare uno studio sull'esposizione agli OP, che presentava un ERR più basso rispetto ad altri studi longitudinali.

miliardi di euro). A ciò vanno aggiunti 59.300 casi aggiuntivi di disabilità intellettuale attribuiti all' esposizione prenatale agli OP (sensitivity analysis: 16.500 - 84.400) con un costo addizionale di 21.4 miliardi di euro per costi sociali (sensitivity analysis: 5.96 - 30.5 bilioni di euro). La valutazione delle evidenze epidemiologiche e tossicologiche porta, con una probabilità stimata compresa tra 70 e 100% ad un costo legato alla neurotossicità da OP compreso annualmente tra 46.8 e 195 miliardi di euro.

Autismo attribuibile alla esposizione agli EDC

Essendoci pochi studi epidemiologici disponibili gli esperti hanno identificato poche prove sulla incidenza dei disturbi dello spettro autistico attribuibili all' esposizione agli EDC. Sono stati identificati solo due studi osservazionali longitudinali che sebbene ben controllati per i possibili fattori confondenti,

hanno analizzato la esposizione a differenti EDC, con misurazioni diverse, e senza seguire i bambini dopo i dieci anni di età. Come base per la loro stima gli autori hanno utilizzato i dati di uno studio longitudinale di coorte che ha correlato l' aumento della esposizione prenatale agli ftalati con l' incremento del SRS, una scala quantitativa usata per misurare la gravità della compromissione sociale correlata all' autismo nella popolazione generale (social responsiveness score SRR). Gli autori tuttavia segnalano come l' SRS possa essere considerato solo come un indice intermedio delle caratteristiche dello spettro autistico, e come esso non sia specifico solo per queste sindromi, e quindi come si sia deciso di utilizzare i valori estrapolati da questo studio solo come un valore guida. Applicando una prevalenza di autismo dello 0.62%, le stime degli autori suggeriscono (però solo con un 20% -39% di probabilità) che i costi legati alla correlazione tra esposizione agli EDC ed autismo varino annualmente tra 79.8-399 milioni di euro.

ADHD attribuibile alla esposizione agli EDC

Il gruppo di esperti ha identificato tre studi longitudinali ed uno studio cross sectional, attribuendo a queste evidenze un valore tra basso e moderato. Lo studio cross sectional ha evidenziato una forte correlazione tra esposizione a dialchilfosfati e diagnosi di ADHD, basata però su indagine questionaria ai genitori dei bambini affetti. Gli studi longitudinali hanno evidenziato delle correlazioni tra i livelli di un tipo di PBDE rispettivamente nel sangue dei bambini a 4 anni e nel sangue materno, e tra i livelli di dialchilfosfati materni e sintomi di ADHD o punteggi di iperattività. Lo studio ha concluso che ci sono forti evidenze sulla capacità degli IE di contribuire all' incidenza di ADHD nell' uomo. Come base per estrapolare la frequenza di patologia attribuibile a queste esposizioni sono stati utilizzati due indici. I costi sono stati quindi stimati rispettivamente in 2.40 miliardi di euro annui (sensitivity analyses: 1.21 - 2.86 miliardi di euro) ed in 1.74 miliardi di euro (sensitivity analyses: 1.41 - 2.07). Complessivamente queste analisi suggeriscono, con una probabilità compresa tra il 20% - 69%, che i costi per l' ADHD associato ad esposizione a EDC in Europa siano compresi annualmente tra 1.21 e 2.86 miliardi di euro.

Conclusioni

Gli autori di questo studio concludono affermando che i deficit cognitivi legati alle poche sostanze chimiche di cui sono disponibili degli studi epidemiologici hanno un costo annuo per l' intero territorio europeo superiore a 150 miliardi di euro. La maggior parte di questo costo è dovuto alla diffusa presenza di deficit cognitivi, espressi in termini di punti di QI persi, mentre una più piccola anche se sempre consistente quota è dovuta al trattamento ed ai costi sociali delle diagnosi specifiche di ASD e ADHD. Questi risultati sono in accordo con quelli ottenuti ad esempio per il mercurio, in cui i costi associati al deficit cognitivo sono molto maggiori di quelli associati ad una diagnosi specifica. Viene inoltre segnalato come questi valori possano comunque essere sottostimati data la mancata analisi dei possibili effetti sinergici delle sostanze studiate.

Esposizione agli interferenti endocrini e salute riproduttiva maschile

Sempre maggiori sono le evidenze sul ruolo degli IE nelle altera-

zioni della salute riproduttiva maschile, il cui aumento registrato negli ultimi decenni è solo parzialmente ascrivibile a fattori genetici⁹⁻¹⁰. Lo stile di vita sembra infatti avere un ruolo importante. Le maggiori evidenze per tale area si hanno attualmente per quattro associazioni:

1. ftalati ed infertilità;
2. PBDE e criptorchidismo;
3. PBDE e cancro del testicolo;
4. ftalati e riduzione dei livelli ematici del testosterone¹¹.

(I metodi sono riportati nel **Box 3**)

Risultati principali

Infertilità maschile

Sono stati identificati numerosi studi epidemiologici che si occupano di infertilità maschile e che indagano la correlazione tra esposizione agli ftalati e qualità del liquido seminale. La probabilità di un nesso causale tra esposizione agli ftalati ed infertilità risulta elevata, tra il 40% ed il 69%. Da studi di laboratorio risulta che il periodo fetale sarebbe quello più suscettibile a sostanze antiandrogene, mentre il sistema riproduttivo nell'adulto sarebbe meno sensibile e sarebbero richieste alte esposizioni per causare l'infertilità. Nell'intera popolazione l'incremento d'infertilità attribuibile a MBP e MBzP sarebbe del 9.38%. Mettendo insieme le varie stime ottenute e considerando la fecondazione assistita come esito dell'infertilità dovuta ad IE, risulta che l' esposizione agli ftalati ha una probabilità significativa del 40-69% di causare 618.000 fecondazioni assistite pari ad un costo annuo di 4.71 miliardi di euro.

Criptorchidismo

Da uno studio caso controllo di alta qualità riguardante delle coppie madre-bambino danesi e finlandesi si ricava che la esposizione ai polibrominati difenil eteri (PBDE) ha un OR globale pari a 5.6 (95% IC, 1.7 - 18.6) per il criptorchidismo. Applicando i risultati di questo studio ai dati di una revisione sistematica riguardante l'esposizione al PBDE nella popolazione europea risulta che l'OR stimato nei due gruppi a più alta esposizione è rispettivamente di 1.53 e 1.93. Lo studio caso controllo è però di piccole dimensioni e gli esperti ritengono l' evidenza epidemiologica bassa, mentre l'evidenza tossicologica da studi in vitro e su animali risulta elevata. Mettendo insieme i due tipi di evidenza risulta che l'esposizione fetale al PBDE è correlata al criptorchidismo con una probabilità di 40-60% e pertanto significativa. Dal valore di incidenza attribuibile applicato al numero di nati per nazione nel 2010 secondo Eurostat, risulterebbe che 4615 casi di criptorchidismo possono essere attribuiti alla esposizione al PBDE con una probabilità del 40-60% e con un costo corrispondente di 130 milioni di euro (sensitivity analysis, 117 - 130 milioni di euro).

Cancro del testicolo

E' stato identificato ed analizzato un solo studio caso-controllo in cui viene correlata l' esposizione ai PBDE e cancro del testicolo. Si tratta di uno studio piccolo (44 casi e 45 controlli) ed in cui l'esposizione in epoca fetale al PBED viene estrapolata a posteriori, dalla concentrazione materna di PBED al momento dello studio. L' evidenza scientifica è pertanto molto debole e così pure quella tossicologica, la probabilità di un nesso causale è molto bassa (0-19%). Tenendo conto di questi limiti, potenzialmente

Box 3

Metodi

Infertilità maschile

Dallo studio longitudinale europeo (LIFE study) riguardante 501 coppie e che indaga il rapporto tra fertilità ed esposizione a sostanze chimiche, vengono ricavate più informazioni. Lo studio misura infatti la concentrazione urinaria dei metaboliti degli ftalati (monobutil-I MBP e monobenzil-MBzP ftalati) fornendo sia informazioni sull'esposizione a queste sostanze sia informazioni sul rapporto tra concentrazione urinaria e tempo del concepimento. Offre inoltre informazioni sui casi di infertilità intesa come assenza di concepimento dopo 12/24 mesi di rapporti mirati non protetti. Uno studio tedesco su 346 coppie che hanno programmato di avere un figlio, viene utilizzato per verificare qual è in genere il tempo del concepimento dopo un periodo di rapporti mirati e non protetti nelle coppie fertili. I concepimenti nelle coppie fertili avvengono entro i 12 mesi nel 92% dei casi. Altri dati sull'esposizione vengono forniti dalla sorveglianza DEMOCOPHES, biomonitoraggio condotto in 17 paesi europei riguardante 3688 coppie di mamma (sotto i 45 anni) e bambino (6-11 anni). Con i dati a disposizione vengono definiti i percentili di esposizione agli ftalati e per ogni gruppo di livello di esposizione l'OR per la fecondità. Dai dati forniti dal Dipartimento degli affari economici e sociali di 25 paesi europei si ricava quante sono le coppie europee con uomini in età fertile (20-44 anni) alle quali vengono sottratte le coppie fertili che ricorrono alla contraccezione. Come indicatore dell'esito vengono utilizzate le fecondazioni assistite dovute a infertilità maschile, tenendo conto che, secondo i dati a disposizione, il 56% delle coppie non fertili ricorre a tale procedura.

Criptorchidismo

La correlazione tra criptorchidismo e l'esposizione fetale al PBDE viene estrapolata dalla concentrazione di questa sostanza nel latte materno (62 casi e 60 controlli) e nella placenta (92 casi e 185 controlli). L'esposizione nella popolazione europea generale ai i polibrominati difenil eteri (PBDE) viene estrapolata da una revisione sistematica in cui vengono riportati i dati delle concentrazioni nel sangue e nel latte materno della sostanza, tali concentrazioni vengono suddivise quindi in percentili e per ogni range di livello di esposizione calcolato l'OR facendo riferimento ai risultati dello studio caso controllo. Dai valori degli OR calcolati e considerando l'incidenza del criptorchidismo in Europa pari all'1% è stata ricavata l'incidenza attribuibile dei casi di criptorchidismo all'esposizione al PBE.

Cancro del testicolo

Per definire quanto della riduzione dei livelli di testosterone (T) sia dovuto alla esposizione a IE si è fatto riferimento ad uno studio trasversale americano in cui viene identificata una relazione dose - risposta tra concentrazione urinaria di DEHP e MBP e riduzione dei livelli ematici di T in un campione rappresentativo di uomini di età 40-60 anni. I risultati di questo studio vengono quindi applicati ai range di esposizione nella popolazione europea ricavati dallo studio DEMOCOPHES. Una metanalisi di 11 studi longitudinali riguardante una popolazione maschile europea, di età media di 61 anni, seguita mediamente per 10 anni, identifica un aumento della mortalità per tutte le cause correlata ai livelli più bassi di testosterone con un RR di 1.35 (IC 95% 1.13-1.62). Tale RR viene quindi applicato ai vari range di livelli ematici di testosterone nella popolazione generale ricavati da uno studio osservazionale europeo che coinvolge 3174 maschi. Da tutti questi dati si riesce quindi a calcolare un RR di mortalità legata ad una riduzione dei livelli di testosterone dovuta a sua volta alla esposizione a IE.

ogni anno 6830 nuovi casi di cancro al testicolo potrebbero essere imputabili alla esposizione al PBED per un costo annuo pari a 848 milioni di euro.

Mortalità per livelli bassi di testosterone

Secondo studi tossicologici si ricava che DEHP e DBP agiscono inibendo la sintesi di testosterone (T) e tale evidenza è forte. È noto che l'esposizione a questi IE è ubiquitaria. Associando le evidenze epidemiologiche e tossicologiche si evidenzia con una probabilità del 40-69% che nei maschi di età 55-64 anni i livelli più bassi di T sono dovuti alla esposizione agli ftalati con conseguenti 24.800 morti all'anno con una perdita economica di produttività pari a 7.96 miliardi di euro.

Conclusioni

L'esposizione agli IE contribuirebbe ad alterare la salute riproduttiva maschile e il costo annuale per le alterazioni funzionali e le patologie associate sarebbe di circa 15 miliardi di euro, stima che tiene conto solo delle situazioni per le quali vi sono sufficienti studi epidemiologici e le più alte probabilità di nesso causale. Vi è infatti una documentata diffusa esposizione a molti altri IE quali BPA, parabeni, composti perfluorurati e i più recenti ritardanti di fiamma ed inoltre vi è sicuramente un effetto cumulativo dei vari IE che non viene considerato nello studio. Un altro limite riguardante l'esposizione agli IE è rappresentato dal fatto che non vi sono a disposizione dati sui biomarcatori per tutti i paesi europei ed è possibile solo una estrapolazione riguardante la Unione Europea nella sua globalità, senza tener conto di eventuali differenze.

1. Bergman, Åke, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012: an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization. World Health Organization, 2013.
2. Toffol G. Gli interferenti endocrini: un aggiornamento sulle conoscenze pubblicato dal Programma Ambientale delle Nazioni Unite e dall'OMS.
3. Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., et al. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100.4: 1245-1255.
4. Grandjean P, Landrigan, P.J. Neurobehavioural impact of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014;13:330-338.
5. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2012;355:240-248.
6. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2012;9:490-499.
7. Bartlett ES, Trasande L. Economic impacts of environmentally attributable childhood health outcomes in the European Union. *European journal of public health*. 2014;24:21-26.
8. Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., et al. Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100.4: 1256-1266.
9. Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, et al. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet*. 2009;41:811-815.
10. Juul A, Almstrup K, Andersson AM, et al. Possible fetal determinants of male infertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:553-562.
11. Hauser, R., Skakkebaek, N. E., Hass, U. et al. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100.4: 1267-1277.

Vaccinazioni in età pediatrica: formazione, informazione e convinzione

Rubrica *L'articolodelmese*
a cura di *Costantino Panza*

Henrikson NB, Opel DJ, Grothaus L, Nelson J, Scrol A, Dunn J, Faubion T, Roberts M, Marcuse EK, Grossman DC.

Physician Communication Training and Parental Vaccine Hesitancy: A Randomized Trial

Pediatrics. 2015 Jun 1. pii: peds.2014-3199. [Epub ahead of print]

Background Sempre più genitori in tutti i paesi occidentali rifiutano di partecipare ai programmi vaccinali per i loro figli. I medici delle cure primarie possono influire sulle convinzioni e gli atteggiamenti dei genitori su molti ambiti della prevenzione pediatrica anche se spesso si possono sentire impreparati ad affrontare un confronto in caso di difficoltà o rifiuto alla pratica vaccinale.

Scopi Intervento progettato per ridurre l'indecisione delle mamme alla vaccinazione pediatrica in occasione di colloqui con medici con formazione specifica sulla capacità a comunicare in modo efficace sui vaccini.

Metodi Trial randomizzato a due bracci. Il primo braccio, gruppo di intervento, era costituito da 145 medici appartenenti a 25 Clinics e 173 madri, mentre il secondo braccio da 118 medici (22 Clinics) e 174 madri. I medici del gruppo di intervento hanno ricevuto una formazione specifica consistente in 45 minuti di training su una strategia di comunicazione definita: "Ask, Acknowledge, Advice (chiedere, conoscenza, consiglio)"; inoltre era consegnato materiale cartaceo sull'argomento e veniva spedita al medico una newsletter tramite email ogni mese per sei mesi. Nelle cliniche utilizzate come controllo i medici proponevano gli interventi usuali. Le rilevazioni sono state effettuate al tempo zero (per le mamme a 4-6 settimane dal parto, per i medici del gruppo di intervento prima del training) e al follow-up, dopo sei mesi.

Risultati Al tempo 0, la popolazione tra i due gruppi era sovrapponibile ad esclusione dell'appartenenza etnica. La titubanza a partecipare al programma vaccinale per il proprio figlio nel gruppo di intervento è passata dal 9.8% (tempo 0) al 7.5% al follow-up, mentre nel gruppo di controllo dal 12.6% al 8.0%. L'intervento non ha avuto un effetto statisticamente significativo sull'indecisione materna (OR corretta 1.22, IC95% 0.47-2.68). Al follow-up, l'autoefficacia del medico nella comunicazione con i genitori non era differente tra gruppo di intervento e gruppo di controllo.

Conclusione Questo intervento di comunicazione centrato sul medico delle cure primarie non ha ridotto l'indecisione del genitore riguardo le vaccinazioni pediatriche e non ha migliorato l'auto-efficacia del professionista. Sono necessarie ricerche per individuare le strategie di comunicazioni più efficaci.

Carrel M, Bitterman P.

Personal Belief Exemptions to Vaccination in California: A Spatial Analysis

Pediatrics. 2015 Jun 1. pii: peds.2015-0831. [Epub ahead of print]

Background I tassi di vaccinazione nei primi anni di vita nei paesi occidentali stanno calando e sempre più genitori scelgono di rimandare la vaccinazione o non vaccinare i propri figli. Ogni anno aumenta il numero di bambini non vaccinati che frequentano le comunità educative (asili, scuole d'infanzia, scuole dell'obbligo) riducendo l'immunità di gregge e mettendo in pericolo non solo loro stessi ma anche i bambini che non possono essere vaccinati per motivazioni mediche o i *non responder* al vaccino. Questa situazione favorisce lo svilupparsi di piccole epidemie di morbillo.

Scopi Analizzare i tassi del rifiuto vaccinale non legato a motivi medici in California dal 2001 al 2015 dal punto di vista geografico, valutare le correlazioni con le comunità frequentate dai bambini e il riconoscimento delle comunità con elevato tasso di bambini non vaccinati per rifiuto dei genitori e per motivi di salute.

Metodi Utilizzo del registro elettronico del *California Department of Public Health (CDPH)* per la rilevazione dei bambini non vaccinati per motivi filosofici o religiosi dei genitori e per motivi di salute negli anni scolastici dal 2001-02 al 2014-15; confronto dei risultati con i dati del distretto scolastico frequentato dai bambini e le caratteristiche socio-demografiche raccolte tramite la banca dati del *California Department of Education*.

Risultati L'esenzione alla pratica vaccinale è più alta nelle zone periferiche delle città; alcune specifiche popolazioni di bambini sono associate con alti tassi di esenzione. Inoltre, vi è sovrapposizione spaziale tra gruppi di alta esenzione alle vaccinazioni per scelta familiare e bambini non vaccinati per motivi di salute. In particolare, quando le certificazioni di esenzione alla vaccinazione sono inserite all'interno dei distretti/complessi scolastici, si osserva che i distretti con elevata prevalenza di esenzione alla vaccinazione sono ben distanziati da quelli con scarso rifiuto. Inoltre il tasso di rifiuto familiare alla vaccinazione è associato a studenti bianchi americani, scuole private o parificate.

Conclusione Complessi scolastici con un elevata percentuale di bambini non vaccinati per rifiuto dei genitori sono frequentati in alcuni casi anche da un elevato numero di bambini non vaccinati per motivi di salute; questa situazione favorisce una ridotta immunità di gregge in una comunità dove alcuni studenti non possono avere altra scelta che rimanere non vaccinati.

Commento Due recenti studi in corso di pubblicazione su *Pediatrics* riguardo a un tema, la vaccinazione infantile, ritenuto da molti di noi un sapere e un fare consolidato, mentre ora compaiono nuove problematiche che richiedono nuove attenzioni. Il problema del rifiuto alla vaccinazione per il proprio figlio non è un dilemma solo californiano, anche se una delle ultime e più importanti epidemie di morbillo è comparsa nei parco di divertimento Disney di Orange County in California durante le festività natalizie del 2014. Dei 159 ammalati, il 40% non era stato vaccinato o per l'età (il 96% dei contagiati presentava una età inferiore ai 12 mesi) o per controindicazioni mediche, mentre il 18% degli ammalati aveva ricevuto il vaccino. Il 14% ha necessitato di un ricovero ospedaliero¹. Nelle epidemie americane intercorse tra il 2001 al 2011 il ricovero si è reso necessario nel 25% dei casi. In Italia in un periodo di 15 mesi (ottobre 2010-dicembre 2011) su 5568 casi di morbillo, il 90.3% non era vaccinato, il 5.5% aveva ricevuto solo una dose di vaccino e il 23.3% era stato ricoverato per complicazioni².

Una epidemia di morbillo non solo rende probabile il ricovero ospedaliero, ma può colpire, quindi, anche chi è vaccinato: infatti 1 dose di vaccino MPR se somministrato in età ≥ 12 mesi presenta un'efficacia del 93% e 2 dosi circa il 97% nel prevenire il morbillo³. Perciò, una piccola parte dei vaccinati possono ammalarsi, anche se non sappiamo chi, in quanto fino ad oggi abbiamo confidato nell'immunità di gregge per ridurre di fatto la trasmissione a tutta la popolazione di questo virus altamente contagioso. Le analisi di efficacia dell'immunità di gregge presentano differenze a secondo del tipo di popolazione valutata, anche se si ritiene che a causa della alta infettività sia necessaria una copertura vaccinale di oltre il 95% della popolazione⁴, anche se per popolazioni adulte potrebbero essere sufficienti coperture più basse⁵. Tuttavia, dallo studio californiano e da recenti epidemie comparse in Europa, conosciamo che la popolazione suscettibile non è distribuita in modo omogeneo come età e stato socioeconomico; inoltre sono presenti comunità in cui, per convinzioni religiose, filosofiche o ideologiche, la copertura vaccinale è scarsissima e il decorso epidemico è rapidissimo⁶⁻⁷⁻⁸. Lo studio californiano descrive una realtà dove le aree a bassa copertura vaccinale sono molto diffuse e variamente distribuite geograficamente seguendo un percorso legato a una maggiore istruzione e benessere economico dei genitori. In un scenario così sorprendentemente mutato rispetto a pochi anni fa, nuove questioni devono essere affrontate e risolte: si deve proporre un nuovo calendario vaccinale offrendo l'immunizzazione ben prima del 15° mese? Gli uffici scolastici devono far conoscere ai genitori le coperture vaccinali presenti nel plesso scolastico frequentato dal loro figlio? Come la comunità può proteggere i bambini non responder e quelli che non possono essere vaccinati, per età o salute, se non è più presente l'immunità di gregge? Proporre l'obbligo vaccinale per chi frequenta le comunità educative? Controllare lo stato immunitario dei vaccinati?

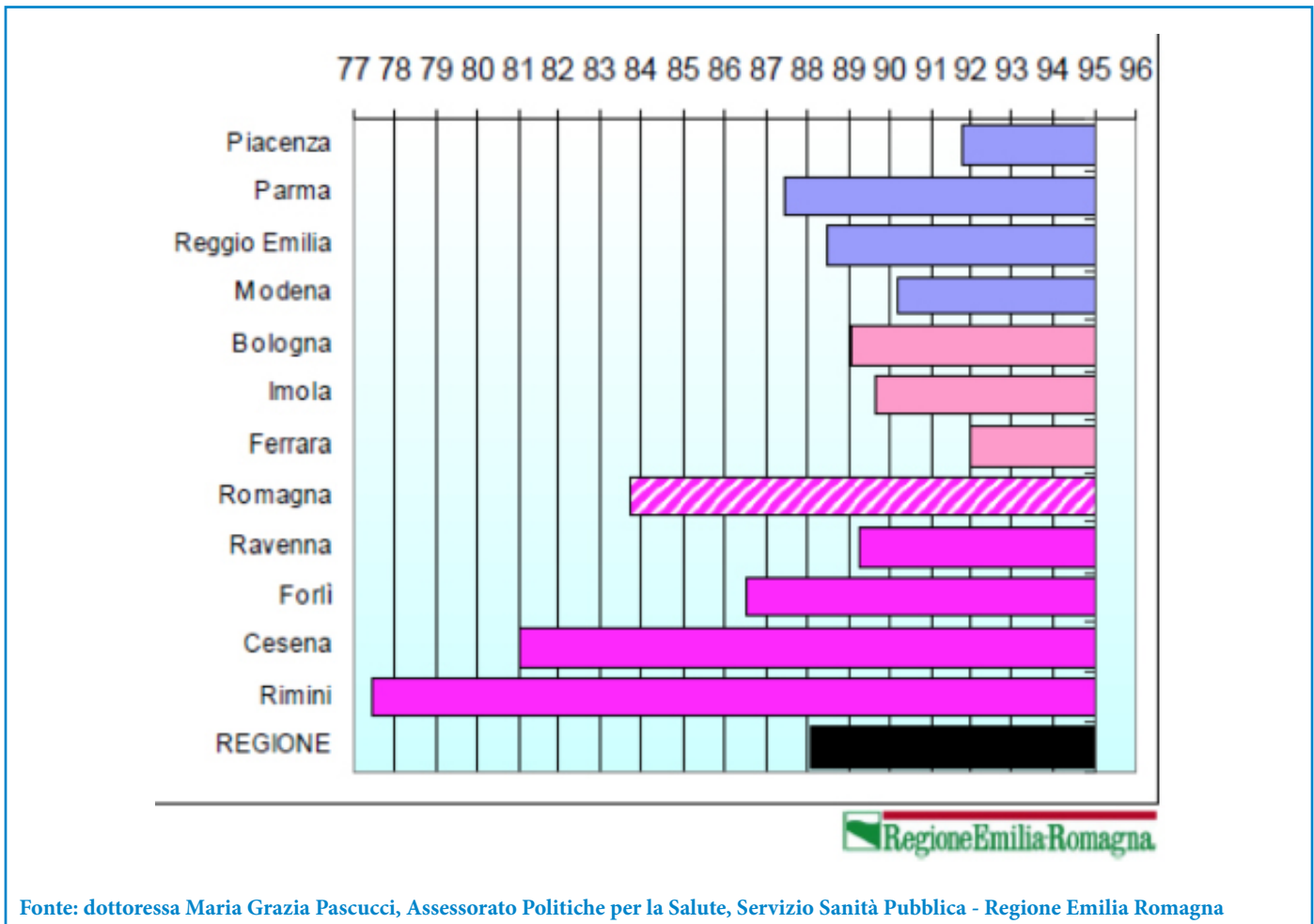
In Italia Le esenzioni volontarie da vaccinazioni variano non solo per le singole credenze antroposofiche dei genitori, ma anche secondo dei percorsi geografici. In Italia ci sono movimenti di pensiero che hanno portato, anche nelle regioni più virtuose dal punto di vista della copertura vaccinale come l'Emilia Romagna, a una riduzione sensibile della vaccinazione antimorbillo, con differenze rilevanti tra le diverse province (figura).

Recentemente Stefania Salmaso in un editoriale su *Medico e Bambino* ha formulato diverse motivazioni riguardo l'allontanamento dalla pratica vaccinale: a) dall'obbligatorietà senza discussioni siamo giunti alla scelta consapevole da parte della famiglia con una difficoltà da parte dell'operatore sanitario a proporre informazioni valide e a confrontarsi in modo corretto; b) l'opinione degli operatori sanitari contraria, o perlomeno, dubitativa sull'efficacia o sicurezza della vaccinazione, c) la percezione da parte della famiglia della rarità dell'evento malattia rispetto alla probabilità di un effetto collaterale o avverso della vaccinazione, d) sfiducia o diffidenza rispetto alla gestione del bene pubblico soprattutto in ambito sanitario. Una ricerca compiuta in Veneto e pubblicata su *Quaderni acp* (2014; 21: 229-236) conferma queste riflessioni, sottolineando la scolarità elevata e, sorprendentemente, la esigenza di un confronto dialettico con il personale sanitario da parte dei genitori che esitano a vaccinare il proprio figlio con il personale sanitario. La quota degli indecisi, ossia chi è disposto a cambiare idea tra chi non ha ancora vaccinato, è del 63% nello studio Veneto: una importante fetta di popolazione alla quale ci si deve rivolgere con uno stile comunicativo convinto, positivo, non giudicante e motivato all'interesse del bambino e alla conoscenza dei desideri dei genitori, senza tralasciare l'offerta di informazioni corrette e attuali⁹.

Formare per informare Informare la famiglia e formare l'operatore sanitario, è il tema affrontato dal trial che vi abbiamo presentato oggi. Nell'intenzione dei ricercatori, una specifica formazione dei pediatri avrebbe dovuto dare dei risultati misurabili, ma ciò non è avvenuto. Come mai? Analizzando il trial, osserviamo che l'intervento formativo è stato effettuato nell'arco di una sola ora accademica; non sappiamo se l'evento formativo è stato frontale o a piccoli gruppi e quale livello di interazione è stato richiesto al discente. Inoltre non è stata misurata l'efficacia dell'intervento formativo se non con un questionario di gradimento a fine lezione, insufficiente per valutare il cambiamento nel fare e nel sapere. Anche il previsto sostegno nel tempo attraverso delle mail informative non ha influenzato l'efficacia dell'opera del pediatra. L'educazione sulle competenze comunicative nella professione sanitaria ha un elevato costo in termini di denaro speso (più corretto dire: *denaro investito*) e come tempo da dedicare alla formazione, una risorsa che in sanità è molto più preziosa del denaro, e sulla motivazione al cambiamento. Da segnalare anche l'estrema dispersione dei professionisti durante l'esecuzione del trial: nel gruppo di intervento, dai 265 invitati a completare il primo questionario si è arrivati a 171 pediatri al follow-up (64%) e solo 121 che hanno completato l'intero trial (45%); una dispersione molto elevata motivata dal disinteresse, dal superlavoro o dalla mancanza di incentivi?

Convinzione Cosa possiamo fare, infine? Interventi attraverso i tanti tipi di multimedia oggi disponibili? Colloqui faccia a faccia? Di più, quale metodologia di formazione per il professionista, e su quali contenuti? Attualmente le revisioni sistematiche sull'argomento dicono che siamo ancora agli inizi, ci sono poche prove di efficacia di interventi di questo tipo¹⁰⁻¹¹. Senz'altro è utile raggiungere la popolazione attraverso i social network e sfruttare la diffusione delle informazioni attraverso il web 2.0 e i social media, ma molto si deve fare ancora per far acquisire competenze di counseling al personale sanitario nell'approccio faccia a faccia

Figura . Copertura vaccinale per MPR per Aziende USL al 31.12.2014



con il genitore. È quindi auspicabile che vengano proposti trial randomizzati come quello di Nora Henrikson, per sperimentare nuovi interventi al fine di sostenere la scelta vaccinale; per far questo, tuttavia, è impensabile credere che sia sufficiente una formazione di 45 minuti, come è avvenuto nel trial americano. La formazione, come già detto, richiede un grosso investimento in impegno umano, di tempo e di finanziamenti. Per un cambiamento nel comportamento del professionista e nel proprio atteggiamento comunicativo la formazione dovrebbe assorbire molto tempo ed essere eseguita con diverse metodologie, dallo studio di colloqui audioregistrati, ad esempio, a esercizi di role playing. Si dovrebbero anche indagare le convinzioni e le credenze del pediatra o dell'operatore sanitario sulle vaccinazioni, la disponibilità a discutere la propria motivazione professionale in questo ambito della prevenzione e a cambiare lo stile di approccio in ambito clinico. Una possibilità da non trascurare assolutamente è il rifiuto al cambiamento dell'operatore sanitario o la propria convinzione sulla vaccinazione come atto sanitario non corretto. Anche lo Stato può fare qualcosa attraverso il Servizio Sanitario Nazionale? Concludiamo con questa domanda ricordando, con amarezza, l'arcobaleno di proposte che caratterizza il nostro calendario vaccinale, dalla Val d' Aosta alla Sicilia. Una situazione che, per un genitore desideroso di informazioni ragionate, sicure e attendibili, contribuisce invece ad alimentare un clima di confusione, sfiducia e poca credibilità nella politica della salute verso i bambini¹²⁻¹³.

- <http://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html>
- Filia A, Bella A, Rota M, et al. Analysis of national measles surveillance data in Italy from October 2010 to December 2011 and priorities for reaching the 2015 measles elimination goal. *Euro Surveill.* 2013 May 16;18(20)
- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(No. RR-4):1-34
- van Boven M, Kretzschmar M, Wallinga J, et al. Estimation of measles vaccine efficacy and critical vaccination coverage in a highly vaccinated population. *J R Soc Interface.* 2010;7:1537-44
- Liu F, Enanoria WT, Zipprich J, et al. The role of vaccination coverage, individual behaviors, and the public health response in the control of measles epidemics: an agent-based simulation for California. *BMC Public Health.* 2015;15:447
- Schmid D, Holzmann H, Schwarz K, et al. Measles outbreak linked to a minority group in Austria, 2008. *Epidemiol Infect.* 2010;138(3):415-25
- Wadl M, Siedler A, Krämer W, et al. Measles transmission from an anthroposophic community to the general population, Germany 2008. *BMC Public Health.* 2011;11:474
- ECDC. Outbreak of measles in Haut-Rhin, Alsace, France, April 2015, European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 7 May 2015 <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles-rapid-risk-assessment-France-may-2015.pdf>
- Fefferman NH, Naumova EN. Dangers of vaccine refusal near the herd immunity threshold: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015 May

14. pii: S1473-3099(15)00053-5. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00053-5.
[Epub ahead of print]

10. Saeterdal I, Lewin S, Austvoll-Dahlgren A, et al. Interventions aimed at communities to inform and/or educate about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 19;11:CD010232

11. Sadaf A, Richards JL, Glanz J, et al. A systematic review of interventions for reducing parental vaccine refusal and vaccine hesitancy. *Vaccine.* 2013 Sep 13;31:4293-304

12. Associazione Culturale Pediatri. *Sanità24, Il Sole 24 ORE*, 26 giugno 2015

13. Giovanetti Franco. Dopo la ventenza di Bologna. *Quaderni acp* 2015;22:142-3

Per corrispondenza

costpan@tin.it

Conflitti di interesse tra industria e mondo accademico: cosa bolle in pentola

Rubrica *L'articolo del mese*

a cura di *Costantino Panza*

Rosenbaum L.

Conflicts of interest: part 1. Reconnecting the dots e interpreting industry-physician relations

N Engl J Med. 2015; 372 (19):1860-4

Rosenbaum L.

Conflicts of interest: part 2. Understanding bias the case for careful study

N Engl J Med. 2015; 372 (20):1959-63

Rosenbaum L.

Conflicts of interest: part 3. Beyond moral outrage weighing the trade-offs of COI regulation

N Engl J Med. 2015; 372 (21):2064-8



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Lisa Rosenbaum, medico e corrispondente del *New England Journal of Medicine*, supportata dall' *editor in chief* della rivista, Jeffrey Drazen¹, ha proposto tre articoli sul conflitto di interesse nella professione medica e nelle riviste scientifiche. Nel primo di questi articoli, Lisa Rosenbaum considera come necessario un nuovo inquadramento del rapporto medico-industria e prende come primo esempio le linee guida 2013 ACC/AHA sulla colesterolemia per la prevenzione del rischio cardiovascolare firmate da 15 autori di cui 7 con legami con l'industria. A suo giudizio, molte contestazioni verso le indicazioni contenute nelle linee guida sono fittizie: gli autori con conflitto di interesse non potevano votare la qualità dell'evidenza e gli autori liberi da conflitti di interesse potevano stringere rapporti con le industrie solamente dopo la pubblicazione del documento. Inoltre, erano presenti statine generiche, le linee guida indicavano ampi margini di discussione sulle scelte terapeutiche e vi era la garanzia di controllo di un'agenzia indipendente, *the National Heart, Lung, and Blood Institute*. Tra gli altri aneddoti riportati, la vicenda del Vioxx, dove una errata conclusione dei ricercatori, il non riconoscimento di un grave effetto collaterale, l'infarto del miocardio, abbia portato l'azienda farmaceutica a una aggressiva campagna di marketing per il farmaco senza che questo abbia significato una complicità tra ricercatori e industria. È vero anche che molte industrie del farmaco hanno dovuto pagare multe miliardarie per campagne di marketing non corrette, come la promozione off-label di alcuni farmaci. Quando, infine, leggiamo un editoriale firmato da un autore libero da conflitti di interesse gli riconosciamo maggior valore in quanto siamo in posizione di pregiudizio sulla base di alcuni comportamenti dell'industria, senza riflettere se altri ricercatori con legami con l'industria possano

proporre riflessioni altrettanto importanti e meritevoli di pubblicazione. Le contestazioni a molte vicende legate al conflitto di interesse finanziario sono viziate da un preconcetto ed è necessario ridurre il rischio di bias così declamato per le relazioni tra industria e medico. Le scienze psicologiche indicano che la sensazione precede la cognizione. Ognuno di noi dà un giudizio emotivo a ciò che vede catalogando il tutto come conflitto di interessi, avidità, industria corruttrice e medico corruttibile, mentre si dovrebbero riconoscere i reali problemi da affrontare come, ad esempio per i casi citati, impegnarsi in una migliore sorveglianza postmarketing per il Vioxx. Sarebbe necessario, inoltre, separate nettamente i ricercatori che sviluppano nuovi trattamenti (industria) da quelli che devono testarli sugli esseri umani (agenzia indipendente).

Il secondo articolo analizza la dichiarazione di conflitto di interesse in uso nelle riviste scientifiche. Comparsa all'inizio del 1980 al fine di proteggere gli interessi dei pazienti da eventuali speculazioni da parte degli interessi delle industrie, si è arricchita nel corso degli anni di nuovi e sempre più particolareggiati obblighi di dichiarazione, fino alla recente legge americana del *Physician Payment Sunshine Act*, che obbliga a dichiarare pubblicamente ogni dono di valore oltre i 10 dollari per ogni medico. Il fatto di avere rapporti economici con l'industria non prova che vi sia corruzione o che si prescrivano farmaci dannosi o inadeguati; le *financial disclosures* più che un mezzo per mantenere l'obiettività scientifica sono un atto ipocrita. Anzi, questa dichiarazione rappresenta nei fatti una discriminazione verso bravi ed esperti ricercatori che oggi non possono o non si sentono di proporre i loro contributi. Lo psicologo George Loewenstein segnala che chi si dichiara senza conflitto di interessi, alla fine, proprio a causa della propria "licenza morale" si sente autorizzato a un comportamento al di fuori della morale. Altri studiosi della psicologia della morale hanno affrontato questo tema, osservando che spesso distorciamo un giudizio fino ad arrivare a una conclusione per la quale non abbiamo certezza. Un comportamento della mente che ci porta a dire: «Posso credere a questo?» se la

conclusione è favorevole a me stesso, oppure: «Devo crederci?» se la conclusione è sfavorevole. Una distorsione nella capacità di giudicare che, se rivolto ad altre persone, favorisce un pregiudizio definito *bias blind spot*, anche se inconsapevole.

Nel terzo articolo Lisa Rosenbaum si sofferma sulla diffusa cultura contro le industrie del farmaco presente tra gli studenti universitari rendendo addirittura difficile la credibilità delle lezioni accademiche se tenute da professori coinvolti in progetti industriali. Philip Tetlock, psicologo e scrittore di scienza politica, spiega che quando una persona si sente in qualche modo aggredita sui propri sacri valori - la salute è uno di questi - reagisce in modo violento e insistente, persuasa di considerarsi virtuosa, senza pensare ragionevolmente che, in un mondo dalle risorse non infinite, è necessario sapere che c'è un prezzo implicito o esplicito da pagare. Lo psicologo sociale Jonathan Haidt descrive il nostro ragionamento morale non come una riflessione alla ricerca della verità, ma piuttosto un ragionamento motivato dalle nostre reazioni emotive: Se una norma viene violata anche se non è stato perpetrato alcun danno, siamo propensi a costruire delle condanne su prove inesistenti, basando la nostra valutazione non su un giudizio professionale ma sui sentimenti che guidano il nostro comportamento in modo vendicativo. Dopo alcuni esempi tratti dal mondo della ricerca medica e dalla politica, la corrispondente del *New England* giunge alla conclusione che ormai c'è una licenza nel calpestare la credibilità dei medici che hanno rapporti con l'industria con l'ingiusta conseguenza di una mancanza di dibattito su questo tema. La risposta, scrive infine, non è il desiderio di fratellanza tra industria e mondo accademico ma rispondere alla domanda: «Combattiamo l'uno contro l'altro o combattiamo contro la malattia?».

Commento



Gli articoli apparsi sul NEJM sono lacunosi, fantasiosi, fittizi e privi di qualsiasi dato a supporto delle tesi presentate: «Una idea balorda», questo in sostanza il commento pubblicato sul *British Medical Journal* da Jerome Kassirer e Marcia Angell, due precedenti *Editor in Chief* del NEJM, insieme a Robert Steinbrook, professore

di medicina a Yale². I commentatori si dichiarano rattristati dal fatto che il venerabile *New England*, la rivista che per prima nel 1984 appoggiò la dichiarazione di conflitto di interesse, cerchi oggi di ridiscutere le politiche e regole che in questi decenni le riviste di medicina si sono date con lo scopo di rendere l'informazione indipendente e libera da distorsioni, base necessaria per ottenere la fiducia nel mondo della medicina e della letteratura medica. Un **conflitto di interesse**, ricordano i commentatori, è *un insieme di circostanze che creano il rischio di produrre un atto o giudizio professionale su cui un interesse secondario potrebbe indebitamente influenzare un interesse primario*, come il benessere di un paziente o la validità di una ricerca. La questione fondamentale è *che il conflitto di interesse è sempre presente, sia che un particolare individuo o un'istituzione venga influenzata dall'interesse secondario oppure no*. Non si deve dare per scontato che il guadagno finanziario influenzi il giudizio della maggior parte dei medici o ricercatori. È spesso difficile, se non impossibile, distinguere i casi in cui un

guadagno economico può avere un'influenza rispetto alle situazioni in cui non è così³. La preoccupazione, quindi, non sta nel sapere se un ricercatore con legami con l'industria è stato comprato dalle aziende farmaceutiche o se un estensore di Linee Guida si lascerà guidare da motivazioni economiche. Il problema fondamentale, per gli editori e per i lettori, è che non sappiamo se, consciamente o inconsciamente, si procede al di fuori di un agire obiettivo. Il Sunshine Act indica che nel 2014 negli Stati Uniti le aziende industriali hanno eseguito transazioni economiche con medici e finanziato la formazione ospedaliera per circa 9 miliardi di dollari; non essendo enti di beneficenza, è ingenuo pensare a una assenza di ritorno economico per una spesa così elevata. Le collaborazioni tra industria e medici, fonte indiscutibile di progresso, potrebbero essere costruite con molti meno soldi; i medici che sviluppano prodotti o ricevono royalties non dovrebbero valutare il prodotto. Altri tipi di pagamenti come presentazioni orali, produzione di articoli di revisione, consulenze, rimborso di spese personali distorcono il lavoro e minano l'indipendenza del medico, come è stato ripetutamente documentato. E nessuna scusa per il rimborso spese per pasti, viaggi, alloggio. La politica del conflitto di interesse ha reso più impegnativo, ma non impossibile, trovare autori e corrispondenti di riviste mediche con le competenze necessarie e senza conflitti di interesse. Con l'ascesa di Jeffrey Drazen, dal 2002 questa politica nel NEJM si è molto indebolita ed applicata solo agli autori con significativi interessi finanziari in una società, o concorrente, che fornisce uno specifico prodotto discusso nell'articolo. Anche Elizabeth Loder, responsabile della ricerca, Catherine Brizzell, responsabile della formazione e Fiona Godlee, direttore del BMJ firmano un editoriale, sempre sul BMJ⁴, dove, profondamente turbate, esprimono il loro dissenso alla scelta del *New England* di ridiscutere i conflitti di interesse e alla scelta aneddottica portata a sostegno. D'accordo che persone con legami nel settore industriale possano essere in grado di esprimere opinioni imparziali, ma non vi sono possibilità, di riconoscere queste da chi è impropriamente influenzato da considerazioni commerciali. Editoriali, revisioni, linee guida legittimano le conoscenze mediche e danno forma alla pratica clinica: una posta in gioco di grande valore economico. Nel BMJ c'è una tolleranza zero riguardo agli articoli *education* (Clinical Review, Practice...); la politica della rivista britannica è di offrire visibilità e risalto agli autori liberi da conflitti di interesse. Ed è a questo livello che si esprime con forza la distinzione tra le diverse responsabilità: lo sviluppo di trattamenti da una parte e la valutazione di questi nella pratica dall'altra. È che i giovani medici devono fare le loro scelte. Si dovrebbero incoraggiare tutte le riviste mediche a separare le funzioni di costruzione delle prove di efficacia da quelle di valutazione di queste ultime. Ci sono stati negli anni dei buoni comportamenti nell'industria attraverso collaborazioni positive con il mondo accademico, o, per alcune *company*, l'adesione al movimento per l'accesso ai dati raccolti (il cosiddetto *open data*), ma questo non significa che si debba abbassare la guardia. Sempre dalle pagine del BMJ il giudizio di Margaret McCarney, medico delle cure primarie, è lapidario: «L'editoria medica è molto redditizia ma il suo profitto è parassita»⁵. I giornali sono a rischio di inquinamento da parte delle industrie e la pratica dei *reprint*, le ristampe degli articoli richiesti dalla *company*, un importante fonte di introito, è uno di questi. Un altro problema per le riviste sono le *peer review*, la revisione degli articoli da parte di revisori indipendenti, anche se da molto tempo sono segnalati

distorsioni, settarismi e scarsa qualità. L'odierna editoria medica è iniqua e insostenibile: i ricercatori sono pagati con il denaro pubblico con ricerche eseguite in contesti universitari o attraverso i sistemi sanitari pubblici, i pazienti sono volontari, i revisori non sono pagati. La ricerca, infine, può essere pubblicata su una rivista *open access* [v. [newsletter pediatrica 2015 n 2 pag 16](#)], dove il ricercatore deve pagare per renderla disponibile a tutti oppure su una rivista che richiede il pagamento per la lettura dell'articolo. Il general practitioner conclude il suo commento dichiarando che non abbiamo bisogno delle attuali migliaia di riviste mediche, prodotti costosi e utili solo per gli interessi finanziari e profitti degli editori.

C'è un grande conflitto oggi tra chi vede l'industria come un nemico dei valori della medicina e chi, invece, riconosce grandi possibilità in questa collaborazione, riassume il direttore di *The Lancet* ⁶, riflettendo sulle argomentazioni di Rosenbaum. Un medico

THE LANCET

che ha legami con l'industria è mosso dal desiderio di guadagno? Ragione o sentimento promuovono i nostri giudizi? I conflitti di interesse sono solo finanziari? A quali conseguenze negative potremo arrivare in questa caccia al male e quali benefici non consideriamo in una collaborazione? La corrispondente del NEJM è consapevole delle malefatte del passato e che i regali al medico hanno un'influenza inaccettabile, ma la richiesta di ridiscutere i conflitti di interesse all'interno delle riviste mediche non significa che ci sia un'inversione di tendenza in questa politica. Si tratta di discutere perché, tra queste posizioni opposte utili per chiarirsi le idee, si potrebbe trovare una buona soluzione.

Industria del farmaco ed editoria medica. Vi abbiamo raccontato, se avete avuto la pazienza di seguirci, un importante confronto su un tema di grande rilievo per la credibilità della medicina tra le riviste più quotate nel mondo della medicina, un comparto editoriale dal fatturato annuo complessivo dell'ordine dei miliardi di dollari, con profitti confrontabili a quelli delle industrie del farmaco. La crescita dell'editoria medica è costante e si sta sempre di più concentrando in pochi e potenti gruppi con la continua comparsa di nuove riviste e articoli pubblicati per anno ⁷. I rapporti tra editoria scientifica e industria sono molto stretti, tra investimenti pubblicitari, sponsorizzazioni e soprattutto con la pratica dei *reprint*. La ristampa di copie di un solo articolo può far fatturare alla rivista oltre un milione di dollari⁸⁻⁹. L'industria farmaceutica spende complessivamente in marketing e promozione circa il doppio di quanto investe in ricerca e sviluppo¹⁰. Mentre una recente ricerca francese segnala la scarsità di nuovi reali avanzamenti nella ricerca farmacologia ([tabella](#)), si effettuano i *trial-journal pipeline*, ossia trial disegnati ad hoc dal compartimento ricerca e sviluppo di un'azienda con risultati che sostengano le strategie di marketing per un farmaco o dispositivo medico e pubblicati da una rivista scientifica ¹¹. Questa legittimazione inganna il lettore il quale ripone fiducia di correttezza e imparzialità alla rivista, mentre quest'ultima in realtà diviene, consapevolmente o meno, un veicolo pubblicitario.

Le altre strade del marketing: cronache degli ultimi mesi

Relazioni tra industrie e membri di istituzioni accademiche o pubbliche. L'utilizzo indiscriminato di benefit finanziari per piegare le resistenze dei dirigenti pubblici e la pratica della corruzione è ancor oggi ben radicata, come dimostrano recenti episodi in India e Cina¹²⁻¹³. Una lunga e dettagliata denuncia contro la presenza di un conflitto di interesse tra multinazionali alimentari e agenzie sanitarie nazionali è stata presentata in Spagna dall'organizzazione VSF Global Food Justice [[Confid en Mi](#)]: la commercializzazione di molti alimenti di scarsa qualità nutrizionale, anche di tipo pediatrico viene promossa da diverse società scientifiche attraverso finanziamenti o sponsorizzazioni addirittura di cattedre universitarie da parte delle multinazionali alimentari ¹⁴.

I trattati commerciali e la salute dei cittadini. I trattati commerciali internazionali, una volta chiamati accordi di libero scambio, tutelano i grandi gruppi industriali multinazionali prevedendo una regolamentazione del commercio, la protezione dell'investimento e della proprietà intellettuale nel paese dove la company è presente. Su queste basi, le industrie del tabacco intendono citare in giudizio il governo inglese a causa della recente legge che obbligherà la vendita dei pacchetti di sigarette senza brand, fatto che ridurrà il fumo e quindi le patologie associate, ma danneggerà le industrie¹⁵. Arbitrati internazionali costosissimi che non rispondono della legislazione nazionale. Ma questi conflitti legali contro la salute dei cittadini sono presenti anche con le industrie del farmaco? Sì, una company farmaceutica ha citato in giudizio il governo canadese per 500 milioni di dollari a causa della invalidazione del brevetto di un principio attivo, la atomoxetina¹⁶. Il Trans-Pacific Partnership è un accordo commerciale internazionale che legherà 12 paesi che si affacciano sul Pacifico con lo scopo di migliorare l'occupazione e l'economia di queste nazioni, in base alle dichiarazioni degli estensori di questo trattato voluto in primis dagli USA. In questo trattato, ancora in corso di definizione, le industrie del farmaco vedrebbero allungati i tempi dei brevetti dei principi attivi, riducendo la possibilità di utilizzo dei farmaci generici, un danno per circa 700 milioni di persone, soprattutto per chi soffre di malattie croniche, dall'HIV al cancro. Secondo alcuni esperti questo trattato favorirà le industrie del farmaco in occasione di eventuali arbitrati per presunto danno di investimento o proprietà d'autore ¹⁷.

Tabella. Nuovi farmaci o farmaci con nuove indicazioni commercializzati in Francia dal 2002 al 2011

	Numero farmaci	%
Scoperta fondamentale, importante novità	2	0.2
Significativo avanzamento clinico	13	1.4
Di valore terapeutico	61	6.4
Minimo valore aggiunto	205	21.7
Nessun valore aggiunto	517	54.7
Più rischio di danno che beneficio	148	15.6
Totale	946	100
Dati incompleti per un giudizio	48	
Fonte: voce bibliografica 11		

Proposte. Sembra che la medicina basata sull'evidenza abbia le armi spuntate rispetto all'aggressività delle campagne di marketing industriale che utilizzano i più svariati mezzi per diffondere i propri prodotti. Cosa si può fare? Le possibili strade da intraprendere possono essere, secondo due ricercatori esperti in EBM¹⁸: rendere visibili i dati nascosti, ossia pubblicare quelle ricerche con esiti sfavorevoli che oggi, volentieri, rimangono chiuse nei cassetti delle industrie, promuovere studi non finanziati dalle company del farmaco, cercando tuttavia di risolvere il problema della sostenibilità economica della ricerca, migliorare la pratica dell' *evidence based*, operare per una scelta condivisa e consapevole della terapia insieme al paziente e, infine, rafforzare -non indebolire- la dichiarazione di conflitto di interesse.

-
1. Drazen JM. Revisiting the commercial-academic interface. *N Engl J Med.* 2015; 372(19):1853-4
 2. Steinbrook R, Kassirer JP, Angell M. Justifying conflicts of interest in medical journals: a very bad idea. *BMJ* 2015;350:h2942.
 3. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med.* 1993; 329(8):573-6
 4. Loder E, Brizzell C, Godlee F. Revisiting the commercial-academic interface in medical journals. *BMJ.* 2015; 350:h2957
 5. McCartney M. Medical journals and their parasitical profit. *BMJ.* 2015; 350:h2832
 6. Horton R. Offline: The BMJ vs NEJM—lessons for us all. *The Lancet* 2015; 385(9984):2238
 7. Larivière V, Haustein S, Mongeon P. The Oligopoly of Academic Publishers in the Digital Era. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127502
 8. Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ* 2003; 326(7400):1202-5
 9. Sismondo S. Ghosts in the machine: publication planning in the medical sciences. *Soc Stud Sci.* 2009;39(2):171-98
 10. Goldacre B. *Bad Pharma. How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients.* Fourth Estate, 2012
 11. Light DW, Lexchin J, Darrow JJ. Institutional corruption of pharmaceuticals and the myth of safe and effective drugs. *J Law Med Ethics.* 2013; 41(3):590-600
 12. Jain A, Nundy S, Abbasi K. Corruption: medicine's dirty open secret. *BMJ* 2014; 348:g4184
 13. Schipani CA, Junhai L, Haiyan X. Doing Business in a Connected Society: The GSK Bribery Scandal in China. *University of Illinois Law Review, Forthcoming* 2015
 14. García Rada A. Links between food manufacturers and Spanish health institutions are highlighted in report. *BMJ.* 2015;351:h4207
 15. Dyer C. Four tobacco companies plan action against UK government over standard packaging. *BMJ.* 2015; 350:h2865
 16. Billingsley, J. Eli Lilly and Company V the Government of Canada and the Perils of Investor-State Arbitration. *Appeal* 2015; 20: 27-121
 17. Gornall J. New Pacific trade deal-good for pharma, bad for public health? *BMJ* 2015; 351:h3649
 18. Goldacre B, Heneghan C. How medicine is broken, and how we can fix it. *BMJ* 2015; 350:h3397

Comunicazioni orali al XXIV Congresso di Tabiano

Disordini del movimento: un mare pieno di insidie!

Cattelani Chiara¹, Coccolini Elena¹, Caramaschi Elisa¹, Spaggiari Eugenio¹, Tediosi Giulia¹, Bergonzini Patrizia¹, Guerra Azzurra², Lorenzo Iughetti^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia

2. UO di Pediatria, AOU Policlinico di Modena

Obiettivo

Descrizione di un caso clinico di Corea di Sydenham.

Caso clinico

Bambina di 10 anni giunta in PS per comparsa di movimenti afinalistici degli arti e del capo, difficoltà alla deambulazione e incoordinazione degli AAIL. All' esame obiettivo riscontro di soffio sistolico I/VI (non noto); presenza di movimenti afinalistici fini agli arti superiori ed inferiori, persistenti all'esecuzione di disegno e scrittura e di movimenti più rari e più ampi al capo. Gli accertamenti permettevano di escludere la presenza di patologia autoimmune, metabolica (ceruloplasmina, cupruria, porfirine urinarie, funzionalità tiroidea nella norma) e infettivologica (striscio periferico, test Quantiferon, emocoltura, tampone faringeo, urinocoltura, sierologia per influenza, Enterovirus, EBV, CMV, Mycoplasma, HSV1-2, Borrelia nella norma). Si riscontrava unicamente moderata alterazione del TAS (580 UI/ml), invariato a distanza di 3 settimane. La presenza di anomalie EEG associate (bouffées di onde lente a livello temporo-occipitale dei due emisferi, prevalenti a destra, accentuate dall' iperpnea) rendeva necessaria la diagnosi differenziale tra corea di Sydenham e "piccolo male impulsivo di Janz". La RM dell' encefalo risultava nella norma. L'ecocardiografia non rilevava alterazioni. Veniva iniziata terapia con acido valproico che non risultava efficace. In presenza di peggioramento del quadro clinico, si decideva pertanto di iniziare terapia cortisonica (prednisone 2 mg/kg/die) e profilassi antibatterica (benzatilpenicillina 1.200.000 UI im, ogni 3 settimane) ottenendo, a distanza di 3 settimane, netto miglioramento del disturbo motorio.

Discussione

La corea è una sindrome caratterizzata da movimenti involontari, afinalistici, improvvisi e rapidi a carico di estremità distali degli arti o del volto, risultato di un flusso continuo di contrazioni muscolari irregolari. L' eziologia più comune è legata all' infezione da SBEGA. La Corea di Sydenham fa parte dei criteri di Jones per la diagnosi di malattia reumatica (2 maggiori: cardite, artrite, corea, noduli, eritema; 1 maggiore e 2 minori: febbre, aumento VES/PCR, allungamento PR, + infezione recente da SBEGA). A volte questi criteri sono presenti in modo sfumato e la corea essere l'unico segno della malattia reumatica.

Conclusioni

La diagnosi di Corea di Sydenham in alcuni casi può essere fatta ex-adiuvantibus.

Corrispondenza

chiaracattelani@gmail.com

Fischio atipico!

Flavia Predieri¹, Zaira Pietrangiolillo¹, Giulia Zagni¹, Anna Rita Di Biase², Barbara Maria Bergamini², Lorenzo Iughetti^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia

2. U.O. di Pediatria, AOU Policlinico Modena

Obiettivo

Descrizione di un caso da infezione da micobatterio non tubercolare con localizzazione atipica.

Conclusioni

Una bambina italiana di un anno giungeva all'osservazione per dispnea e febbre ricorrente da un mese. Alla anamnesi erano presenti episodi recidivanti di broncospasmo e laringospasmo. All'esame obiettivo presentava distress respiratorio con broncospasmo diffuso e soffio bronchiale. Gli accertamenti eseguiti evidenziavano un aumento degli indici di flogosi ed un addensamento parenchimale al lobo superiore destro. Per mancato miglioramento clinico nonostante terapia, si programmavano accertamenti tra cui Angio-TC del torace che evidenziava una formazione nel mediastino posteriore di 2.5 x 3 x 3 cm, compriamente il bronco principale sinistro. Negativi risultavano RMN spinale-toracica, scintigrafia total body e dosaggio dell'acido vanilmandelico. Vevivano quindi effettuati asportazione sub-totale della neoformazione e posizionamento di stent temporaneo nel bronco principale sx steno-malacico. All' esame istologico si evidenziava flogosi granulomatosa necrotizzante di tipo tubercoloidale. Si impostava pertanto terapia antitubercolare ed antibiotica a largo spettro. Alla luce dell'esame istologico e della negatività del test Quantiferon, pur in presenza di colturale negativo, è stata posta diagnosi di sospetta linfadenite da micobatterio non tubercolare (NTM) con successiva modifica della terapia in: claritromicina, etambutolo e rifampicina, praticata per 6 mesi. La remissione della patologia a distanza di 4 mesi supporta la diagnosi.

Discussione

Il Mycobacterium avium è responsabile dell'80% delle infezioni da NTM. Nel bambino causa prevalentemente linfadenite, solitamente superficiale, con picco di incidenza tra 1-5 anni. Rara la forma polmonare con quadro simile alla TB polmonare. La diagnosi di certezza è difficoltosa e richiede isolamento colturale del patogeno. Può essere indicativo dell'eziologia da Mycobacterium avium: Mantoux positiva con Quantiferon negativo. In mancanza dell'esito positivo dell'esame colturale, l'istologia caratterizzata da infiammazione granulomatosa con caseificazione, associata a test Quantiferon negativo è comunque fortemente indicativa di eziologia da NTM e pone l'indicazione, come nel nostro caso, al trattamento specifico.

Conclusioni

Il trattamento ottimale delle linfadeniti da NTM è l'asportazione chirurgica completa; quando non possibile è necessario associare chemioterapia a più farmaci, il cui regime e la cui durata non sono comunque standardizzati.

Corrispondenza

flavia.predieri@virgilio.it

La dieta chetogenica e la sindrome da deficit di GLUT-1

Antonella Tricarico¹, Alice Motta¹, Maddalena Marchiò², Maria Elena Guerzoni¹, Luca Bedetti¹, Laura Martignoni¹, Patrizia Bruzzi², A. Guerra², L. Iughetti^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione In Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia
2. U.O. di Pediatria, AOU Policlinico Modena

Obiettivo

Descrizione di un caso di malattia rara.

Caso clinico

Una bambina di 9 anni con diagnosi di "epilessia tipo assenze, leucoencefalopatia non evolutiva e ritardo cognitivo lieve" viene inviata presso il nostro Centro per iniziare dieta chetogenica classica (DC) in seguito a riscontro di variante potenzialmente patogenetica (sostituzione nucleotidica in eterozigosi c.1192G>A) del Gene SLC2A1. Il quadro era esordito a 1 anno di vita con una epilessia generalizzata mioclonica, trattata con acido valproico. Alla RMN dell'encefalo era presente un quadro di leucoencefalopatia; le indagini metaboliche e genetiche (cariotipo, analisi dei geni SCN1A e FMR1) erano risultate negative. All'età di 8 anni, in seguito ad una crisi di assenza era stata avviata bi-terapia (acido valproico ed etosuccinimide). La DC, introdotta fino al graduale raggiungimento della chetosi, è stata ben tollerata e proseguita a domicilio. Ad un mese dall'inizio della DC, scomparsa degli episodi di assenza e miglioramento attentivo-cognitivo, con quadro EEG privo di anomalie irritative.

Discussione

La sindrome da deficit di GLUT1 (GLUT1 DS) è causata da un difetto della proteina GLUT1 responsabile di un alterato trasporto cerebrale di glucosio, ed è clinicamente caratterizzata da crisi epilettiche ad esordio precoce e farmacoresistenti, disturbi del movimento e difetti cognitivi di varia entità. La diagnosi, sospettata in base al quadro clinico e all'analisi biochimica del liquor, è confermata mediante analisi del gene SLC2A1 (mutazione eterozigote). La sola terapia attualmente efficace è la DC, che attraverso un elevato apporto di grassi alimentari rispetto agli zuccheri (2:1) induce e mantiene uno stato cronico di chetosi, consentendo una graduale remissione delle crisi e dei disturbi neurologici. La GLUT1 DS necessita di ulteriori studi per la comprensione dei suoi meccanismi eziopatogenetici, fenotipici ed evolutivi.

Conclusioni

Il nostro caso conferma il beneficio della DC nel migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti affetti da GLUT1 DS.

Corrispondenza

anto.tricarico@gmail.com

L'ortopedico copre, il cardiologo scopre

Marta Caffarra¹, Adi Weiss¹, Giulia Barbato¹, Bertrand Tchana², Nicola Carano², Aldo Agnetti²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma
2. SSD di Cardiologia Pediatrica, AOU di Parma

Obiettivo

Descrizione di un caso clinico di intossicazione da salicilati in corso di malattia reumatica.

Caso clinico

Luca, 7 anni, giunge per febbre, astenia ed artralgie da 20 giorni. All'esordio dei sintomi aveva eseguito visita ortopedica con applicazione di fasciatura alla caviglia destra per sospetta distorsione. Per la persistenza della sintomatologia, ha eseguito esami ematici (PCR 72 mg/L, VES 72 mm/h) e tampone faringeo risultato positivo per SBEA per cui ha assunto Amoxicillina Clavulanata per 10 giorni. E.O. all'ingresso: TC 38,2°C, FC120 bpm, soffio olosistolico 3/VI apicale, non segni di flogosi articolare, restante obiettività nella norma. Vengono eseguiti ulteriori esami ematici (TAS 2810 UI/ml, streptozyme positivo 1:4000) ed ecocardiografia con riscontro di insufficienza mitralica di entità moderata ed insufficienza aortica lieve. Si poneva diagnosi di malattia reumatica con cardite (valvulite mitro-aortica) e si intraprendeva terapia cortisonica. A domicilio veniva poi effettuata la seguente terapia: Prednisone a scalare quindi Acido Acetilsalicilico (80 mg/kg/die in 4 somministrazioni), Lansoprazolo, Benzatipenicillina 1.200.000 i.i.m. ogni 4 settimane. Circa 20 giorni dopo la dimissione Luca torna alla nostra attenzione per difficoltà respiratoria sotto sforzo ed a riposo. E.O.: apiretico, cute pallida, Sat O2 99% in a.a., tachipnea (FR 45 atti/minuto), FC 120 bpm, soffio olosistolico 3/VI a livello apicale, MV normotrasnesso, restante obiettività nella norma. Venivano eseguiti esami ematici (salicilati 37 mg/dL, livello suggestivo per intossicazione v.n. 10-20 mg/dl [Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition], ALT 194U/L), ecocardiografia (reperto invariato rispetto al precedente) ed rx torace (nella norma). E' stata quindi sospesa terapia con Acido acetilsalicilico, con risoluzione dei sintomi.

Discussione

La malattia reumatica rimane una malattia spesso di difficile diagnosi (non esiste un esame specifico dirimente) ed una ritardata diagnosi porta quasi inevitabilmente a complicanze cardiologiche. I pazienti con febbre, artralgie e/o artriti devono essere valutati in prima istanza dall'internista e non inviati subito allo specialista ortopedico.

Conclusioni

Ricordarsi che la terapia con Acido Acetilsalicilico ad alto dosaggio, come è necessario nella malattia reumatica, può portare ad intossicazione salicilica anche grave.

Corrispondenza

marta.caffarra@gmail.com

Nascere con occhi da urlo

Simona Bursi¹, Licia Lugli², Giovanni Neri³, Fabrizio Ferrari², Lorenzo Iughetti⁴

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia
2. UO di Neonatologia AOU Policlinico di Modena
3. UO di Oftalmologia AOU Policlinico di Modena
4. UO di Pediatria AOU Policlinico di Modena

Obiettivo

Descrizione di un evento clinico raro: la chemosi congiuntivale congenita.

Caso clinico

Un bambino di origine ghanese, nasceva a 41 settimane di gestazione da taglio cesareo urgente per gravi alterazioni del tracciato, attacco eclamptico e distocia dinamica, dopo gravidanza caratterizzata da diabete gestazionale in dietoterapia e rialzi pressori. Alla nascita, buon adattamento alla vita extrauterina e riscontro di chemosi congiuntivale imponente con gemizio ematico. Il collega Oculista, dopo completa estroflessione della palpebra superiore ed esposizione del fornice superiore e della congiuntiva tarsale superiore, confermava intensa chemosi e tumefazione della congiuntiva bulbare superiore e constatava l'integrità del segmento anteriore e la trasparenza dei diottri, pertanto consigliava protezione dei bulbi oculari e delle congiuntive mediante creazione di "camera umida", instillazione di Gentamicina collirio per 4 volte al giorno ed applicazione di Cloramfenicolo + Betametazone pomata oftalmica per 3 volte al giorno. Il bambino veniva quindi ricoverato per le cure del caso. Alla rivalutazione successiva effettuata dopo 4 giorni di terapia, vi era già evidente miglioramento del quadro oculare, per cui si proseguiva la terapia impostata. Il quadro si è poi progressivamente risolto.

Discussione

La chemosi congiuntivale congenita è un evento clinico raro, tipicamente bilaterale e maggiormente frequente nei bambini neri, in quelli con sindrome di Down e nei bambini con ittiosi lamellare. Le cause sottostanti questo evento sono ancora sconosciute, ma sembra vi sia una maggiore incidenza nei parti con travaglio prolungato e difficoltoso e nelle gravidanze caratterizzate da ipertensione ed eclampsia. Il trattamento della chemosi congiuntivale può essere sia conservativo che chirurgico. Il primo è caratterizzato dall'utilizzo di antibiotici e cortisonici topici e patching con garze imbevute di soluzione fisiologica o ipertonica. Il trattamento chirurgico consiste nell'escissione della congiuntiva debordante e nella successiva iniezione di acido ialuronico. Nella maggioranza dei casi il trattamento topico prolungato fino ad un mese è risolutivo, come in effetti si verificava nel nostro caso.

Conclusioni

La chemosi congiuntivale congenita è un evento raro ma che può conseguire a parti difficoltosi e o gravidanze con eclampsia. La terapia topica prolungata con antibiotici e cortisonici topici e il patching con fisiologica o ipertonica è quasi sempre risolutivo.

Corrispondenza

simonabursi@alice.it

2015; 22(5):p.1 pag. 3 di 4

Un caso particolare di stenosi aortica - Sindrome di Williams in un bambino ugandese

Zagni Paola^{1,2}, Mapelli Massimo^{2,3}, Ferrara Roberto^{2,4}, Calbi Valeria², Iughetti Lorenzo¹

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. St. Mary's Lacor Hospital (Gulu, Uganda)
3. Scuola di Specializzazione in Malattie dell' Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi di Milano
4. Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica, Università degli Studi di Verona

Obiettivo

Presentare il primo caso di sindrome di Williams (SW) descritto nella popolazione ugandese. Non esistono infatti dati relativi a pazienti affetti da SW nell'Africa Sub-sahariana.

Caso clinico

Un bambino ugandese di 5 anni veniva trasferito presso il nostro ospedale con diagnosi iniziale di endocardite batterica su valvola reumatica condizionante stenosi aortica severa. All'ingresso era sintomatico per dispnea da sforzi lievi (NYHA III), con riscontro all'esame obiettivo di soffio sistolico sul focolaio aortico. L'ecocardiogramma eseguito in terza giornata evidenziava stenosi aortica sopravvalvolare severa (gradiente massimo 83 mmHg) con normale anatomia e funzione valvolare e in assenza di ulteriori alterazioni del sistema cardiovascolare. Concomitava ritardo mentale di grado moderato, comportamento socievole ed estroverso ("cocktail party behaviour") e facies caratteristica (faccia elfica), elementi tipici della sindrome di Williams. Il bambino veniva trattato con farmaci anti-scompenso e trasferito presso un reparto di cardiocirurgia per il successivo iter terapeutico.

Discussione

La SW è una rara, complessa malattia genetica associata ad alterazioni del sistema cardiovascolare, dismorfismi faciali, ritardo mentale e peculiare profilo cognitivo. Ad oggi non esistono dati relativi a pazienti affetti da SW in Africa Sub-sahariana.

Nei bambini con SW sono presenti sintomi di scompenso cardiaco nel 47% dei casi e nel 77% è evidenziabile un difetto strutturale del cuore. La stenosi aortica sopravvalvolare (SASV) è l'anomalia cardiaca più frequentemente riscontrata (79%). Un ampio numero di pazienti, solitamente paucisintomatici, può arrivare alla diagnosi solo in età post-neonatale. La correzione tempestiva delle anomalie cardiologiche migliora la prognosi con bassa mortalità operatoria.

Conclusioni

L'ecocardiogramma transtoracico e il caratteristico profilo clinico sono indicativi per una diagnosi di SW in assenza di test genetici specifici.

Corrispondenza

paola.zagni@gmail.com

Estensione cardiaca in pazienti con tumore di Wilms

Zagni Paola^{1,2}, Malpeli Massimo^{2,3}, Ferrara Roberto^{2,4}, Calbi Valeria², Iughetti Lorenzo¹

1. Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi Di Modena e Reggio Emilia
2. St. Mary's Lacor Hospital (Gulu, Uganda)
3. Scuola di Specializzazione in Malattie dell'apparato Cardiovascolare, Università degli Studi di Milano
4. Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica, Univeristà degli Studi di Verona

Obiettivo

Descrizione di due casi di tumore di Wilms complicati con estensione del tumore nella vena cava.

Caso clinico

Un bambino di 3 anni, giungeva alla nostra attenzione per distensione addominale, dispnea ed edema bilaterale agli altri inferiori da circa 3 settimane. L' esame obiettivo cardiovascolare evidenziava toni cardiaci puri in successione ritmica (FC 110 bpm) e un soffio pansistolico sul focolaio tricuspidalico. L' addome era disteso con una massa palpabile in regione lombare destra e marcata epato-splenomegalia. L' ecografia addominale mostrava una massa solida coinvolgente il rene destro, il fegato e la vena cava inferiore. L' esame istologico eseguito dopo biopsia eco-guidata risultava diagnostico per tumore di Wilms (TW). L' ecocardiogramma mostrava una massa atriale destra di notevoli dimensioni adesa al setto interatriale, coinvolgente l' anulus tricuspidalico e condizionante una stenosi funzionale della tricuspide. Il decorso veniva complicato da shock cardiogenico con successivo decesso in settima giornata. Un altro paziente di 3 anni con diagnosi istologica di TW e medesima presentazione clinica veniva sottoposto a ecocardiogramma che evidenziava una massa neoplastica in atrio destro. Lo screening ecocardiografico eseguito su altri 5 pazienti risultava negativo.

Discussione

Il tumore di Wilms (TW) è la neoplasia renale primitiva più frequente in età infantile. La diffusione neoplastica alla vena cava inferiore è descritta nel 4-10% dei casi e nell'atrio destro nell' 1%. Dati riguardanti la presentazione clinica e la prognosi di pazienti con TW in paesi in via di sviluppo sono limitati.

Conclusioni

Nel nostro setting l' estensione cardiaca del TW sembra essere più frequente di quanto precedentemente riportato. Questi pazienti potrebbero beneficiare, in senso prognostico e terapeutico, di una valutazione ecocardiografica sistematica.

Corrispondenza

paola.zagni@gmail.com

Spondiloartrite monoarticolare HLA-B27 positiva: diagnosi e trattamento

Motta Alice¹, Bedetti Luca¹, Malmusi Giovanni¹, Martignoni Laura¹, Pietrangiolillo Zaira¹, Bruzzi Patrizia¹, De Fanti Alessandro², Iughetti Lorenzo^{1,3}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia
2. U.O di Pediatria, Az. Osp. Santa Maria Nuova di Reggio Emilia
3. U.O di Pediatria, Az. Osp. Universitaria Policlinico di Modena

Obiettivo

Inquadramento terapeutico di un caso di spondiloartropatia.

Caso clinico

Un ragazzino di 12 anni lamentava dolore alla spalla destra da circa 3 mesi, presente al risveglio, a con risoluzione spontanea dopo un' ora, responsivo ai FANS. L' anamnesi personale: era negativa per traumi, quella familiare positiva per psoriasi nella madre. A due mesi dall'esordio una radiografia della spalla evidenziava un'area di osteorarefazione con cerchione sclerotico periferico, 6 mm di diametro, senza caratteristiche radiologiche di aggressività. Veniva impostata terapia antinfiammatoria, assunta saltuariamente. Per il persistere della sintomatologia si ricoverava e venivano eseguiti esami biochimici con il seguente risultato: emocromo, immunoglobuline, asse fosforico, funzionalità tiroidea nella norma; PCR 0.9 mg/dl; screening MICI e restante sierologia (FR, ANA, ANCA) negative; HLA-B27 positivo. La RMN della spalla destra evidenziava un quadro compatibile con artrite sinoviale in fase attiva. Una valutazione oculistica con lampada a fessura escludeva un quadro uveitico in atto. Durante la degenza iniziava terapia con FANS con beneficio clinico, proseguita secondo protocollo, che prevede una durata di 4-6 settimane. Veniva dimesso con diagnosi di Spondiloartrite mono-articolare (SpA) HLA-B27 positiva. Alla sospensione della terapia si è avuta una ricaduta della malattia e si è pertanto iniziata terapia con Sulfasalazina (SSZ) e si è impostato follow-up clinico, biochimico ed ecografico.

Discussione

Le SpA ad esordio giovanile rappresentano un gruppo variegato di patologie di natura infiammatoria cronica che colpiscono bambini e adolescenti sotto i 16 anni di età e che progrediscono verso la spondilite anchilosante. A parte i sintomi di esordio, che in età pediatrica prediligono l'interessamento delle estremità piuttosto che della colonna vertebrale, le SpA ad esordio giovanile assomigliano alle forme dell'adulto. Il trattamento ha come scopo il controllo dei sintomi legati all'infiammazione, il mantenimento della motilità e della funzionalità articolare, mentre i risultati sulla prevenzione delle deformità e dell'anchilosi risultano essere insoddisfacenti.

Conclusioni

L' efficacia della SSZ è dimostrata da molti studi clinici in aperto sulla maggior parte dei pazienti trattati.

Corrispondenza

motta.alice@gmail.com

Tabiano XXVI: Allarghiamo lo sguardo

19-20 febbraio 2016, Tabiano Bagni (PR)

VENERDI' 19 FEBBRAIO

ore 8.30 *Saluti*

ore 8.40 **PEDIATRIA A TUTTO CAMPO**

Moderano: G. Biasini, L. Peratoner

DUE PRESENTAZIONI GIOVANI LE EMATURIE MICRO E MACROSCOPICHE *M. Pennesi*

QUANDO IL BOCCONE NON VA GIÙ. ORIENTARSI NELLA DISFAGIA *S. Martellosi*

ABC LA FEBBRE E IL RICONOSCIMENTO DEL BAMBINO CRITICO *E. Barbi*

RINITE ALLERGICA: L'ESPERIENZA CHE INSEGNA

G. Longo

ore 11.30 *Intervallo*

ore 12.00 **SESSIONI PARALLELE**

I DISORDINI GLUTINE-CORRELATI *S. Martellosi*

PNEUMO-ALLERGOLOGIA: IMPARARE DAGLI ERRORI (CORSO INTERATTIVO ATTRAVERSO CASI CLINICI VISSU-TI) *G. Longo*

RICONOSCERE IL BAMBINO A RISCHIO : DAL TRAUMA ALLA PATOLOGIA INFETTIVA ATTRAVERSO CASI CLINICI ED ERRORI *E. Barbi*

SINDROME NEFROSICA: COSA C'È DI NUOVO? *S. Pennesi*

ore 13.00 *Colazione di lavoro*

ore 14.20 **NPI PER NOI PEDIATRI**

Moderano: G. Biasini, M. Gangemi, A. Spataro

DUE PRESENTAZIONI GIOVANI

I MEDIATORI DEL BENE E DEL MALE *G. Tamburlini*

LA LEZIONE DI JEAN PIAGET PER IL PEDIATRA: CHE COS'È L'INTELLIGENZA? ESISTE LA DISABILITÀ INTELLETTIVA *G. Stella*

LA LEZIONE DI JOHN BOWLBY PER IL PEDIATRA: CHE COS'È L'ATTACCAMENTO PRECOCE GENITORI-BAMBINO? ESSO DETERMINA LA PERSONALITÀ DEL BAMBINO? *F. Lambruschi*

LA LEZIONE DI RENÈ ZAZZO PER IL PEDIATRA: CHE COS'È LA PSICOLOGIA SCOLARE? SERVE LO PSICOLOGO A SCUOLA? *F. Ciotti*

LIBER SCRIPTUS *C. Panza*

ore 17.30 *Intervallo*

ore 18.00 **SESSIONI PARALLELE**

I DISTURBI SOMATOFORMI IN ETÀ EVOLUTIVA *F. Lambruschi*

DALLA DISCALCULIA ALLA PROMOZIONE DEL CALCOLO. PER UN GRUPPO DI LAVORO ACP SULLA PROMOZIONE DELLA MATEMATICA NELL'INFANZIA *A. Spataro, C. Tomasetto*

TEST DI SCREENING PER I DISTURBI DI APPRENDIMENTO PER IL PLS *G. Stella*

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI *A. Agnetti, L. Iughetti*

ore 19.00 *Chiusura*

ore 20.00 **CENA MUSICALE** *V. Canepa & M. Zecca*

SABATO 20 FEBBRAIO

ore 8.20 **FARE BENE IL NOSTRO MESTIERE**

Moderano: E. Barbi, L. Peratoner, F. Zanetto

DUE PRESENTAZIONI GIOVANI

L'ABBECEDARIO (SIAMO ALLA C)

GENERICI E GRIFFATI *A. Clavenna*

LE IMMAGINI DELLA FANTASIA *M. Monachesi*

QTLS E DINTORNI *A. Agnetti, G. Bronzetti*

ore 11.30 *Intervallo*

ore 12.00 **VEGANO E VEGETARIANO**

L. Iughetti, L. Pinelli

ore 13.00 *Questionario ECM e Chiusura dei lavori*

Fai click [qui](#) per scaricare il programma e la scheda di iscrizione

FaD 2016

www.acp.it

QACP

- ✓ La nutrizione enterale domiciliare
E. Valletta, M. Fornaro
- ✓ Il bambino che non cresce
D. Cioffi, A. Klain, P. Siani
- ✓ Le mille facce della leucemia
A. Tornesello, M. Giuliano, A. Mastronuzzi
- ✓ La comunicazione efficace e le problematiche medico legali nelle vaccinazioni
F. Giovanetti, M. Gangemi
- ✓ Ipertensione nel bambino
L. Peratoner
- ✓ Reumatologia "rara" per il pediatra: dermatomiosite, sclerodermia e lupus
A. Consolaro, G. Giancane, S. Daví, B. Schiappapietra, Angelo Ravelli

• **Qualità elevata**
... senza sponsor

- **Problematicità**
- **Interattività**
- **Messa in pratica**

18
ECM*

* Crediti validi per il 2017