



Rivista indicizzata in Google Scholar

Le curve di crescita del bambino con paralisi cerebrale

Commento a cura di L. Brusadin e E. Valletta

Documenti pag. d.1

Esposizione agli ftalati durante la gravidanza e rischi fetali

L. Brusadin, G. Toffol

Ambiente & Salute pag. a&s.2

Esiste un'associazione tra allattamento al seno e riduzione del rischio di obesità nell'infanzia!

Newsletter pediatrica pag. n.3

Newsletter pediatrica

- n.1 Efficacia della terapia combinata con isoniazide e rifampicina per il trattamento dell' infezione tubercolare latente in bambini ed adolescenti
- n.2 L'uso di antipsicotici di seconda generazione sembra aumentare il rischio di insorgenza di diabete di tipo 2
- n.3 Esiste un'associazione tra allattamento al seno e riduzione del rischio di obesità nell'infanzia!
- n.4 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate luglio-agosto 2015

Documenti

- d.1 Le curve di crescita del bambino con paralisi cerebrale
Commento a cura di L. Brusadin e E. Valletta

Ambiente & Salute

- a&s.1 Esposizione agli ftalati durante la gravidanza e rischi fetali

L' Articolo del Mese

- am.1 Neurobiologia dell' effetto placebo

Poster congressi

- p.1 Tabiano 2014 (2° 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.acp.it/pagine-elettroniche

Redazione

redazione@quaderniacp.it

IN COPERTINA

"Red Boats, Argenteuil" (1875), olio su tela.
Claude Monet (1840-1926).

Efficacia della terapia combinata con isoniazide e rifampicina per il trattamento dell' infezione tubercolare latente in bambini ed adolescenti

Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group, Tuberculosis Trials Consortium

Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifampentine and isoniazid

JAMA Pediatr. 2015 Mar;169(3):247-55

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio clinico di non inferiorità, randomizzato multicentrico in aperto che valuta la sicurezza e l'efficacia di una terapia combinata con isoniazide e rifampicina della durata di 3 mesi nei confronti della tradizionale terapia con isoniazide per 9 mesi, per l'infezione tubercolare latente.

Popolazione

Coorte di 1058 soggetti, fra 2 e 17 anni (296 2-4aa, 539 <12 aa) con infezione tubercolare latente, arruolati in 29 studi effettuati in Canada, Stati Uniti, Brasile, Hong Kong (Cina) e Spagna [(23 studi del *Tuberculosis Trials Consortium* (TBTC) e 6 dell' *International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group* (IMPAACT)]. I soggetti sono stati assegnati ad uno dei due trattamenti mediante randomizzazione semplice. 905 sono stati ritenuti eleggibili per valutare l'efficacia, 1032 sono stati ritenuti eleggibili per valutare la sicurezza.

Intervento

1 dose alla settimana per 3 mesi (totale di 12 dosi) di Rifampicina + Isoniazide somministrate con supervisione da parte di una figura sanitaria professionale. Il trattamento è stato considerato completato nel caso di assunzione di almeno 11 dosi.

Controllo

1 dose al giorno per 9 mesi (totale 270 dosi) di Isoniazide somministrata senza supervisione, ma con controlli mensili. Il trattamento è stato considerato completato nel caso di assunzione di almeno 240 dosi.

Outcomens/Esiti

Obiettivo primario: confrontare la sicurezza dei due trattamenti preventivi. Sono stati confrontati i tassi di interruzione del trattamento avvenuti a causa di eventi avversi, tossicità di grado da 1 a 4 e morte per qualsiasi causa. Gli eventuali eventi avversi sono stati ricercati fino a 60 giorni dopo la somministrazione dell' ultima dose.

Obiettivo secondario: valutare in termini di non inferiorità l'efficacia della profilassi combinata rispetto a quella con solo Isoniazide. La diagnosi di malattia tubercolare entro i 33 mesi dall' arruolamento è stata la principale misura per testare l'efficacia

del trattamento.

Tempo

Arruolamento dall' 11 giugno 2001 al 17 dicembre 2010. Follow-up fino al 5 settembre 2013. Follow-up per l' eventuale evoluzione in TBC di 33 mesi, con controlli ogni 3 mesi fino a 21 mesi dopo l'arruolamento, in seguito ogni 6 mesi.

Risultati principali

Dei 471 randomizzati nel gruppo terapia combinata, 415 (88.1%) hanno completato il trattamento, contro 351 (80.9%) dei 434 del gruppo che hanno assunto solo Isoniazide ($P = 0.003$). Le interruzioni nei due bracci, attribuite ad evento avverso, sono state pari a 1.7% nel gruppo doppia terapia e a 0.5% nel gruppo che ha assunto isoniazide, differenza non significativa, rientrante nel range di equivalenza stabilito a priori (IC 95% della differenza dei tassi tra i due gruppi: 2.6 - 0.1) Per quanto riguarda il tipo di evento avverso, dei 539 randomizzati nel gruppo doppia terapia, 3 (0.6%) hanno presentato eventi avversi di grado 3 contro 1 (0.2%) dei 493 del gruppo trattato solo con Isoniazide. Nei due bracci non si è verificata alcuna epatotossicità, nessun evento avverso di grado 4 o decesso attribuibile alla terapia. Non è stata rilevata tubercolosi nel gruppo che ha assunto doppia terapia, mentre sono stati diagnosticati 3 casi nel gruppo trattato solo con Isoniazide. La differenza di efficacia della profilassi nei due bracci risulta pari a - 0.74%, inferiore al margine stabilito (0.75%) come criterio di non-inferiorità di efficacia.

Conclusioni

Per la prevenzione di tubercolosi, il trattamento per tre mesi con profilassi combinata, somministrata con diretta osservazione in bambini e adolescenti affetti da infezione tubercolare latente, è risultato efficace tanto quanto il trattamento per 9 mesi solo con Isoniazide somministrata senza supervisione. Il gruppo con somministrazione di doppia terapia ha presentato un più alto indice di completamento della cura e si è dimostrato sicuro.

Altri studi sull' argomento

Uno studio di metanalisi¹ ha rilevato che la profilassi con Isoniazide riduce del 59% il rischio di sviluppare tubercolosi in soggetti di 15 anni o più giovani. È stata rilevata necessità di ul-

teriori studi in bambini inferiori ai 2 anni e in quelli affetti da infezione HIV. Un ulteriore studio² ha dimostrato l'equivalenza costo-beneficio per la prevenzione della tubercolosi tra terapia con Isoniazide somministrata per 6 mesi o per 9 mesi. Più frequenti reazioni avverse, in particolare forme simil-influenzali, sono state riscontrate nella profilassi combinata Isoniazide/Rifapentina rispetto a quella con solo Isoniazide³. Una revisione della *Cochrane Infectious Diseases Group*⁴ ha valutato RCT relativi ad adulti e bambini con tubercolosi latente, HIV negativi, trattati con sola rifampicina o rifamicina in combinazione con INH, paragonati al trattamento con sola INH per 6 o 9 mesi. Sono stati inclusi 10 studi per un totale di 10.717 soggetti (adulti e bambini) con un follow-up tra 2 e 5 anni. La profilassi con la sola rifampicina per più brevi periodi non ha dimostrato una più alta frequenza di TBC attiva rispetto alla sola INH per più lungo tempo. Il completamento della profilassi è probabilmente più alto e gli eventi avversi meno frequenti con il trattamento più breve a base di Rifampicina. La combinazione di Rifampicina e INH non offre vantaggi rispetto alla più lunga profilassi con sola INH. La combinazione di Rifampicina con Pirazinamide è associata a una maggior frequenza di eventi avversi. La somministrazione settimanale di Rifapentina e INH ha prodotto un maggior completamento della profilassi, una minor tossicità epatica, ma è più probabile la sua interruzione dovuta a eventi avversi.

Che cosa aggiunge questo studio

Conferma l'efficacia della profilassi con solo isoniazide per 9 mesi. Evidenzia altresì che una profilassi più breve e più controllabile (isoniazide e rifapentina per 3 mesi) ottiene gli stessi risultati ma migliora la compliance.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: i criteri di inclusione, di esclusione e i tempi sono stati ben definiti. Un bias di selezione potrebbe derivare dal fatto che il reclutamento è cambiato nel corso dello studio,

essendo stato esteso ai bambini di età inferiore ai 12 anni in un secondo momento, dopo la conclusione degli studi di farmacocinetica, con conseguente sbilanciamento di questa fascia d'età. Per l'analisi statistica gli autori hanno stabilito chiaramente e a priori i cut-off per la sicurezza e per la non inferiorità. E' stata condotta una analisi per intention to treat. E' stata utilizzata una randomizzazione semplice, ma nell'analisi è stata valutata la differenza nelle caratteristiche demografiche dei due gruppi di trattamento, risultati sbilanciati per età e sesso. Lo studio è in aperto, ma la diagnosi di tubercolosi nel follow-up viene fatta in cieco da tre esperti indipendenti.

Conflitto di interesse: viene dichiarato che la Sanofi, ditta produttrice del farmaco Rifapentina, ha fornito finanziamenti e sponsorizzazioni, anche se non ha avuto alcun ruolo nel disegno e conduzione dello studio, nella raccolta, analisi ed interpretazione dei dati e nell'elaborazione e pubblicazione dello studio.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sovrapponibile alla nostra. L'accertamento da noi viene però effettuato quasi solamente attraverso il dipartimento di prevenzione. In Italia la Rifapentina non è reperibile, oltre che difficilmente dosabile nel bambino.

1. Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B et al. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2014;20;14:91
2. Pina JM, Clotet L, Sala MRet al. Is isoniazid for 6 months more cost-effective than isoniazid for 9 months? *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:768-73
3. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS et al. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):527-35.
4. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, et al. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 5;7:CD007545

L'uso di antipsicotici di seconda generazione sembra aumentare il rischio di insorgenza di diabete di tipo 2

Rubin DM, Kreider AR, Matone M, Huang YS, Feudtner C, Ross ME, Localio AR.

Risk for incident diabetes mellitus following initiation of second-generation antipsychotics among Medicaid-enrolled youths

JAMA Pediatr. 2015;169(4):e150285

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio retrospettivo di coorte per valutare se la terapia con farmaci antipsicotici di seconda generazione (SGA) si associ ad un aumento del rischio di incidenza di diabete mellito di tipo 2 (DM2).

Popolazione

1.328.985 giovani di età compresa fra 10 e 18 anni, con diagnosi di patologia mentale, registrati presso i servizi di assistenza sanitaria pubblica negli USA (Medicaid) da almeno 10 mesi consecutivi su 12 precedenti l'arruolamento. Di questi 107.551 iniziarono terapia con SGA. I criteri di esclusione erano: prescrizione di SGA o diagnosi di diabete nell'anno precedente l'arruolamento, terapia cronica con cortisonici inalatori o per via orale, diagnosi di schizofrenia, diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico.

Esposizione

Prescrizione di antipsicotico di seconda generazione (Risperidone, Ziprasidone, Aripiprazolo, Quetiapina, Olanzapina). I casi ed i controlli sono stati arruolati ogni mese a partire dai registri Medicaid. Le analisi sono state fatte su una serie di trials non randomizzati iniziati ogni mese.

Outcomes/Esiti

Incidenza di diabete di tipo 2 identificato tramite le visite e le prescrizioni farmacologiche durante il periodo di osservazione. Outcome secondario: esaminare il rischio di diabete nei vari regimi farmacologici, somministrazione singola o associata ad antidepressivi e altre molecole psicostimolanti.

Tempo

Da gennaio 2003 a dicembre 2007.

Il Tempo medio di follow-up è stato di 19.1 mesi per i soggetti trattati con SGA e 17.2 mesi per i non trattati.

Risultati principali

L'incidenza di DM2 risulta maggiore del 50 % nei soggetti esposti a SGA. OR = 1.51; (IC 95% a 1.35-1.69; p<0.001). Rispetto ai soggetti che assumono solo SGA il rischio risulta inoltre maggiore nei soggetti che utilizzano in associazione anche antidepressivi (OR 1.54; IC 95% 1.17-2.03; p=0.002) mentre non ci sono significative differenze nei soggetti che usano contem-

poraneamente farmaci stimolanti. Inoltre, confrontato con il risperidone, il rischio appare maggiore nei soggetti che assumono ziprasidone (OR, 1.61; IC 95% 0.99-2.64; p = 0.06) o aripiprazolo (OR 1.58; IC 95% 1.21-2.07; p=0.001) ma non in coloro che assumono quetiapina fumarato o olanzapina.

Conclusioni

Fra i giovani che iniziavano il trattamento con SGA c'era un rischio aumentato di diabete di tipo 2 e il rischio era più elevato in chi usava contemporaneamente farmaci antidepressivi. Paragonati a risperidone i più recenti antipsicotici non riducevano il rischio.

Altri studi sull'argomento

Numerosi studi, generalmente di piccole dimensioni, avevano già evidenziato il rischio di insorgenza di diabete nei pazienti in trattamento con SGA¹⁻³. Uno studio di coorte pubblicato nel 2010 ha evidenziato un'incidenza di disordini del metabolismo glucidico pari all'8.9 per 1000 [95% IC 6.6%-11.8%] nei sei mesi successivi all'inizio della terapia negli adolescenti trattati con SGA contro il 4.9 per 1000 [95% IC 3.9%-6.2%] in adolescenti non trattati⁴. Uno studio retrospettivo su 4070 bambini e adolescenti del South Carolina con DM e con prevalenza di depressione e psicosi rispettivamente del 10% e <4% ha evidenziato che l'uso di antipsicotici o antidepressivi da soli o in associazione aumenta il rischio da 1.3 a 2 volte di diagnosi di DM2 e di altre comorbidità (obesità, dislipidemia, ipertensione)⁵. Uno studio di coorte ha raccolto retrospettivamente i dati su oltre 28mila bambini e adolescenti in terapia con antipsicotici e confronto con oltre 14mila controlli in terapia con altri farmaci psicoattivi. Successivamente sono stati raccolti i dati prospettici di nuove diagnosi di DM2. L'utilizzo di antipsicotici ha aumentato di tre volte il rischio di comparsa di DM2 (numero necessario per osservare l'effetto di 633) con un aumento del rischio proporzionale alla durata del trattamento e persistente anche dopo un anno dalla sospensione della terapia. Una debolezza di questo studio è la mancanza di uno screening sui pazienti per la possibilità di una intolleranza al glucosio non riconosciuta sintomatologicamente con una possibile sottovalutazione del danno⁶⁻⁷. Molti studi riportano che sono poco osservate le linee guida che raccomandano il controllo regolare dei parametri metabolici durante la terapia con questi farmaci⁸. Non sono ancora chiari i meccanismi biochimici alla base delle alterazioni metaboliche. E' stata ipotizzata una predisposizione genetica individuale allo sviluppo di effetti collaterali di tipo metabolico⁹.

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio rafforza in modo inequivocabile, data la numerosità dei soggetti e la durata del follow-up, le segnalazioni già note relative al rischio di insorgenza di Diabete nei pazienti in trattamento con SGA.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: i criteri di inclusione ed esclusione e la modalità di arruolamento sono descritti chiaramente. Alcuni fattori confondenti (es. obesità ed alterata regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi) non sono considerati nell'analisi dei risultati. Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo nel quale i casi ed i controlli sono stati arruolati ogni mese a partire dai registri Medicaid. In tal modo le analisi sono state fatte su una serie di trials non randomizzati iniziati ogni mese. In una fase iniziale, per imitare la randomizzazione e per bilanciare le caratteristiche di base, sono stati utilizzati dei propensity score models per stimare la probabilità di esposizione ogni mese. Questi modelli includevano sesso, età, razza/etnia, condizione Medicaid, censo, diagnosi di salute mentale, una diagnosi di alterazioni lipidiche o di malattie metaboliche o ipertensione, storia di patologie croniche complesse, utilizzo di altri farmaci psicotropi nel mese in corso o nei tre precedenti. E' stata poi fatta una stima ponderata in base a queste caratteristiche in modo che queste assomigliassero a quelle dei soggetti trattati. Punti di forza dello studio sono la numerosità del campione in trattamento con antipsicotici, le condizioni di real practice e l'attenzione posta dagli autori nell'aggiustamento dei fattori confondenti.

Esiti: gli esiti analizzati sono significativi, per la gravità e cronicità della patologia indagata e anche per l'incremento continuo delle prescrizioni dei farmaci presi in esame.

Conflitto di interesse: gli autori non riportano conflitto di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la numerosità dei soggetti trattati in USA (0,5% della popolazione pediatrica iscritta a Medicaid) non è comparabile con la nostra. **Tipo di intervento:** i risultati sono riconducibili alla nostra realtà. E' raccomandabile un monitoraggio dei parametri metabolici nei pazienti in trattamento con SGA, come peraltro indicato dalle linee guida.

1. Zuddas A, Zanni R, Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(8):600-20.
2. Eapen V, John G. Weight gain and metabolic syndrome among young patients on antipsychotic medication: what do we know and where do we go? *Australas Psychiatry.* 2011;19(3):232-5.
3. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Jan;34(1):60-71.
4. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D, et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(4):344-51.
5. Jerrell JM, Tripathi A, Rizvi AA, et al. The risk of developing type 2 diabetes mellitus associated with psychotropic drug use in children and adolescents: a retrospective cohort analysis. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012;14(1)
6. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(10):1067-1075
7. Samaras K, Correll CU, Mitchell AJ, et al. Diabetes risk potentially underestimated in youth and children receiving antipsychotics. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(2):209-10
8. Raebel MA, Penfold R, McMahon AW, et al. Adherence to guidelines for glucose assessment in starting second-generation antipsychotics. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1308-14
9. Ngai YF, Sabatini P, Nguyen D, et al. Quetiapine treatment in youth is associated with decreased insulin secretion. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(3):359-64

Esiste un'associazione tra allattamento al seno e riduzione del rischio di obesità nell'infanzia!

Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP.

The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis

BMC Public Health. 2014 Dec 13;14:1267

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Revisione sistematica che intende investigare l'eventuale associazione tra allattamento al seno ed il rischio di obesità nell'infanzia.

Popolazione

25 studi condotti in 12 nazioni per un totale di 226,508 partecipanti.

Criteri di eleggibilità: studi che valutano la relazione tra allattamento e obesità, che riportano l'Odds Ratio aggiustato (AOR) e il relativo intervallo di confidenza (IC 95%) per tale associazione, i fattori di confondimento, la definizione di obesità e sovrappeso e il tipo di allattamento; soggetti inclusi di età superiore ad 1 anno di vita. Lingua di pubblicazione inglese o cinese.

Criteri di esclusione: lo studio riguardava un'altra malattia, dati duplicati, incompleti o insufficienti (non riportato l'intervallo di confidenza o il BMI), testo non completo, non ricerca primaria (commenti, lettere, abstract di conferenze). Se lo stesso campione di studio era usato in 2 o più studi veniva incluso quello con un periodo più lungo di follow up o un maggiore campione.

Database ricercati: PubMed, EMBASE e CINAHL Plus (con testo disponibile).

Esposizione

Allattamento al seno verso il non allattamento al seno. Inoltre è stato raccolto il dato della durata dell'allattamento al seno. Sono state misurate anche i seguenti fattori confondenti: peso alla nascita, genere, istruzione età sovrappeso e abitudine al fumo della madre, stato socioeconomico, abitudini dietetiche e attività fisica.

Outcomens/Esiti

Rischio di obesità o sovrappeso nell'infanzia.

Tempo

Articoli pubblicati tra il 1997 e agosto 2014.

Risultati principali

Dalla metanalisi risulta che l'allattamento al seno risulta associato con un minor rischio di obesità (AOR= 0.78; 95% CI: 0.74- 0.81) (vedi **Glossario**). L'allattamento al seno per più di 7 mesi mostra una maggiore protezione (AOR = 0.79, 95% CI:

0.70, 0.88), rispetto all'allattamento al seno esclusivo per meno di 3 mesi che riduce solo del 10% il rischio di obesità. Viene riscontrato un effetto dose risposta tra durata dell'allattamento al seno e rischio di obesità.

Conclusioni

La metanalisi mostra che l'allattamento al seno è un fattore protettivo di adiposità, in contrasto con i risultati di parecchi altri studi, che non hanno mostrato nessuna relazione tra obesità ed allattamento. Ulteriori ricerche sarebbero necessarie per distinguere i dati tra allattamento al seno esclusivo, misto e con sola formula e tra i vari confondenti (vedi **Box**).

Altri studi sull'argomento

La ricerca è stata effettuata solo sui più recenti studi osservazionali. Uno studio¹ prospettico di coorte eseguito ad Amsterdam riguardante 3367 bambini tra 6 mesi e 5-6 anni di età, non evidenzia nessuna differenza tra sovrappeso e tipo di allattamento. Il limite di tale studio è che la durata di allattamento al seno è di 3 mesi. Invece in un altro studio² riguardante 302 bambini caucasici, si evidenzia che l'allattamento al seno per almeno 3 mesi associato ad un inizio dell'alimentazione complementare dopo i sei mesi protegge dall'obesità all'età di 6 anni. Uno studio³ brasiliano di 2209 bambini (12-24 mesi) evidenzia che l'allattamento al seno esclusivo per almeno 6 mesi riduce la prevalenza di obesità (5.7% vs 9.1%) all'età di 2 anni in zone socialmente deprivate. In uno studio trasversale, 8207 bambini (2-5 aa) allattati al seno hanno una probabilità di 5.3% maggiore di avere un peso normale (p=0.002) rispetto ai bambini allattati artificialmente e minor probabilità di essere obesi (p<0.001) rispetto a chi non è mai stato allattato al seno⁴.

Che cosa aggiunge questo studio

L'allattamento al seno è associato a una riduzione del rischio di obesità in particolare se protratto oltre 7 mesi.

Commento (vedi Box)

Validità interna (punti di forza)

Disegno dello studio: Lo studio è ben condotto, la ricerca è con-

dotta da due operatori, le modalità sono indicate e valide. Viene valutata ed indicata l'eterogeneità degli studi selezionati. Viene condotta una *sensitivity analysis* per controllare i possibili fattori confondenti, si tiene conto del tipo di studio, della definizione di obesità e del tipo di allattamento al seno. Limite riconosciuto dagli stessi autori è che vi è probabilmente un *publication bias*, sono stati infatti considerati solo articoli in lingua inglese (24) e cinese (1), e non sono stati considerati gli studi non pubblicati.

Esiti: clinicamente rilevanti.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: bambini seguiti presso i nostri ambulatori.

Tipo di intervento: possibile e rilevante.

-
1. Van del Willik, Vrijkotte TG, Altenburg TM et al. Exclusively breastfed overweight infants are at the same R of formula fed overweight infants. *Arch Dis Child* 2015; 100(10):932-7
 2. Škledar MT, Milošević M. Breastfeeding and the time of complementary food introduction as a predictor of obesity in children. *Cent Eur J Public Health* 2015;23(1):26-31
 3. Assunção ML, Ferreira HS, Coutinho SB et al, Protective effect of breastfeeding against overweight can be detected as early as the second year of life: a study of children from one of the most socially-deprived areas of Brazil. *J Health Pop Nutr* 2015;33(1):85-9
 4. Hansstein FV. The Impact of Breastfeeding on Early Childhood Obesity: Evidence From the National Survey of Children's Health. *Am J Health Promot.* 2015 May 14. [Epub ahead of print]

Box

La forza delle prove di una metanalisi

Una funzione protettiva dell'allattamento al seno sull'obesità può avere un significato rilevante in età pediatrica. Anche un piccolo effetto protettivo con un odd ratio non molto distante dal valore di 1 (effetto nullo), potrebbe avere un forte impatto a livello di salute di popolazione. Non esiste un meccanismo d'azione accertato per questo effetto dell'allattamento al seno, anche se sono presenti diversi meccanismi plausibili¹. Per questo motivo sono stati fatti molti studi sull'influenza dell'allattamento verso la crescita di peso nell'età pediatrica. Moltissimi sono gli studi osservazionali e rari i trial randomizzati per misurare l'associazione e la relazione causa-effetto. La scheda eseguita dal gruppo di lettura segnala gli ultimi studi osservazionali sull'argomento dalle conclusioni non univoche. Un recente studio di coorte non rileva alcun beneficio dall'allattamento al seno sottolineando, invece, la forte associazione dell'obesità con una rapida crescita di peso nei primi sei mesi di vita (>0.67DS del peso per età), indipendentemente dal modo di alimentazione². L'allattamento materno con funzione protettiva sull'eccesso di peso è un argomento molto dibattuto, dove le prove di efficacia talvolta sono contrastanti. Come mai queste differenze?

Quando ci troviamo a che fare con molteplici studi con risultati discordanti o di differente qualità metodologica o di dimensioni insufficienti ci rivolgiamo alla tecnica della metanalisi. Una rapida ricerca su PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) ha visualizzato una decina di revisioni sistematiche sull'argomento negli ultimi 10 anni oltre alle due metanalisi prodotte dal WHO³⁻⁴.

Le metanalisi sono utilizzate per migliorare la potenza statistica, risolvere controversie quando gli studi mostrano risultati contrastanti, migliorare le stime dell'effetto (in questo caso l'odds ratio) e per rispondere a quesiti talvolta non considerati nei singoli studi. Infine, il confronto tra i diversi studi effettuato nel corso della metanalisi permette di osservare il tema che si sta affrontando in una cornice più ampia. L'assunto di una metanalisi è che tutti gli studi stiano misurando la stessa esposizione e lo stesso esito. Se così, le differenti odds ratio possono essere spiegate attraverso le diverse tipologie di studio e dalle differenze nella grandezza del campione preso in esame. Tuttavia una metanalisi non può sempre risolvere le problematiche che si affrontano durante il confronto tra i diversi studi⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸. Le **caratteristiche dello studio** possono influenzare fortemente la rilevazione dei dati. In uno studio prospettico la raccolta delle informazioni è contemporanea agli eventi osservati, mentre in uno studio retrospettivo si richiede al genitore di ricordare la successione degli eventi: «per quanto tempo ha allattato al seno», «per quanto tempo ha fatto un allattamento misto» e così via, con un rischio di sotto o sovrastimare l'esposizione; una distorsione definita **bias di rievocazione** o **recall bias**. Ci sono differenti approcci tra gli studi sulla **misurazione dell'esposizione** all'allattamento, dalla rigida categorizzazione: «ha allattato» vs «non ha mai allattato», ad altri studi che, più correttamente, indagano la durata dell'allattamento; un'analisi ad hoc in questa metanalisi ha evidenziato che i bambini allattati al seno oltre i 7 mesi avevano meno probabilità di diventare obesi (OR corretta per fattori confondenti 0.79, IC95% 0.70-0.88) con un decremento dell'effetto associato alla riduzione della durata dell'allattamento. Inoltre gli studi potrebbero aver utilizzato **definizioni differenti** per l'esposizione allattamento o per l'esito obesità. Le norme culturali (religione, etnia, stato economico e sociale) possono selezionare gruppi specifici di popolazione non rappresentativi dell'intera popolazione, un **bias di selezione**, non permettendo la generalizzabilità dei risultati ottenuti.

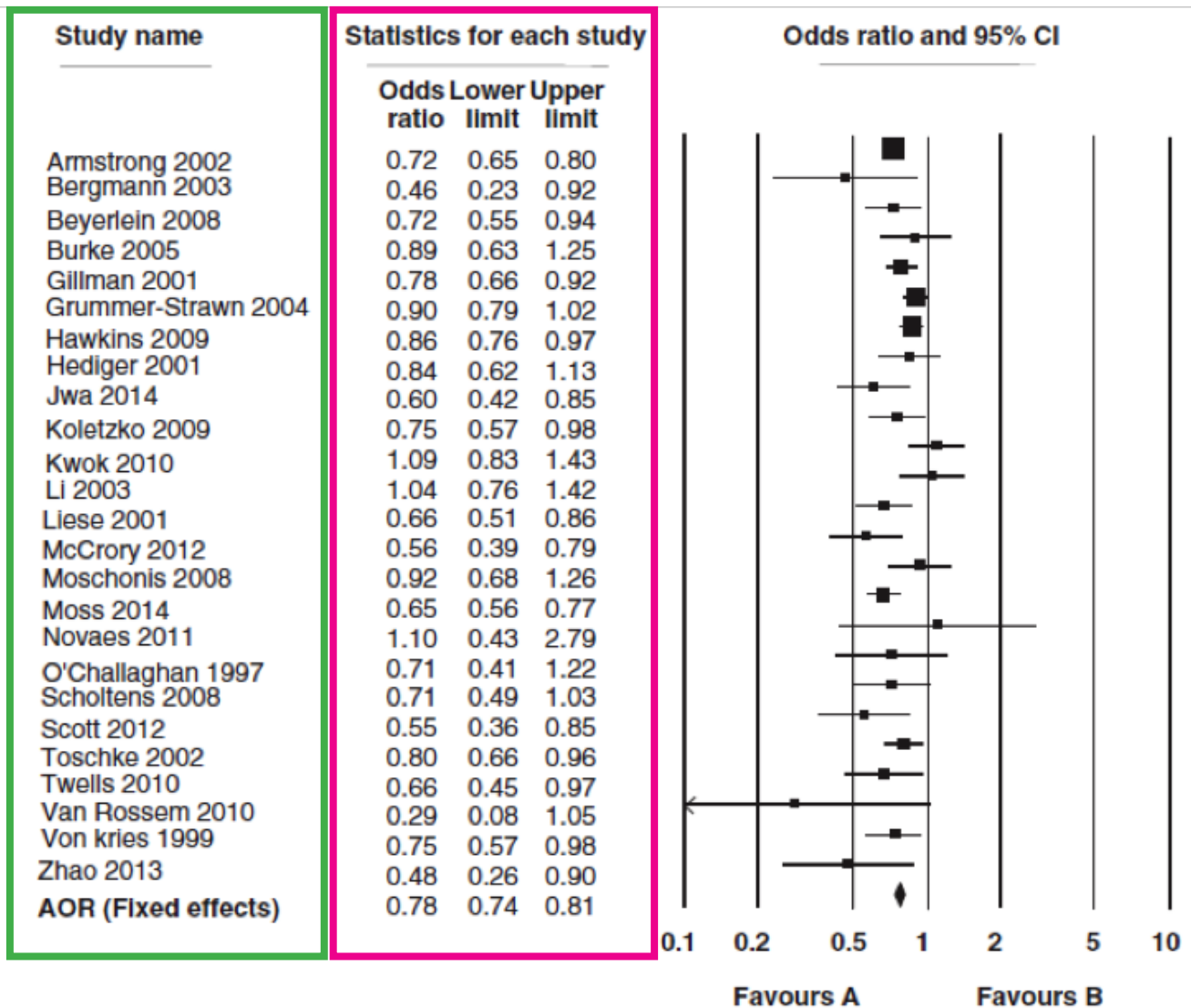
Il tema indagato è ricco di **fattori confondenti**, ossia variabili associate sia all'esposizione che all'esito. L'età, la scolarità, l'attività fisica materna, il BMI pregravidico, l'abitudine al fumo in gravidanza, il BMI paterno, l'età gestazionale, il peso alla nascita, il genere del bambino, la curva di crescita nei primi mesi di vita, il periodo di introduzione dell'alimentazione complementare e la loro qualità nutritiva sono tutte variabili che possono influire sull'esito. La loro incompleta ricerca potrebbe favorire conclusioni errate circa una possibile associazione causale tra esposizione all'allattamento e obesità. In alcuni casi si potrebbe parlare anche di **causalità inversa**. Ad esempio un bambino allattato al seno, "crescendo di meno" rispetto a un bambino allattato artificialmente può avere la probabilità di essere divezzato precocemente e con cibi ipercalorici, favorendo il sovrappeso; in questo ipotetico scenario l'allattamento materno diventerebbe un fattore favorente l'eccesso di peso. Un altro fattore che può concorrere a indebolire la conclusione della metanalisi è il **publication bias**, ossia la mancata raccolta di tutti gli studi disponibili a causa della loro non pubblicazione, di una ricerca non esaustiva sulle banche dati o a causa dell'esclusione per lingua (in questa metanalisi le lingue accettate erano l'inglese e il cinese). A causa di tutte queste variabili, per confermare il risultato quantitativo della metanalisi si possono effettuare alcune verifiche statistiche. Il calcolo dell'**eterogeneità** misura l'incompatibilità del confronto tra i diversi studi o perché clinicamente differenti o perché statisticamente non correlabili; in questa metanalisi l'eterogeneità era $I^2 = 45.28\%$, un valore accettabile. La **Sensitivity analysis** è un processo che valuta quanto un risultato sarebbe sensibile a cambiamenti di fattori come il rischio di base, l'esito migliore o peggiore; questa analisi eseguita raggruppando gli studi per disegno (di coorte, trasversale), per definizione di obesità, per definizione o tipo di allattamento, e per attività fisica ha confermato il dato di odds ratio della metanalisi.

1. World Health Organization technical staff. Exclusive breastfeeding to reduce the risk of childhood overweight and obesity. September 2014 http://www.who.int/elena/bbc/breastfeeding_childhood_obesity/en/
2. van der Willik EM, Vrijkotte TG, Altenburg TM, et al. Exclusively breastfed overweight infants are at the same risk of childhood overweight as formula fed overweight infants. Arch Dis Child. 2015; 100(10):932-7
3. Horta BL, Bahl R, Martinés JC, et al. Evidence of the Long-Term Effects of Breastfeeding. World Health Organization 2007 http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595230_eng.pdf
4. Horta BL, Victora CG. Long-term effects of breastfeeding. Geneva: World Health Organization 2013 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307_eng.pdf?ua=1
5. Brion MJ, Lawlor DA, Matijasevich A et al. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohorts. Int J Epidemiol. 2011;40:670-80
6. Smithers LG, Kramer MS, Lynch JW. Effects of Breastfeeding on Obesity and Intelligence: Causal Insights From Different Study Designs. JAMA Pediatr. 2015;169:707-8
7. Adair LS. Methods appropriate for studying the relationship of breast-feeding to obesity. J Nutr. 2009;139:408S-11S
8. Arenz S, von Kries R. Protective effect of breastfeeding against obesity in childhood. Can a meta-analysis of observational studies help to validate the hypothesis? Adv Exp Med Biol. 2005;569:40-8

Glossario

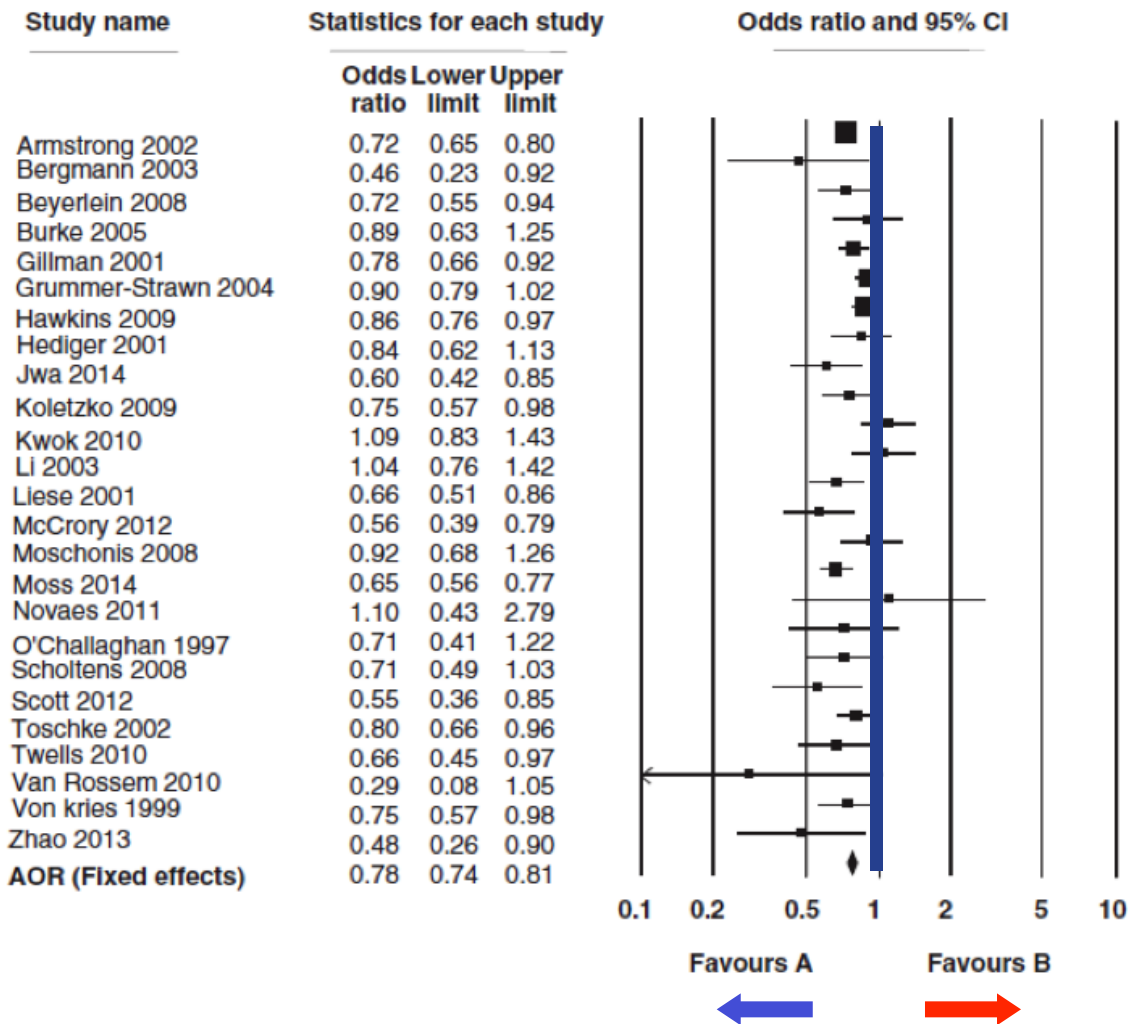
Come si legge un blobbogramma (forest-plot)

Un blobbogramma (o forest plot) è una rappresentazione grafica dei dati dei singoli studi inclusi nella revisione sistematica e del risultato della loro aggregazione quantitativa. Nella colonna a sinistra (rettangolo verde) sono indicati gli studi che sono stati selezionati in accordo con i criteri di inclusione ed esclusione scelti dagli autori della revisione sistematica. Nella seconda colonna (rettangolo rosa) sono indicati gli odds ratio e gli intervalli di confidenza di ogni studio. Sulla destra la rappresentazione grafica descrive visivamente la distribuzione dei risultati e la loro aggregazione a formare un unico risultato finale (metanalisi).



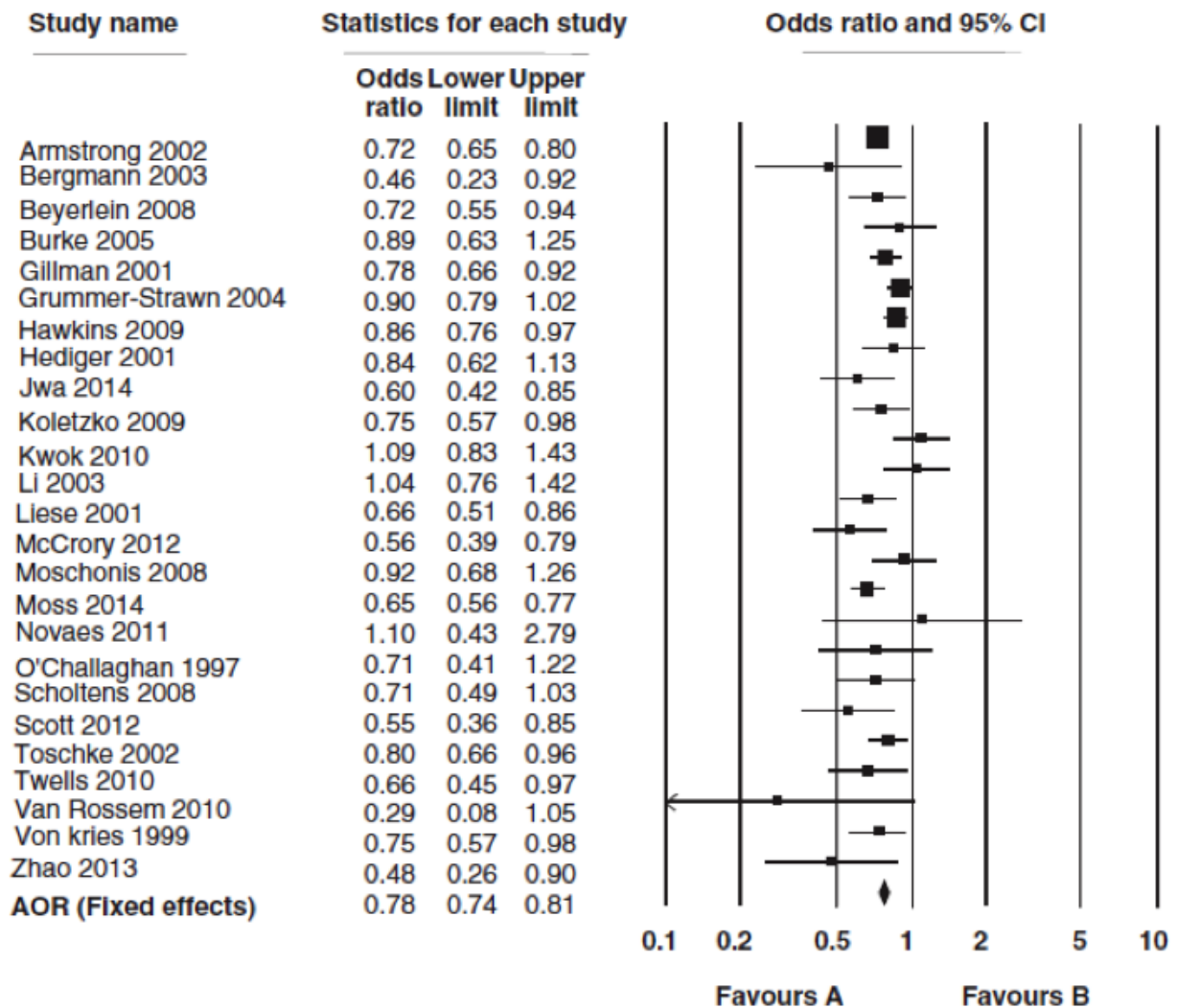
La linea della non differenza

La linea verticale centrale (in blu) indica l'odds ratio 1 ossia il punto dove non è presente effetto a favore o a sfavore dell'esposizione (nel nostro caso: l'allattamento al seno). È la linea di non associazione o della non differenza: un odds ratio uguale a 1 indica la presenza di nessun rischio o di nessuna probabilità. I risultati a sinistra del punto 1 sono a favore dei benefici dell'allattamento al seno (freccia blu) mentre, se a destra, non indicano un effetto protettivo dell'allattamento sull'eccesso di peso (freccia rossa).



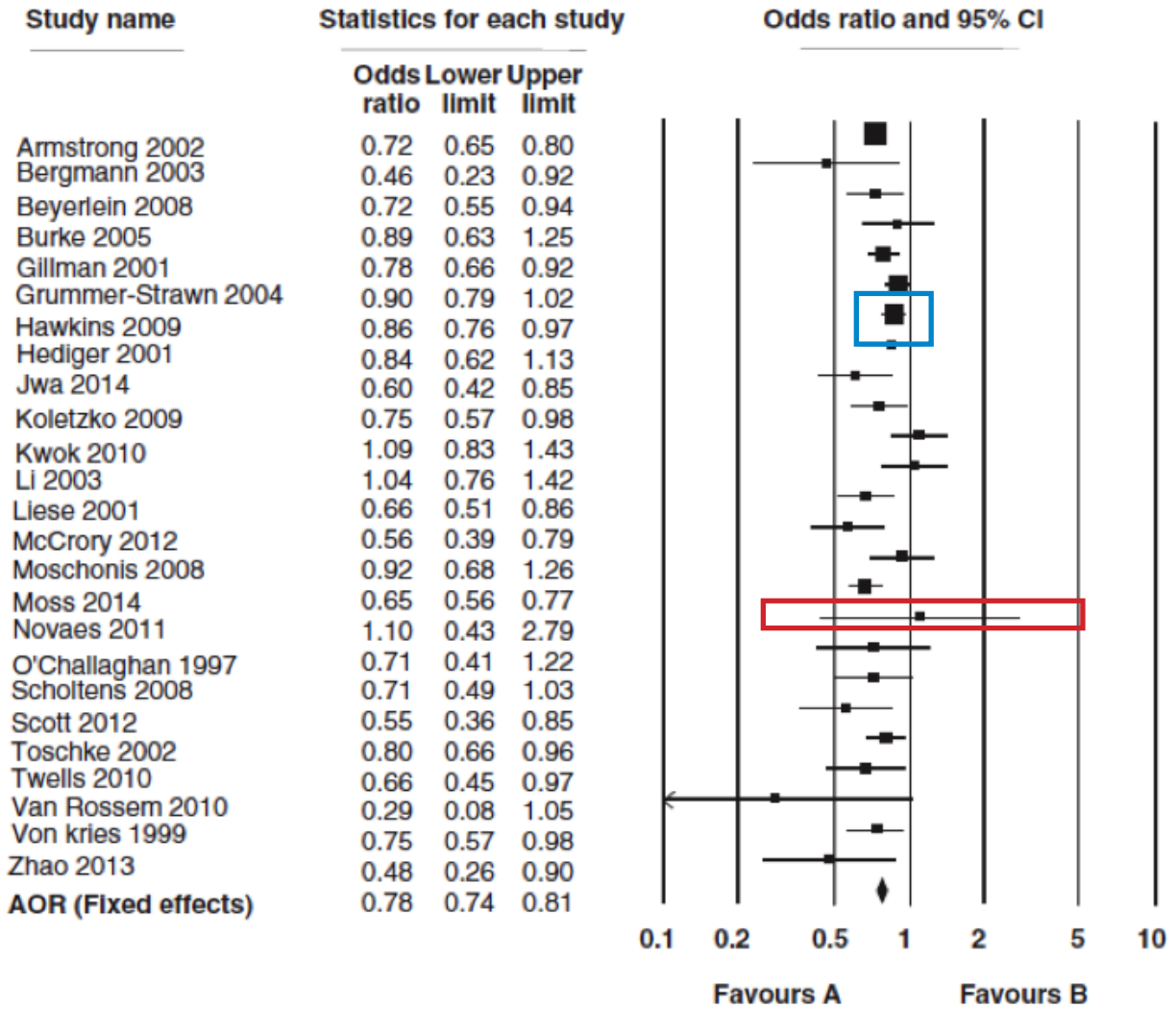
Odds ratio e intervallo di confidenza

Il risultato finale di ogni studio è rappresentato visivamente con un quadratino posizionato a destra o sinistra della linea verticale 1. La grandezza del quadrato è proporzionale alla numerosità del campione di popolazione coinvolto nello studio. Le linee orizzontali a destra e a sinistra di ogni quadratino rappresentano gli intervalli di confidenza (IC); queste linee indicano la stima dei valori per cui è probabile che tutta la popolazione (e non soltanto il campione che è stato valutato nello studio) abbia gli stessi risultati. Se le linee sono lunghe (IC ampio) indicano una certa imprecisione nella stima, mentre un IC ristretto, ossia linee a sinistra e a destra brevi, indicano una buona precisione della stima e la scelta di un campione idoneo come numerosità per quella ricerca.



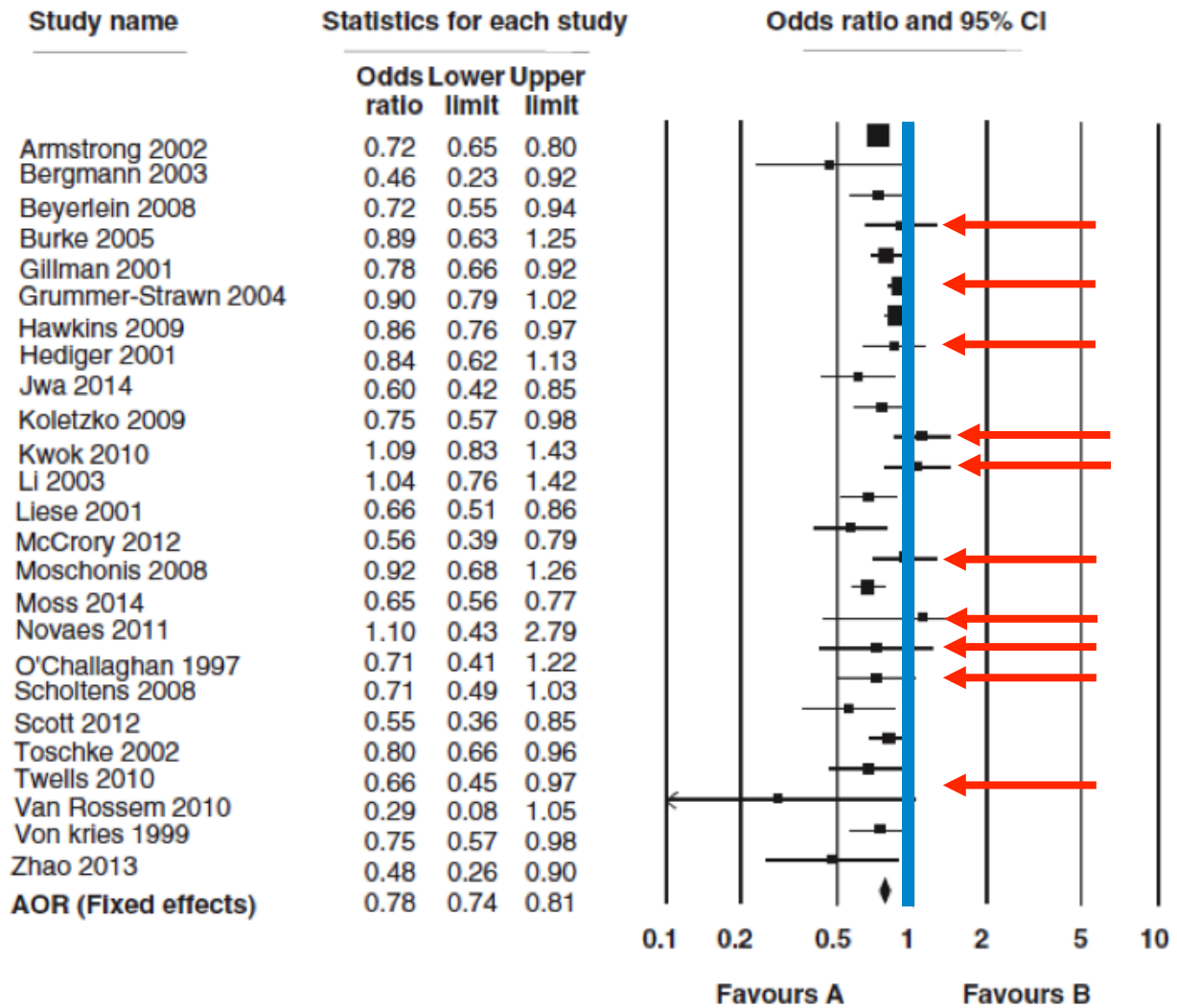
Odds ratio e intervallo di confidenza

Nello studio di Novaes 2011 (rettangolo rosso) l' IC è molto ampio, indicando una scarsa precisione della stima nella popolazione dei risultati ottenuti e, indirettamente, indicando anche la scarsa numerosità del campione, leggibile dalla dimensione del quadratino. Lo studio di Hawkins 2009 (rettangolo azzurro) ha un IC molto ristretto, riconoscibile dalle linee orizzontali destra e sinistra molto brevi che indicano una buona stima dell'effetto; il quadrato più grande indica una numerosità del campione elevata rispetto agli altri studi.



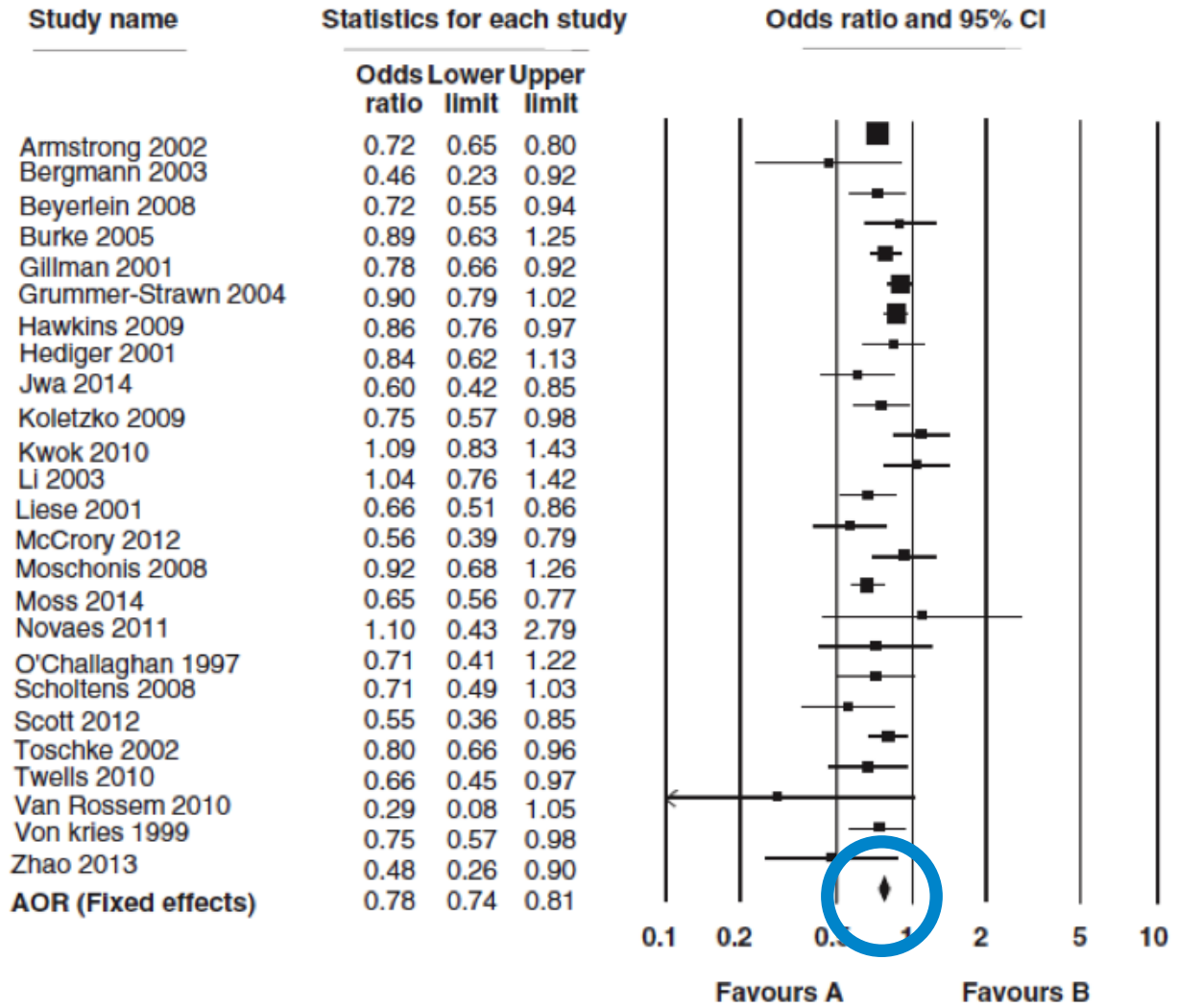
Intervallo di confidenza e linea della non differenza

Se l'IC interseca la linea verticale 1 (freccia rossa) significa che l'effetto osservato su quel campione di popolazione è dovuto molto probabilmente al caso, ossia non è significativo, anche se l' odds ratio indica un valore a destra o a sinistra di 1. Nel nostro forest plot, questo è il caso dello studio di Novaes, così come per altri studi (Burke 2005, Grummer-Strawn 2004, Hediger 2001, Kwok 2010, Li 2003, Moschonis 2008, O'Challaghan 2007, Scholtens 2008, Van Rossem 2010).



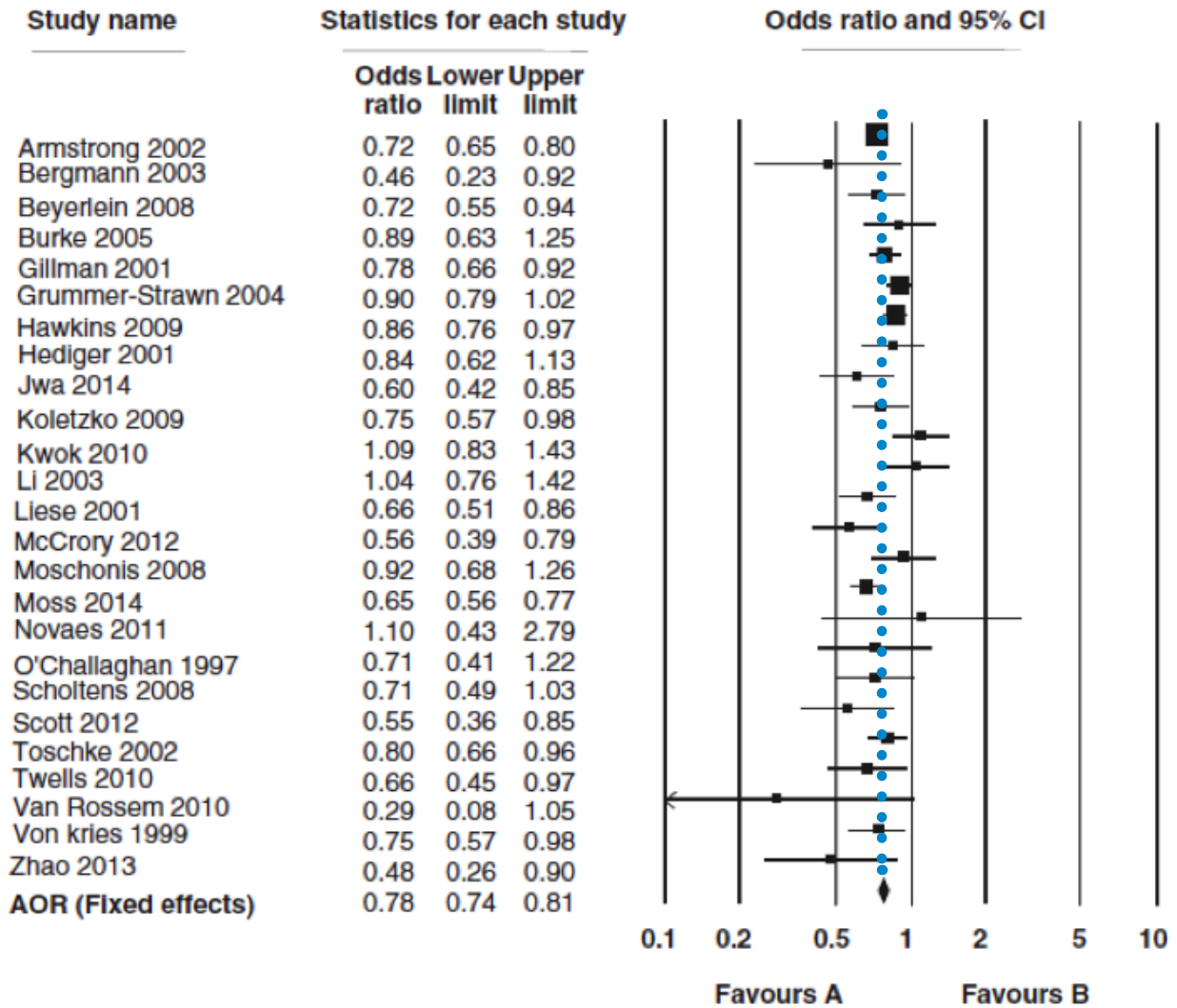
Il diamante

Il diamante o rombo o losanga (cerchiato in blu) rappresenta il risultato combinato sommando statisticamente tutti gli studi. La grandezza del diamante indica la numerosità del campione complessivo mentre la sua larghezza esprime l'entità dell'intervallo di confidenza. Nella nostra metanalisi, il diamante è poco ampio e non attraversa la linea dell'1, per cui il risultato è statisticamente significativo.



L'eterogeneità

La variabilità nella stima dell'effetto tra i diversi studi indica l'eterogeneità di una metanalisi. Se gli studi presentano un'ampia eterogeneità, i risultati della metanalisi devono essere considerati poco affidabili. Il blobbogramma può offrire una visualizzazione grafica di questa grandezza statistica. L'eterogeneità è accettabile quando una linea immaginaria verticale (linea tratteggiata in blu), a partenza dal diamante, incontra tutte le linee orizzontali nere, ossia le stime dell'effetto di ogni singolo studio.



Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (luglio – agosto 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 luglio ad agosto 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 Luglio-Agosto 2015 (Issue 7,8 2015)

1. Antibiotics for preventing recurrent sore throat
2. Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults
3. Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews
4. Interventions for preventing the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease
5. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood
6. Oral zinc for the prevention of hyperbilirubinaemia in neonates
7. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes
8. Topical tacrolimus for atopic dermatitis
9. Binocular versus standard occlusion or blurring treatment for unilateral amblyopia in children aged three to eight years
10. Effects of total fat intake on body weight
11. Sublingual immunotherapy for asthma
12. The use of propofol for procedural sedation in emergency departments

Revisioni sistematiche di area pediatrica aggiornate Luglio – Agosto 2015 (Issue 7, 8 2015)

1. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants
2. Deworming drugs for soil-transmitted intestinal worms in children: effects on nutritional indicators, haemoglobin, and school performance
3. Early discharge with home support of gavage feeding for stable preterm infants who have not established full oral feeds
4. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children
5. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes
6. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development
7. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus
8. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia
9. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy
10. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP)
11. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates
12. Nutritional support in children and young people with cancer undergoing chemotherapy
13. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults
14. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants
15. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis

Antibiotici per prevenire il mal di gola ricorrente

Antibiotics for preventing recurrent sore throat

Ng GJ

Antibiotics for preventing recurrent sore throat.

Cochrane Database Syst Rev. 2015

L'utilizzo degli antibiotici riduce la ricorrenza del mal di gola?

Non esistono RCT che confrontano negli adulti e nei bambini con mal di gola ricorrente (più di 3 episodi in un anno) l'efficacia dell'antibiotico nel ridurre gli episodi nei dodici mesi successivi. Per contro sono ben noti gli effetti avversi e i costi della terapia antibiotica. E' necessario un RCT di alta qualità che valuti l'effetto dell'antibiotico vs placebo nel mal di gola ricorrente secondo i seguenti outcomes: incidenza di mal di gola ricorrente, giorni di lavoro/scuola persi, incidenza di complicanze.

Terapia intermittente con cortisonici inalatori verso placebo nell'asma persistente in bambini e adulti

Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults

Chong J

Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults

Cochrane Database Syst Rev. 2015

Nell'asma persistente sia nei bambini che negli adulti le linee guida internazionali indicano di utilizzare giornalmente i cortisonici inalatori (ICS). Tuttavia, nella realtà, spesso queste medicine sono usate a intervalli irregolari dai pazienti. Evidenze recenti suggeriscono che l'uso intermittente dei ICS, iniziando il trattamento precocemente alla comparsa dei sintomi, può dare beneficio nel ridurre la severità della riacutizzazione d'asma. Obiettivo di questa revisione è stato quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'uso intermittente degli ICS verso placebo in bambini ed adulti con sintomi di asma persistente, valutando RCT in cui non si utilizzavano altri farmaci se non corticosteroidi orali durante le riacutizzazioni. Sono stati individuati 6 RCT (490 bambini in età prescolare - 145 bambini in età scolare - 240 adulti con asma lieve persistente) con trattamento di durata da 12 a 52 settimane. Nei bambini in età prescolare l'utilizzo degli ICS all'inizio dei sintomi riduce della metà il rischio di riacutizzazione che richiede cortisone per os (490 bambini OR: 0.48; 95% IC 0.31-0.73, con evidenza di qualità moderata e minima eterogeneità) e migliora i sintomi notturni e diurni senza associarsi a un maggior rischio di eventi avversi gravi (439 bambini OR 0.42; 95% IC 0.17-1.02, evidenza di bassa qualità), a una differenza nelle ospedalizzazioni o nella qualità di vita percepita dai genitori. Anche nei bambini in età scolare e negli adulti i dati provenienti da un solo studio evidenziano che il rischio del ricorso al cortisone per os è ridotto ma in minor misura e con evidenza di bassa qualità (145 bambini in età scolare OR 0.57; IC 95% 0.29 - 1.12; 240 adulti, OR 0.10; 95% IC 0.01-1.95). L'uso degli ICS non era, in questi gruppi, associato ad alcuna riduzione del tasso di ospedalizzazione, a un miglioramento dei sintomi diurni e notturni di asma o a una riduzione degli eventi avversi. Non c'è stata soppressione della crescita sia nei bambini in età scolare che in età prescolare. Gli autori concludono che nonostante i risultati favorevoli all'uso intermittente degli ICS, le evidenze sono ancora troppo deboli per consigliare l'uso intermittente degli ICS nell'asma persistente. Occorrono studi più ampi per confermare questi risultati.

La supplementazione materna in gravidanza e/o allattamento con n3-LCPUFA per prevenire il rischio di allergie nei primi anni di vita

Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood

Gunaratne AW

Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood

Cochrane Database Syst Rev. 2015

La supplementazione durante la gravidanza e/o l'allattamento con gli omega-3 (acidi grassi a lunga catena polinsaturi numero 3 n-3 LCPUFA), per la loro azione anti-infiammatoria, riduce il rischio nei figli di sviluppare allergia (alimentare, eczema, rinite allergica, broncospasmo/asma)? Sono stati selezionati 8 RCT per un totale di 3366 donne e 3175 bambini, la supplementazione era avvenuta in gravidanza (5 RCT), in allattamento (2 RCT) o in entrambi i periodi (1 RCT).

Il rischio di bias era variabile e soltanto due studi presentavano un rischio basso. La supplementazione con n-3 LCPUFA evidenzia una chiara riduzione del rischio complessivo di sviluppare allergia (diagnosticata clinicamente e IGE mediata) nei bambini tra 12 e 36 mesi (RR) 0.66, 95% CI da 0.44 a 0.98; 2 RCTs; 823 bambini), ma non oltre i 36 mesi (RR 0.86, 95% CI da 0.61 a 1.20; 1 RCT, 706 bambini). Nell'analisi specifica: per le reazioni alimentari riduzione del rischio nei primi 12 mesi ma in età più avanzate i risultati non sono chiari; per l'eczema riduzione del rischio tra 12 e 36 mesi; non chiare differenze nel rischio tra supplementati e non per la rinite allergica e il broncospasmo/asma. La sensibilizzazione all'uovo e ad altri tipi di allergene è significativamente minore tra 12 e 36 mesi. Infine la supplementazione con n-3 LCPUFA non aumenta il rischio di emorragia nel postpartum e di infezioni precoci nel bambino. Gli autori concludono che c'è un'evidenza limitata in supporto della supplementazione con n3-LCPUFA in gravidanza e/o allattamento nel ridurre il rischio di malattia allergica nei bambini.

La supplementazione per via orale dello zinco nel neonato previene l'iperbilirubinemia?

Oral zinc for the prevention of hyperbilirubinaemia in neonates

Mishra S

Oral zinc for the prevention of hyperbilirubinaemia in neonates.

Cochrane Database Syst Rev.

Dal 6 al 10% dei neonati sviluppa iperbilirubinemia che richiede trattamento e la fototerapia ne è la colonna portante. E' stato riportato che la supplementazione orale di zinco, verosimilmente riducendo la circolazione enteroepatica, riduce la bilirubina totale circolante. Solo uno studio (bambini) rispondeva ai criteri di selezione: neonati a termine e pretermine sottoposti a supplementazione orale di zinco da 10 a 20 mg/giorno, iniziata nelle prime 96 ore di vita, di qualsiasi durata confrontata verso placebo. In questo studio la bilirubina totale era simile nei due gruppi tuttavia la durata della fototerapia è risultata significativamente minore nel gruppo supplementato con lo zinco. Gli effetti avversi come vomito, diarrea, e rash cutaneo è risultata simile nei due gruppi. Gli autori di questa revisione concludono che nella prima settimana di vita la supplementazione orale di zinco non riduce l'iperbilirubinemia o il ricorso alla fototerapia.

Uso del tacrolimus topico nella dermatite atopica

Topical tacrolimus for atopic dermatitis

Cury Martins J

Topical tacrolimus for atopic dermatitis.

Cochrane Database Syst Rev. 2015

In questa revisione è stato valutato se il tacrolimus topico nelle forme di dermatite atopica moderata-severa è più efficace di altri trattamenti ed è sicuro, sia negli adulti che nei bambini. Sono stati inclusi 20 studi per un totale di 5885 pazienti. La variabilità dei farmaci utilizzati ha reso impossibile effettuare una metanalisi. Gli autori concludono che il

tacrolimus 0.1% è più efficace dei corticosteroidi a bassa potenza, del pimecrolimus 1% e del tacrolimus 0.03%. Questa evidenza è meno forte se il confronto viene fatto con corticosteroidi di moderata potenza. Il Tacrolimus 0.03% è superiore del pimecrolimus 1% e dei corticosteroidi di lieve potenza. Entrambe le formulazioni appaiono sicure e non è emerso un maggior rischio di sviluppo di tumori o atrofia della cute. Tuttavia i dati attuali sono pochi per cui i risultati di questa revisione hanno un'evidenza attualmente limitata, inoltre non sono stati valutati i costi.

Trattamento binoculare per l'ambliopia verso i trattamenti tradizionali (l'occlusione o l'offuscamento farmacologico) in bambini dai 3 agli 8 anni

Binocular versus standard occlusion or blurring treatment for unilateral amblyopia in children aged three to eight years

Taylor V

Binocular versus standard occlusion or blurring treatment for unilateral amblyopia in children aged three to eight years

Cochrane Database Syst Rev. 2015

I trattamenti attuali per l'ambliopia nei bambini, l'occlusione o l'offuscamento farmacologico con gocce di atropina dell'occhio sano, hanno avuto un successo limitato. La compliance da parte dei bambini e delle famiglie a questi tipi di trattamento è bassa tant'è che meno di 2/3 dei bambini sviluppa una visione normale nell'occhio pigro e la visione tridimensionale spesso non migliora. Un nuovo approccio basato sulla presentazione attraverso film o giochi al computer, di immagini separate per ciascun occhio, in cui all'occhio sano vengono fornite immagini simili a quelle viste dall'occhio pigro sembra portare a migliori risultati, cercando di bilanciare l'input visivo che ciascun occhio invia all'encefalo. Questo tipo di trattamento sembra inoltre aumentare la compliance dei bambini alla terapia. Sono stati definiti dei criteri di selezione molto precisi: RCT coinvolgenti bambini dai 3 agli 8 anni con ambliopia unilaterale definita come miglior acuità visiva (con la correzione migliore possibile) peggiore di 0.200 logMAR nell'occhio ambliopico e uguale o migliore di 0.200 logMAR nell'occhio sano; in presenza di un fattore di rischio ambliogenico come anisometropia, strabismo o entrambi. Prima dell'arruolamento i pazienti dovevano essere stati sottoposti a ciclopegia e a una valutazione oftalmologica completa comprendente anche la valutazione del fondo dell'occhio, in più i partecipanti dovevano aver completato un periodo di trattamento ottico se indicato e la miglior acuità visiva corretta nell'occhio ambliopico doveva essere rimasta invariata per due controlli consecutivi nonostante una buona compliance nel portare gli occhiali. I partecipanti non dovevano aver ricevuto nessun altro tipo di trattamento oltre quello ottico prima dell'arruolamento. Il trattamento binoculare poteva essere di qualsiasi tipo e poteva essere somministrato con differenti strumenti: computer con monitor osservati tramite occhiali con otturatore LCD o schermi portatili tra cui schermi dei cellulari con sovrapposizione di prismi lenticolari.

Il gruppo di controllo doveva aver ricevuto il trattamento standard per la ambliopia (occlusione o offuscamento farmacologico dell'occhio migliore) sia a tempo pieno (in tutte le ore di veglia) che parziale (da 1 a 12 ore al giorno). L'outcome primario su cui effettuare la metanalisi era la distanza media tra l'acuità visiva meglio corretta nell'occhio ambliopico a 12 mesi dopo la cessazione del trattamento. Non è stato trovato alcun studio, quindi attualmente non sono disponibili studi clinici che offrono un'evidenza standardizzata della sicurezza ed efficacia dei trattamenti binoculari, ma i risultati di studi di coorte non controllati sono incoraggianti. Ricerche future dovrebbero essere effettuate sotto forma di RCT, usando metodi accreditati di valutazione dell'acuità visiva e della stereovisione di riconosciuta riproducibilità. Altri importanti outcome da misurare sono la compliance al trattamento e la ricorrenza di ambliopia dopo la cessazione del trattamento.

Effetto dell'assunzione orale di grassi sul peso corporeo

Effects of total fat intake on body weight

Hooper L

Effects of total fat intake on body weight

Cochrane Database Syst Rev. 2015

Con lo scopo di prevenire il sovrappeso e l'obesità nella popolazione generale è necessario capire la relazione tra la proporzione di energia derivante dai grassi e il risultante peso e massa grassa nella popolazione generale. Sono stati cercati studi di coorte e RCT includenti bambini di età > 2 anni, giovani adulti o adulti, randomizzati a ridurre la assunzione di grassi rispetto alla dieta usuale o moderatamente grassa senza l'intenzione di ridurre il peso, senza multifattorialità, con misura del peso o della massa grassa dopo almeno 6 mesi. Sono stati anche inclusi studi di coorte in bambini, giovani o adulti che valutavano la proporzione di energia derivante dai grassi al tempo zero e la correlavano con il peso corporeo o di massa grassa dopo almeno un anno. Sono stati inclusi 32 RCT (circa 54.000 partecipanti) e 30 gruppi di analisi di 25 coorti. In questi studi in cui, senza lo scopo di perdere peso, i partecipanti sono randomizzati a ridurre l'apporto di grassi nella dieta rispetto alla loro solita assunzione, si evidenzia negli adulti una riduzione piccola ma significativa di massa grassa stabile nel tempo, con lieve riduzione di peso, del BMI e della circonferenza vita rispetto ai controlli. Una maggior riduzione nell'assunzione di grassi e una loro minore assunzione al tempo zero sono entrambi associati a una maggior riduzione di peso. Tuttavia l'effetto di riduzione del grasso totale non è riflessa in modo consistente dagli studi di coorte che valutano su bambini, giovani e adulti, la relazione tra assunzione di grassi totali e le misure successive di grasso corporeo o il cambiamento di grasso corporeo. Nelle coorti di bambini un minor apporto di grassi nella dieta è associato a un piccolo aumento di peso nella età medio adulta ma non nella vecchiaia, e in modificazioni del BMI.

Vaccino sublinguale per l'asma

Sublingual immunotherapy for asthma

Normansell R

Sublingual immunotherapy for asthma.

Cochrane Database Syst Rev. 2015

Obiettivo di questa revisione è quello di confrontare verso il placebo o le cure tradizionali l'efficacia e la sicurezza dell'immunoterapia sublinguale (SLIT) nell'asma allergica sia nei bambini che negli adulti. Due revisori indipendenti hanno selezionato RCT indipendentemente dalla cecità o dalla durata, coinvolgenti sia adulti che bambini con asma di qualsiasi tipo di severità e con qualsiasi tipo di sensibilizzazione allergica. Sono stati inclusi RCT in cui i pazienti aveva asma o rinite allergica o entrambi e almeno l'80% dei partecipanti aveva avuto diagnosi di asma. Per ogni outcome è stato usato il sistema GRADE. Risultati: sono stati selezionati 52 studi (5077 partecipanti), la maggior parte degli studi era in doppio-cieco e il confronto era fatto con il placebo ma la durata era variabile da un giorno a 3 anni. La maggior parte dei partecipanti aveva asma lieve o intermittente spesso in comorbidità con rinite allergica. Diciotto studi reclutavano solo adulti, 25 solo bambini, in 9 non era specificato, i rimanenti reclutavano tutte le età. Con l'eccezione degli eventi avversi, la mancanza di dati per outcome d'interesse, come le riacutizzazioni d'asma e la qualità della vita e l'uso di differenti e non validati punteggi per i sintomi e per i farmaci, ha impedito di arrivare a conclusioni utili nella clinica. Ulteriori ricerche utilizzando scale validate e outcome significativi sono necessarie per capire se la SLIT è adatta al trattamento dell'asma. La SLIT risulta associata a un maggior rischio di eventi avversi che sono per lo più di lieve entità ma la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con asma intermittente o lieve così che non è possibile giudicare la sicurezza della SLIT nelle forme di asma moderata o severa.

Interventi per prevenire e trattare la malattia renale nel-

la porpora di Schnlein-Henoch

Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP)

Hahn D. et al.

Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP)

Cochrane Database Syst Rev. 2015

Non ci sono sostanziali cambiamenti rispetto alla revisione del 2009. Tramite una selezione di 13 RCT sono stati valutati i benefici di diversi farmaci da soli o in combinazione confrontati con placebo o nessun trattamento o un altro farmaco per:

1. prevenire il coinvolgimento renale severo in pazienti con HSP senza coinvolgimento renale all'esordio;
 2. prevenire il coinvolgimento renale severo in pazienti con HSP con coinvolgimento renale modesto (ematuria microscopica, lieve proteinuria) all'esordio;
 3. trattare il coinvolgimento renale severo (macroematuria, proteinuria, sindrome nefritica, sindrome nefrosica) all'esordio;
 4. prevenire gli episodi di HSP ricorrente associata a malattia renale.
- Molti degli studi erano affetti da bias di diverso tipo con evidenze generalmente di bassa qualità. Non emergono particolari benefici del prednisone (per 14 o 28 giorni all'esordio della HSP) o della terapia antiaggregante nel prevenire la malattia renale persistente. Anche se l'eparina è risultata efficace, questa terapia è potenzialmente pericolosa per cui non appare giustificata considerando che meno del 2% dei bambini con HSP sviluppa malattia renale severa. Anche la ciclofosfamide non è efficace né negli adulti né nei bambini con HSP e danno renale severo. A causa del piccolo numero di pazienti rimane non chiaro il ruolo della ciclosporina e del micofenolato mofetile nel trattamento dei bambini con HSP e danno renale severo.

Terapia antibiotica prolungata per bronchiectasie non da fibrosi cistica in bambini e adulti

Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults

Hnin K

Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults

Cochrane Database Syst Rev. 2015

Nelle bronchiectasie si ipotizza che si possa instaurare un circolo vizioso nel quale la colonizzazione batterica del tratto respiratorio perpetua le modificazioni infiammatorie. Questo a sua volta danneggia il sistema mucociliare, riducendo la clearance batterica e promuovendo la persistenza di mediatori infiammatori. Si ritiene che i trattamenti convenzionali con fisioterapia e antibiotici a intermittenza migliorino le condizioni degli affetti da bronchiectasie ma non ci sono dati conclusivi che questi interventi modifichino la storia naturale della malattia. Numerose strategie sono state tentate per interrompere questo circolo vizioso di infezione e infiammazione, incluso il trattamento antibiotico prolungato. Questo tipo di terapia è l'oggetto di questa revisione che è un aggiornamento di quella effettuata nel 2007. Le evidenze attualmente disponibili mostrano beneficio del trattamento antibiotico prolungato (per 4 o più settimane) per i pazienti affetti da bronchiectasie con un dimezzamento del numero delle riacutizzazioni (275 riacutizzazioni in meno ogni 1000 persone) e le ospedalizzazioni (50 ospedalizzazioni in meno ogni 1000 trattati). Tuttavia il rischio che compaia resistenza antimicrobica è aumentato di più di 3 volte. La diarrea è l'effetto collaterale più comune in particolare se la terapia antibiotica era somministrata per bocca. Questa revisione è limitata dalla diversità degli studi e da una evidenza da moderata a bassa. Sono necessari altri RCT con adeguato potere e obiettivi standardizzati.

Surfactante per i bambini affetti da bronchiolite in condizioni critiche

Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants

Jat KR

Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants

Cochrane Database Syst Rev. 2015

Per le bronchioliti, anche nelle forme gravi con insufficienza respiratoria che richiedono terapia intensiva e ventilazione meccanica, non ci sono evidenze per trattamenti efficaci oltre la terapia di supporto. Nei casi severi di bronchiolite si è osservata anomalie nella quantità o qualità del surfactante. La somministrazione di surfactante sembra favorevole nel modificare l'emodinamica dei polmoni e potrebbe essere potenzialmente una terapia di scelta nei casi gravi di bronchiolite. Questa revisione è un aggiornamento della revisione Cochrane del 2012. Sono stati identificati 3 piccoli RCT (79 pazienti) di cui uno solo verso placebo che hanno evidenziato che l'uso del surfactante ha un effetto favorevole sulla durata della ventilazione meccanica, della terapia intensiva, sui parametri di ossigenazione e di anidride carbonica. Non è stato possibile valutare la mortalità in quanto riportata solo da uno studio. Non sono stati osservati effetti avversi o complicazioni dopo l'uso di surfactante in nessuno degli studi inclusi. La qualità dell'evidenza è di grado moderato. Poiché gli studi sono pochi e piccoli sono per ora insufficienti a rendere la somministrazione del surfactante una terapia di routine. Sono necessari studi ampi e di potere adeguato che valutino anche il rapporto costi/efficacia di questa terapia.

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

Le curve di crescita del bambino con paralisi cerebrale

Commento a cura di Laura Brusadin¹ e Enrico Valletta²

¹ Pediatra di Famiglia, Pordenone

² Dipartimento Materno-Infantile, AUSL della Romagna, Forlì

Gross Motor Function Classification System

Il *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) è un sistema di classificazione della paralisi cerebrale usato soprattutto per la ricerca e l'epidemiologia, ma è anche uno strumento utile per l'operatore sanitario e può servire da guida per far comprendere alla famiglia le capacità del soggetto con paralisi. Il GMFCS si basa su cinque livelli di compromissione della capacità motoria spontanea ed il valore del livello è direttamente proporzionale alla gravità della condizione del soggetto. Il movimento spontaneo viene valutato non in quanto tale, ma in riferimento alla vita quotidiana, evidenziando le abilità piuttosto che le limitazioni, dando importanza alla performance usuale a casa, a scuola e nell'ambiente sociale (cioè quello che fanno), piuttosto che a quello che sono capaci di fare come miglior prestazione (capacità):

- I. marcia senza difficoltà; limitazione nell'esecuzione di gesti motori più complessi;
- II. marcia senza necessità di ausili ortopedici; limitazione nella marcia all'esterno dell'abitazione;
- III. marcia con necessità di ausili ortopedici; limitazioni nella marcia all'esterno dell'abitazione;
- IV. mobilità limitata; necessità di trasporto assistito all'esterno dell'abitazione;
- V. mobilità estremamente limitata.

Fai click [qui](#) per scaricare il GMFCS.

Nel 2010 vi è stato l'ampliamento della prima classificazione del 2007 del GMFCS, includendo la fascia di età dai 12 ai 18 anni ed enfatizzando i concetti del *World Health Organization's International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF). In particolare viene ribadito che chi utilizza la scala deve essere consapevole dell'impatto che i fattori ambientali e personali possono avere sull'attività che si osserva o che viene riportata, classificando la performance corrente nelle funzioni grosso motorie senza dare giudizi riguardo alla qualità del movimento o alla prognosi di miglioramento. Nel 2011 sono state prodotte delle curve di crescita relative al peso dei bambini con paralisi cerebrale suddivise per sesso e per gruppo della classificazione GMFCS¹. Le curve sono state derivate da più di 100.000 misurazioni effettuate a 25.545 soggetti con paralisi cerebrale di età tra i 2 e 20 anni (totale 166.000 anni persona), seguiti tra il 1988 ed il 2002 in un centro californiano. Queste curve permettono di valutare in modo specifico lo stato nutrizionale del bambino con paralisi cerebrale fornendo un ausilio al pediatra curante, in particolare sarebbero le prime ad indicare il percentile al di sotto del quale si può parlare di deficit di crescita in questa popolazione.

Il gruppo GMFCS di appartenenza è in genere stabile e ciò renderebbe anche possibile monitorare nel tempo l'andamento della curva ponderale del singolo bambino. Dall'analisi di tali curve si ricavano alcune informazioni interessanti. Nel gruppo GMFCS I i valori del 90° percentile, in entrambi i sessi e per tutte le età, sono sovrapponibili a quelli della popolazione generale, mentre quelli del 10° percentile risultano sempre inferiori rispetto agli stessi riferimenti. La mediana è in genere più bassa di quella della popolazione generale, aumentando il divario con l'età. Tra i 9 ed i 13 anni, ad eccezione del gruppo GMFCS V, vi è uno scatto di crescita ponderale seguito da un plateau nella tarda adolescenza. Vi è una differenza tra i sessi, meno marcata nel gruppo con paralisi più severa. Secondo gli autori tali curve avrebbero anche un significato prognostico avendo individuato una correlazione tra peso per età ed entità della morbosità associata e mortalità¹.

L'utilizzo delle curve di crescita

La classificazione GMFCS e le curve di crescita relative alle cinque classi funzionali sono uno strumento di grande utilità pratica che merita di essere conosciuto dal pediatra e di essere tenuto a portata di mano come riferimento per una corretta valutazione auxologica nei bambini con paralisi cerebrale (PC). I grafici mostrano, inequivocabilmente, come il loro accrescimento pondero-staturale si discosti da quello dei bambini-ragazzi sani tanto più quanto maggiore è la compromissione delle funzioni motorie. E' questa una realtà che già l'esperienza quotidiana ci aveva resa evidente, ma ora abbiamo dei riferimenti molto più precisi sui quali fondare le nostre valutazioni e tarare gli eventuali provvedimenti. In altre parole, per i bambini con PC dobbiamo dimenticarci le "normali" curve di crescita che utilizziamo per tutti gli altri. Quanto dovrebbe crescere un bambino con PC? Qual è il suo "giusto" peso"? Fino a che punto posso accettare il suo apparirmi "magro" rispetto ai coetanei sani? E' evidente che le condizioni cliniche di ciascun bambino sembrano influenzare in misura considerevole le sue aspettative di crescita (e, verosimilmente, anche di vita) e che posizionarlo sui grafici dei sani, oltre che scorretto, sarà inevitabilmente fonte di frustrazione per tutti (genitori e pediatri). Le ridotte capacità motorie determinano, infatti, una riduzione proporzionale della massa muscolare e questo è un "peso" che manca al bambino, che non dobbiamo aspettarci che lui abbia e che non sarebbe né giusto né sano rimpiazzare semplicemente incrementando l'apporto calorico e la massa grassa (cosa peraltro spesso difficile con l'alimentazione per via naturale). In sostanza, nel bambino con PC alimentato per via naturale, queste curve ci serviranno per non farcelo apparire (sbagliando) troppo piccolo o troppo magro. Il sovrappeso è anche possibile e va valutato ma, generalmente, è evento meno frequente. Le curve affrontano, poi, il problema dei bambini con

PC alimentati per via enterale (sonda nasogastrica o gastrostomia). Sono, per lo più, bambini con grave compromissione neuromotoria (GMFCS-V) e disfagia nei quali la nutrizione enterale (NE) consentirebbe (almeno teoricamente) di fornire apporti calorici tali da correggere la malnutrizione e garantire un regolare accrescimento pondero-staturale. Se aumentiamo l'apporto calorico e il bambino lo tollera la sua massa grassa aumenterà e così il suo peso. Quali siano i giusti apporti calorici nella PC e quale sia l'obiettivo ponderale da raggiungere per ciascun bambino sono quesiti non del tutto risolti. Prima che si rendessero disponibili queste curve, si riteneva che un rapporto peso/altezza attorno al 10° centile, calcolato sui nomogrammi di sani, fosse un obiettivo ragionevole. Oltre questo limite, si rischiava di indurre più massa grassa di quanto fosse necessaria senza apprezzabili guadagni sulla massa muscolare. Troppo peso, in questi casi, può significare muoversi meno, respirare peggio e aumentare le difficoltà quotidiane di gestione. Le curve GMFCS-V specifiche per i bambini in NE ci aiutano ad orientarci meglio: per un ragazzo di 17 anni e 140 cm di statura, pesare 30-35 kg può essere un risultato più che accettabile che lo porta al 25°-50° centile per l'età. Rileviamo anche come le curve dei soggetti in NE non siano poi così profondamente diverse da quelle dei coetanei alimentati per via naturale: come dire che anche la NE ha (e deve avere) dei limiti nel modificare il corso auxologico di questi ragazzi le cui potenzialità di crescita sono comunque pesantemente influenzate dalla patologia di base.

1. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics*. 2011;128(2):e299-30

Per corrispondenza

lauraprata@ambulatoriobrusadin.it

Esposizione agli ftalati durante la gravidanza e rischi fetali

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

Prenatal exposure to phthalates and fetal risks

Gli ftalati sono dei contaminanti ubiquitari a cui tutti siamo esposti, come è stato dimostrato da diversi studi di biomonitoraggio. L'esposizione del bambino agli ftalati inizia già durante la gravidanza rappresentando il primo trimestre una finestra di particolare vulnerabilità per il feto. La presenza di ftalati nel sangue materno durante la gravidanza sembra correlare con un aumento dell'abortività e di parti pretermine, verosimilmente per una loro azione sugli ormoni tiroidei e sul progesterone materno. E' importante segnalare a tutte le donne questi rischi e dare indicazioni sulle possibili strategie per ridurre l'esposizione.

Phthalates are ubiquitous contaminants to which we are all exposed, as it has been shown by several biomonitoring study. Childhood exposure to phthalates begins in the womb and fetal susceptibility increases during the first trimester. Raised phthalates levels during pregnancy has been related to abortion and preterm delivery, due to a possible interference on thyroid hormones and progesterone pathways. Pregnant women have to be properly informed about the risk of phthalates exposure during pregnancy and on possible prevention strategies.

Introduzione

Gli ftalati sono dei contaminanti ambientali ubiquitari a cui tutti siamo ampiamente esposti. Quotidianamente li ingeriamo, inaliamo o assorbiamo attraverso la cute. Essi sono soggetti a normativa secondo il regolamento REACH¹. Nell'opuscolo diffuso dal Ministero della Salute nel luglio 2012 si legge: "gli ftalati sono prodotti chimici che vengono aggiunti alle materie plastiche per migliorarne la flessibilità e la modellabilità. Sono sostanze tossiche per la riproduzione, soggette a restrizione europea: il loro utilizzo non è consentito a concentrazioni superiori allo 0,1%, né nei giocattoli, né negli articoli destinati all'infanzia; il motivo della restrizione è dovuto al pericolo di esposizione che può derivare dal masticare o succhiare per lunghi periodi di tempo oggetti che contengono ftalati". Nonostante queste norme è ancora comune la presenza di queste sostanze in numerosi oggetti con cui i bambini possono venire a contatto. Tra questi, oltre ai giocattoli plastici, anche gli articoli di cartoleria per la scuola (matite, pennarelli, plastilina colorata, gomme per cancellare, zainetti, astucci etc.) e le attrezzature gonfiabili delle aree di gioco. Un'ulteriore fonte di diffusione di queste sostanze è rappresentata dagli oggetti di materia plastica destinati a venire a contatto con gli alimenti. Sono presenti inoltre in moltissimi prodotti per la casa e per l'igiene personale e nei cosmetici.

Pur non essendo degli inquinanti persistenti l'estrema diffusione di queste sostanze ed il contatto pressoché quotidiano con i prodotti che li contengono fa sì che ad essi vada posta particolare attenzione. Gli studi di biomonitoraggio che sono stati effettuati negli ultimi anni hanno dimostrato la loro presenza all'interno degli organismi umani. Il più importante di questi studi ha coinvolto tra il 2010 ed il 2012 bambini di età compresa tra 6 ed 11 anni e le loro madri in 17 nazioni europee². Lo studio ha analizzato la concentrazione urinaria di 5 metaboliti degli ftalati in 1844 coppie madre-bambino, evidenziando delle concentrazioni medie significative pur se molto al di sotto di quelle considerate come valori di sicurezza dal JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), con una grande variabilità tra le nazioni europee (Tabella 1, Figura 1).

Da questo studio emerge come le concentrazioni di tutti i metaboliti analizzati (ad eccezione del MEP, utilizzato soprattutto nei cosmetici) sono maggiori nei bambini rispetto alle madri. Possibili spiegazioni di ciò sono il maggior contatto dei bambini con le polveri, il maggior contatto mano-bocca, il maggior cibo assunto in relazione al peso corporeo. Uno studio in parte sovrapponibile a questo, che si propone di valutare la concentrazione urinaria di metaboliti degli ftalati e del bisfenolo A in 2160 coppie madre-bambino, è attualmente in corso anche in Italia. (LIFE PERSUADED. Phthalates and bisphenol A biomonitoring in Italian mother-child pairs: link between exposure and juvenile diseases)³.

Esposizione agli ftalati durante la gravidanza

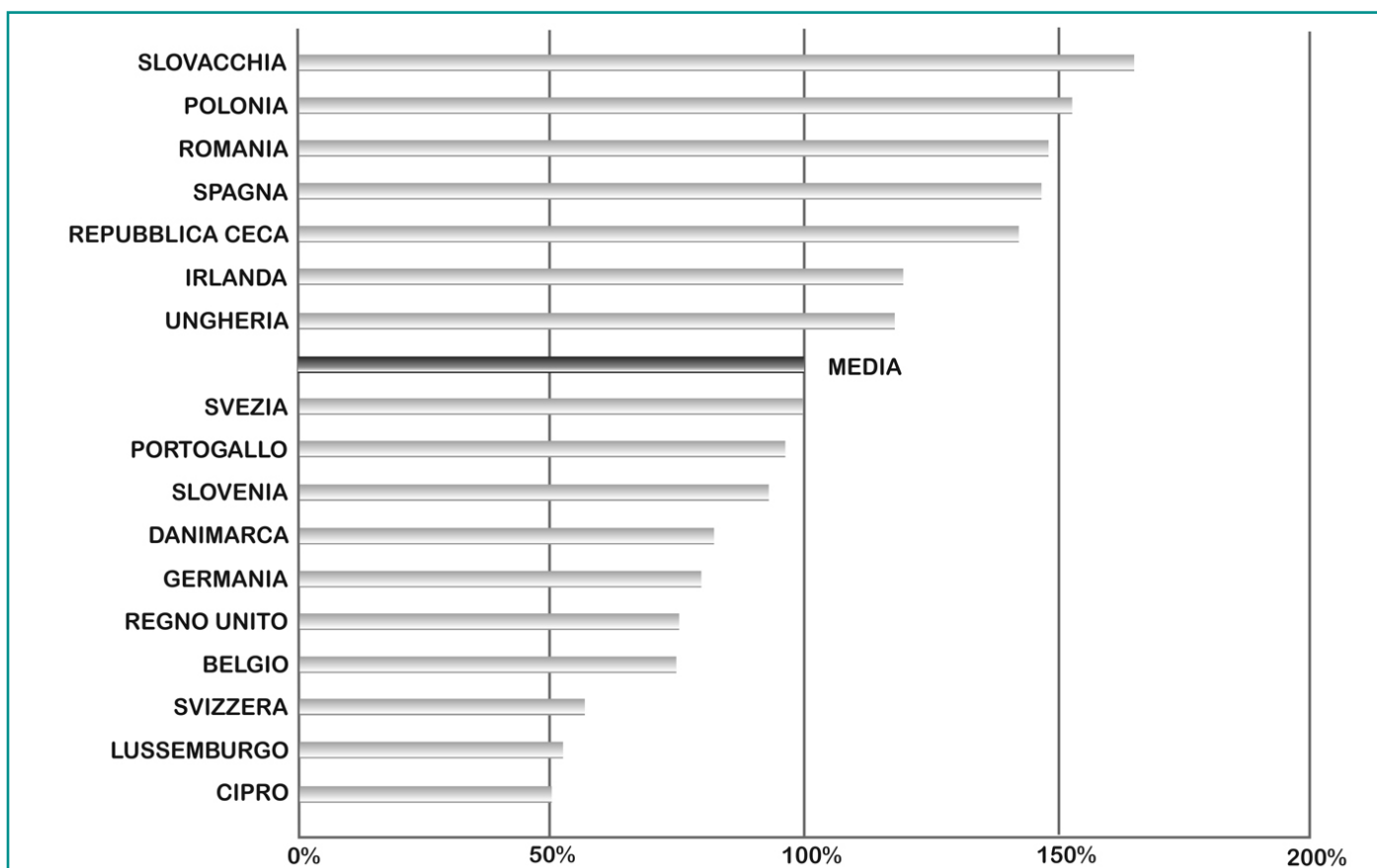
Come ormai noto l'esposizione del bambino agli ftalati inizia già durante la gravidanza rappresentando il primo trimestre una finestra di particolare vulnerabilità per il feto. L'entità della esposizione delle donne in gravidanza, particolare sottogruppo sia per i cambiamenti fisiologici del corpo che per i cambiamenti nello stile di vita, sono state analizzate da diversi studi. Due studi, uno canadese ed uno francese, cercano di fare la fotografia della situazione di questo sottogruppo nei rispettivi paesi. In Canada si è voluto verificare con un biomonitoraggio nazionale la situazione delle donne in gravidanza concentrando l'attenzione sul primo trimestre⁴. In 2000 donne della coorte MIREC (The Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals), campione rappresentativo della popolazione generale reclutato tra il 2008 e il 2011, è stata determinata la concentrazione di 11 metaboliti degli ftalati in un campione di urine raccolto tra la 6^a e la 14^a settimana di gravidanza. I metaboliti MEP e MnBP sono risultati quelli a più alta concentrazione. Nel 95% dei campioni è stata riscontrata la presenza di metaboliti del DEHP (di-2-ethylhexyl phthalate) uno degli ftalati più noto e diffuso. L'età materna, la

Tabella 1. Concentrazioni urinarie Europee dei metaboliti degli ftalati.

Biomarcatore	unità	Bambini (6-11 anni)			Madri		
		media	P90	Valore di sicurezza	media	P90	Valore di sicurezza
Metaboliti DEHP	µg/l	47.6	141.0	500 (HBMI)	29.2	93.0	300 (HBMI)
MnBP	µg/l	34.8	98.0	Nd	23.9	68.0	Nd
MBzP	µg/l	7.1	27.8	Nd	4.5	18.0	Nd
MEP	µg/l	34.4	160.0	Nd	48.2	259.1	Nd
MiBP	µg/l	45.4	135.0	Nd	30.1	89.0	Nd

Fonte: Demochopes, Human biomonitoring on a European scale, Project realised with LIFE+ co-financing LIFE09 ENV/BE/000410

P90: valore superato solo dal 10 % della popolazione; HBMI: valore al di sotto del quale non sono attesi effetti avversi; DEHP (Di-2-Ethylhexyl Phthalate); MnBP (Mono-n-Butyl Phthalate); MBzP (Mono-Benzyl Phthalate); MEP (Mono-Ethyl Phthalate); MiBP (Mono-iso-Buty Phthalate)

Figura 1. Somma dei metaboliti degli ftalati nelle urine dei bambini, percentuale rispetto alla media dei paesi europei, aggiustata per creatinina urinaria, età e sesso.


Fonte: Demochopes, Human biomonitoring on a European scale, Project realised with LIFE+ co-financing LIFE09 ENV/BE/000410

parità, l'ora della giornata in cui è stato raccolto il campione sembrano influire sulla concentrazione urinaria degli ftalati. I risultati dello studio, confrontati con i dati del biomonitoraggio della popolazione generale, dimostrano che le donne gravide canadesi sono esposte agli ftalati al pari della popolazione generale. Un altro studio di biomonitoraggio si è svolto in Francia nel 2007. Si tratta dello studio pilota del progetto ELFE (*Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance*), basato sull'analisi di un campione di urine raccolto nell'imminenza del parto di 279 donne. Sono stati misurati i metaboliti di DEP, DEHP, DnBP, DiBP,

DiNP, BBzP, DnOP e DCHP, che presentavano concentrazioni sovrapponibili a quelle della popolazione femminile francese generale⁵. Uno studio americano multicentrico si è spinto oltre ed ha cercato di capire la fonte dell'esposizione indagando la correlazione tra i livelli urinari di metaboliti degli ftalati nel primo trimestre di gravidanza e il tipo di dieta, l'origine ed il confezionamento dei cibi, e alcuni aspetti dello stile di vita di 656 donne arruolate tra il 2010 e 2012⁶. Lo studio presenta alcuni limiti, ammessi dagli stessi autori. Si tratta infatti di un gruppo selezionato di donne, il 70% sono bianche e l'80% circa ha un

tito di studio elevato e, altro aspetto importante, non vi è corrispondenza temporale tra momento della raccolta del campione di urine e la settimana a cui si riferiscono i dati raccolti mediante un questionario. Nonostante ciò è comunque interessante osservare che più che il tipo di dieta, più o meno ricca in cibi dove sappiamo accumularsi gli ftalati come ad esempio quelli ricchi di grassi, risultano significative alcune abitudini. L' utilizzo di prodotti ecologici per la cura personale e per la pulizia della casa è associato a livelli più bassi di MEP, il consumo di prodotti dell' orto di casa si associa a livelli più bassi di MEP e MiBP e così pure il limitare il consumo di frutta e verdura congelati riduce i livelli di MBzP. Gli autori concludono affermando che questi risultati supportano la necessità di conoscere ulteriormente il ruolo che alcune abitudini dei consumatori possono avere sulla esposizione agli ftalati durante la gravidanza. Anche uno studio spagnolo ha analizzato le possibili fonti di esposizione in 391 donne gravide⁷. In questo studio sono stati misurati 10 metaboliti (7-OHMMeOP, MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, MCMHP, MBzP, MEP, MiBP, MnBP) in due campioni urinari raccolti nel primo e nel terzo trimestre di gravidanza, confrontati con informazioni sugli stili di vita e sulle abitudini alimentari raccolte mediante questionari compilati in contemporanea. Essere in sovrappeso, utilizzare almeno una volta a settimana durante la gravidanza prodotti di pulizia per la casa (candeggina, ammoniaca, detersivi per vetro, spray per la pulizia del forno e dei prodotti sgrassanti) consumare meno alimenti biologici sono risultati associati ad una concentrazione urinaria più elevata di metaboliti degli ftalati. Segnaliamo ancora un piccolo studio effettuato in Porto Rico su 139 donne gravide, le cui urine sono state analizzate a 18, 22 e 26 settimane di gravidanza⁸. Le donne facevano parte di una coorte seguita da uno studio costruito per analizzare le possibili correlazioni tra tossici ambientali e parto pretermine (The Puerto Rico Testsite for Exploring Contamination Threats - PROTECT). Questo studio è stato programmato dopo il riscontro che in questa piccola isola vi è il più alto tasso di nascite pretermine di tutti gli stati e territori degli USA⁹. Gli 11 metaboliti degli ftalati selezionati dai ricercatori erano presenti nelle urine di quasi tutte le partecipanti (>93%) in concentrazioni maggiori a quelle della popolazione femminile complessiva degli USA, verosimilmente per la presenza di fonti di contaminazione ambientale. Le abitudini che maggiormente correlavano con una concentrazione elevata di ftalati erano rappresentate dall' abitudine a cucinare con acqua conservata in bottiglie o recipienti di plastica, l' utilizzo di profumi o cosmetici colorati nelle 48 ore precedenti la raccolta, l' utilizzo di alimenti conservati.

Effetti nocivi

Ma quali possono essere le conseguenze per i feti dell' esposizione materna agli ftalati? Cerchiamo di riassumerle sulla base dei dati disponibili in letteratura. Un interessante studio caso controllo nidificato americano ha ricercato una possibile correlazione tra nascita pretermine ed esposizione agli ftalati durante la gravidanza¹⁰. Lo studio è partito da una coorte di donne gravide nel periodo 2006-2008 associando in modo randomizzato 130 nati prima della 37^a settimana di gravidanza con 352 controlli della stessa coorte. Per ogni donna sono stati raccolti 3 campioni di urine (9a, 18a e 26a SG) in cui sono stati dosati 9 tipi di metaboliti. Tutti i metaboliti degli ftalati sono stati ritrovati anche qui nel 95% dei campioni di urine. La media geometrica dei metabo-

liti del DEHP risulta significativamente più alta nei casi rispetto ai controlli. Nel modello aggiustato per le variabili confondenti considerate, i metaboliti MEHP, MECPP e la somma dei metaboliti del DEHP erano associati con una probabilità significativamente elevata al parto pretermine. Interessante notare come la concentrazione di tutti i metaboliti sia risultata significativamente più alta nei pretermine spontanei. A questi risultati possiamo aggiungere anche la segnalazione, derivante da uno studio di piccole dimensioni pubblicato nel 2012, di una correlazione tra concentrazione urinaria di ftalati (MEHP) ed interruzione spontanea della gravidanza. Gli autori di questo studio segnalano come le donne con una concentrazione urinaria di questo metabolita corrispondente al terzile superiore del campione presentavano un rischio di non portare a termine la gravidanza quasi triplo rispetto a quelle con minor concentrazione di tale sostanza. [odds ratio (OR) = 2,9; 95% intervallo di confidenza (IC): 1,1, 7,6]¹¹. Infine, sempre dalla già citata coorte portoricana dello studio PROTECT segnaliamo i risultati di una analisi che ha investigato la relazione tra esposizione a ftalati e funzionalità tiroidea, livelli di estradiolo e progesterone della donna¹². Ricordiamo che durante il primo trimestre di gravidanza gli ormoni tiroidei sono quelli materni, dato che la ghiandola fetale inizia a funzionare solo dopo la 10a SG. E' quindi importante una buona funzione della tiroide materna nel primo trimestre, ed eventuali alterazioni si possono ripercuotere negativamente sullo sviluppo neurologico del feto. Ricordiamo anche che gli estrogeni sono importanti per il buon andamento della gravidanza e che una loro alterazione può esitare in aborto o parto prematuro. In questo studio sono state reclutate tra il 2010 e il 2012 160 donne alla 14a SG. In esse è stata osservata una significativa associazione inversa tra MCPP ed FT3 e tra MEP e progesterone. L' associazione inversa tra MCPP ed FT3 è più significativa al secondo controllo (andamento temporale) quando si osserva anche una significativa associazione inversa tra FT4 e metaboliti degli ftalati. Si registra una associazione inversa tra MEP e progesterone a tutti i controlli. Appare quindi esistere una associazione tra ftalati e alterata funzionalità tiroidea e alterati livelli di ormoni sessuali nella madre e l' entità di tale effetto sembra dipendere dal momento di esposizione durante la gravidanza.

Conclusione

I risultati presentati in questo articolo, pur in parte necessitanti di ulteriori conferme, indicano chiaramente il possibile ruolo nocivo degli ftalati nella vita fetale. Queste sostanze, grazie alla loro attività di perturbatori endocrini, possono infatti alterare l' equilibrio ormonale materno durante la gravidanza, causando delle modificazioni delle funzioni ormonali deputate al corretto sviluppo del feto con conseguenze che vanno dall' interruzione della gravidanza, al parto pretermine, alla nascita di bambini con possibili deficit di sviluppo. Le principali fonti evitabili di esposizione, come risulta dalle attuali conoscenze, sembrano essere rappresentate dai cibi, dalle bevande e dai cosmetici conservati in plastica, e dal contatto diretto con molti prodotti plastici. E' auspicabile fornire a tutti delle informazioni su questi rischi e dei suggerimenti sulle possibili alternative ed a tal fine suggeriamo di utilizzare l' apposito opuscolo sugli interferenti endocrini prodotto dall' Istituto Superiore di Sanità¹³.

Tabella 2. Elenco dei principali ftalati

Ftalato	Abbreviazione	Metabolita primario	Abbreviazione
Di-etil ftalato	DEP	Mono-etil ftalato	MEP
Di(2-etil-exil) ftalato	DEHP	Mono(2-etil-exil) ftalato	MEHP
Di-Iso-butil ftalato	DiBP	Mono-Iso-butil ftalato	MiBP
Di-n-butil ftalato	DnBP	Mono-n-butil ftalato	MnBP
Butil-benzil ftalato	BBzP	Mono-benzil ftalato	MBzP
di-isononilftalato	DINP	Mono-isononil ftalato	MiNP
di-n-octilftalato	DnOP	Mono-n-octilftalato	MnOP

Box

Le sintesi commentate dei principali articoli utilizzati sono disponibili ai seguenti collegamenti:

1. http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA_PUMP_Esposizione-a-ftalati-e-bisfenoloA-delle-donne-canadesi-in-gravidanza.pdf
2. http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA_PUMP_Esposizione-a-ftalati-cibi-e-prodotti-cura-personale-donne-in-gravidanza.pdf
3. http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA_PUMP_Ftalati-in-gravidanza-e-parto-pretermine.pdf
4. http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA_PUMP_Ftalati-in-gravidanza-ormoni-tiroidei-e-sessuali.pdf

11. Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, et al. Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. *Environ Health Perspect.* 2012 Mar;120(3):458-63.

12. Lauren E Johns et al. Urinary phthalate metabolites in relation to maternal serum thyroid and sex hormone levels during pregnancy: a longitudinal analysis *Reproductive Biology and Endocrinology* 2015, 13:4

13. Decalogo per i cittadini sugli interferenti endocrini, Istituto Superiore di Sanità

Pediatri per Un Mondo Possibile

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

1. Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006

2. Schindler, Birgit Karin, et al. "The European COPHES/DEMO-COPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results." *International journal of hygiene and environmental health* 217.6 (2014): 653-661.

3. Mantovani, Alberto. "Contaminanti e salute riproduttiva: valutare e ridurre i rischi da interferenti endocrini". *L'uomo e il suo ambiente: un rapporto difficile*: 89.

4. Tye E. Arbuckle et al Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada — Results from the MIREC study T.E. *Environment International* 68 (2014) 55-65

5. Zeman, Florence Anna, et al. "Exposure assessment of phthalates in French pregnant women: results of the ELFE pilot study." *International journal of hygiene and environmental health* 216.3 (2013): 271-279.

6. Samantha E. Serrano et al Dietary Phthalate Exposure in Pregnant Women and the Impact of Consumer Practices *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014, 11, 6193-6215

7. Valvi D et al, Variability and predictors of urinary phthalate metabolites in Spanish pregnant women. 1. *Int J Hyg Environ Health.* 2015 Mar;218(2):220-31

8. Cantonwine, David E., et al. "Urinary phthalate metabolite concentrations among pregnant women in Northern Puerto Rico: distribution, temporal variability, and predictors." *Environment international* 62 (2014): 1-11.

9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera-Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012; 379:2162-2172.

Lancet. 2012; 379:2162-2172.

10. Kelly K. et al Environmental Phthalate Exposure and Preterm Birth, *JAMA Pediatr.* 2014;168(1):61-67.

Neurobiologia dell'effetto placebo

Wager TD, Atlas LY.

The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health

Nat Rev Neurosci. 2015 Jul;16(7):403-18

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di *Costantino Panza*

Ognuno di noi ha una dimensione personale (fatta di empatia, vissuti, parole magiche...)

E. Barbi (MeB 7/2015)

E io risposi che era una certa pianta, ma che, oltre al farmaco, c'era una formula magica; e se veniva cantata mentre si faceva uso del farmaco, il farmaco faceva guarire completamente; senza la formula magica la pianta non era di nessuna utilità.

Parmenide, 155e. Dialoghi di Platone

Background

Il placebo è definito come un farmaco, un dispositivo o un qualsiasi tipo di trattamento farmacologicamente e fisicamente inerte. In origine erano definiti placebo i medicinali senza attività farmacologica specifica contro una ben distinta condizione, mentre oggi il concetto è stato ampliato per includere trattamenti o procedure, in particolare quelle somministrate ai gruppi di controllo negli studi clinici, al fine di fornire un confronto affidabile del profilo di efficacia/sicurezza dell'intervento in studio in quel protocollo sperimentale. L'intervento con placebo, per definizione, quindi non ha alcun effetto terapeutico diretto. Prima del 1950, quando Stuart Wolf per primo ha definito l'effetto placebo, il sapere medico non riteneva che il placebo avesse alcun impatto sui risultati clinici. A differenza del placebo, l'effetto placebo si può definire come un meccanismo d'interazione tra mente-cervello-corpo in risposta alle informazioni del contesto in cui viene effettuato l'intervento e che può produrre un effetto benefico (placebo) o nocivo; in quest'ultimo caso viene chiamato effetto nocebo. La sperimentazione scientifica prevede anche il placebo attivo, un preparato privo di qualsiasi proprietà terapeutica che si vuole misurare sperimentalmente, ma in grado di produrre gli effetti collaterali della sostanza di cui si sta valutando l'efficacia in un RCT.

Le neuroscienze dell'effetto placebo: un legame tra contesto, apprendimento e salute

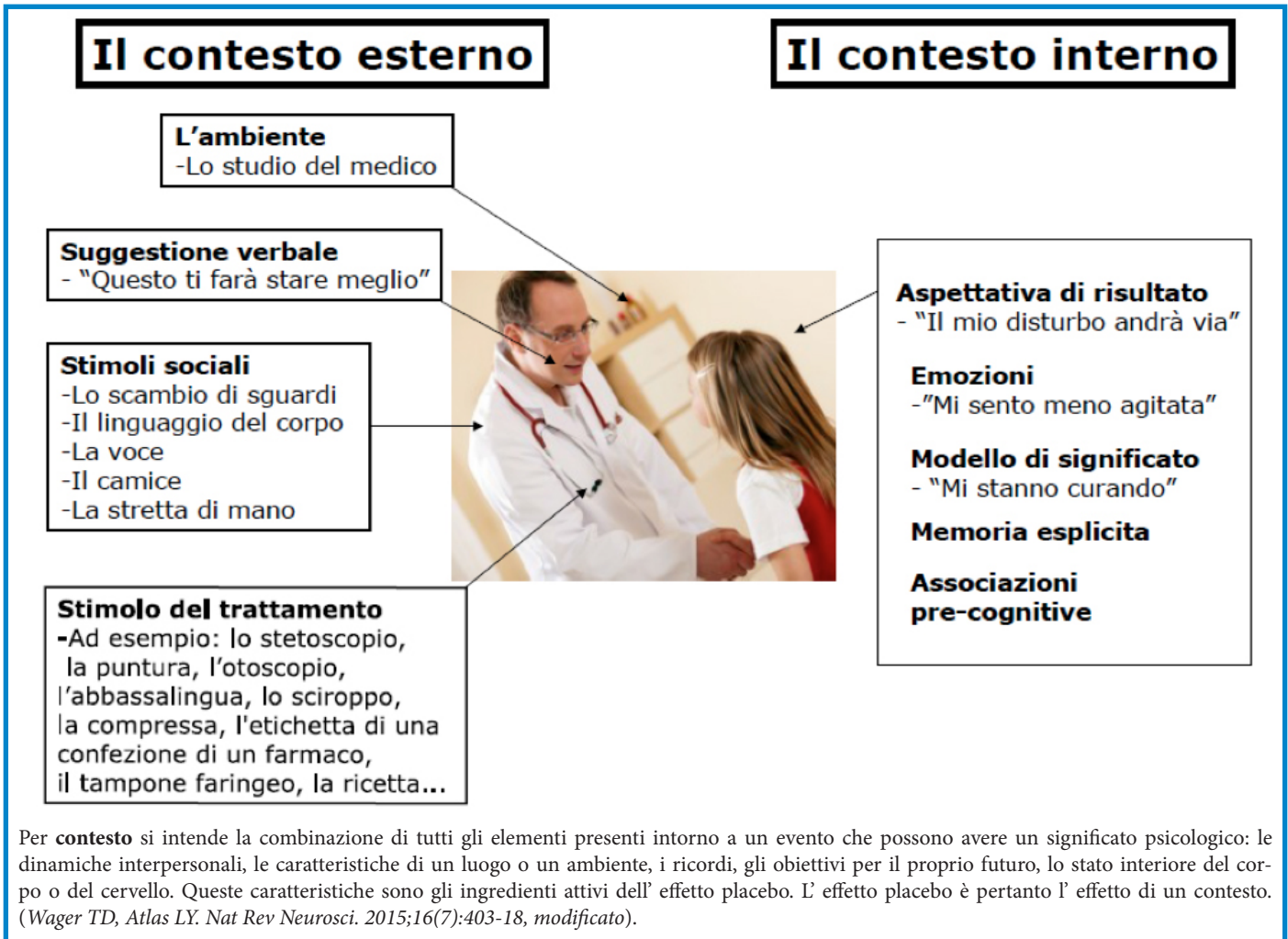
Come può un composto inerte come il placebo produrre un effetto biologico? Tor Wager e Lauren Atlas hanno presentato su Nature Review Neuroscience una revisione della letteratura sui meccanismi neurobiologici alla base dell'effetto placebo. Comprendere i processi intimi che fanno del placebo o nocebo un rilevante intervento medico è importante sia per il clinico che per il ricercatore. Infatti, molti trattamenti farmacologici o chirurgici potrebbero avere effetto placebo e non per effettiva risposta alla molecola-farmaco o alla procedura chirurgica. L'obiettivo degli autori in questa revisione è valutare: a) gli esiti comportamentali, clinici e fisiologici del trattamento con placebo; b) le prove di imaging neurobiologico; c) la visione di insieme dell'architettura neurale dell'effetto placebo nel dolore, nella depressione e nel morbo di Parkinson;

d) effettuare una mappatura dei processi psicologici sottostanti all'effetto placebo e delle aree di ricerca scientifica ancora da svolgere. La prima cosa da risolvere è l'apparente ossimoro "effetto placebo": una sostanza inerte non può avere, per definizione, un effetto. Tutti i trattamenti medici vengono espletati all'interno di un contesto, che comprende stimoli sociali e ambientali. Questo contesto (**Figura 1**) è attivamente interpretato dal cervello e può suscitare aspettative, ricordi ed emozioni che a loro volta influiscono sullo stato di salute globale della persona. Gli effetti del placebo (o del nocebo) quindi possono essere considerati come le risposte del corpo e della mente a informazioni raccolte dalla persona in quell'ampia cornice che è il contesto di cura.

Gli effetti placebo clinici e di laboratorio

Anche se molti studi prevedono un gruppo di controllo con placebo, sono pochi i trial pubblicati che prevedono, oltre al placebo, un ulteriore gruppo di controllo senza alcun tipo di intervento. Solo con questo tipo di studio si può correttamente confrontare l'effetto placebo con la storia naturale per quel particolare disturbo di cui si vuole misurare l'esito. Il trattamento con placebo in questi trial ha dimostrato un effetto misurabile soprattutto nel dolore cronico, nella depressione, nella malattia di Parkinson e nell'asma. L'effetto placebo può essere paragonabile all'effetto del trattamento medico o addirittura superiore, riducendo disabilità e migliorando la qualità di vita. Nel caso di disturbi cardiovascolari, ad esempio, l'aderenza al placebo è risultata associata a una riduzione della mortalità. I trattamenti, in ospedale come in ambulatorio, sono offerti di norma *in aperto*, offrendo spiegazioni sul farmaco e sulla aspettativa di efficacia; se, invece, la somministrazione del farmaco è nascosta al paziente, ad esempio tramite una pompa ad infusione, l'assenza dell'aspettativa del paziente può ridurre in modo marcato l'effetto del farmaco: questo prova che la mente umana fa continuamente un'interpretazione del contesto di trattamento che è estremamente importante nel processo di cura. Diversi studi hanno provato la presenza di diversi effetti placebo sul **sistema nervoso autonomo** (pressione arteriosa, battito cardiaco, conduttanza della cute, riflesso corneale, riflesso pupillare,

Figura 1. Il contesto



EEG ad esempio). Il trattamento placebo può influenzare le risposte **neuroendocrine** mediate dal sistema ipotalamico; sono stati osservati effetti sul cortisolo, serotonina, GH, ACTH, grelina. Il sistema nervoso autonomo e il sistema neuroendocrino interagendo con il sistema immunitario sostengono anche effetti clinici sulla **risposta immunitaria**. Attraverso stimoli sensoriali si è avuta una rimodulazione dell'attività dei linfociti T, dell'interleuchina e dell'interferone endogeno, probabilmente per mezzo di un complesso meccanismo legato alla noradrenalina, all'attivazione dell'insula, dell'ipotalamo e della corteccia prefrontale. Anche suggestioni verbali o di etichette di farmaci hanno influenzato la risposta infiammatoria agendo attraverso le prostaglandine o influenzando la risposta all'allergene. Una gran parte degli effetti misurati dopo la somministrazione di placebo dipendono tuttavia da misurazioni non fisiologiche o obiettive, ma soggettive, ossia riportate dalla persona soprattutto per quello che riguarda il dolore o il distress. Molte risposte soggettive possono essere influenzate dall'esperienza passata, dalle personali aspettative e dalla decisione su quale dato segnalare (bayesian response bias) o da altri fattori tra cui quello di compiacere lo sperimentatore (response bias). Nell'insieme, l'effetto del placebo sulla risposta ai sintomi della malattia può fortemente influenzare l'**assunzione di decisioni**, un processo mentale complesso, coinvolto nella costruzione delle esperienze soggettive e che può avere un forte impatto sulla salute. Infatti, influenzati

da queste esperienze possiamo decidere quello che berremo o che mangeremo, oppure quanto esercizio fisico fare, se essere aderenti a un regime terapeutico e così via, influenzando così la nostra salute futura.

Neuroimaging dell'effetto placebo

Le prove di imaging (risonanza magnetica funzionale - fMRI, tomografia a emissione di positroni - PET, magnetoencefalografia - MEG e l'EEG) portano alcuni importanti contributi alla comprensione dei diversi effetti placebo: a) offrono una misura diretta e obiettiva del processo; b) informano sui meccanismi biologici alla base dell'effetto del contesto; c) aiutano a identificare i fattori che differenziano i vari gradi di risposta al placebo. Le misurazioni soggettive della risposta al dolore sono state affiancate a rilevazioni obiettive che hanno messo in risalto l'attività di alcune specifiche regioni cerebrali come la corteccia anteriore dorsale del cingolo, il talamo e la parte anteriore dell'insula. Tuttavia il dolore è una complessa esperienza sensoriale che coinvolge, oltre le vie sensitive, anche aree cognitive (corteccia prefrontale), aree preposte alle emozioni (amigdala) e alcune aree delle funzioni esecutive, attraverso una ricca rete sia ascendente che discendente, controllata da neurotrasmettitori come la dopamina, la serotonina, la colecistochinina, la noradrenalina, la neurochinina 1, il sistema della ositocina e degli oppioidi. Tutta questa complessa rete è coinvolta

nella risposta al placebo. Gli oppioidi endogeni della sostanza grigia periacqueductale sono in grado di inibire direttamente la trasmissione ascendente del dolore nocicettivo, trasmesso dalle corna posteriori del midollo spinale e di attivare i circuiti del controllo del dolore, che discendono dal mesencefalo attraverso il midollo allungato ventromediale rostrale fino alle corna dorsali del midollo spinale. La analgesia da placebo è bloccata dalla somministrazione del naloxone, un antagonista oppioide puro. I circuiti cerebrali coinvolti nella modulazione del dolore e dell'analgesia sono molteplici e integrati tra loro. Ad esempio, la colecistochina antagonizza l'effetto degli oppioidi e facilita la trasmissione del dolore con la mediazione dell'ansia mentre il sistema della sostanza grigia periacqueductale è coinvolto, oltre alla processazione del dolore, anche in alcuni comportamenti legati alla motivazione ed è attivo durante la risposta alle emozioni. Il trattamento placebo può influire anche sulla risposta periferica spinale allo stimolo doloroso così come una suggestione nocebo aumenta il dolore, evidenziato tramite un incremento della risposta fMRI spinale. Nell'amigdala la risposta placebo al dolore si evidenzia con un aumento della risposta agli oppioidi ed è influenzata dallo stato motivazionale del soggetto. Altri modelli di risposta dell'amigdala prevedono il coinvolgimento del corpo ventrale dello striato attraverso la mediazione della dopamina. Questa peculiare modalità di risposta allo stimolo doloroso predice anche la disponibilità dell'individuo a rispondere in modo significativo alla somministrazione di un placebo. Questa caratteristica è alla base delle differenze interindividuali alla risposta al placebo. Gli studi di neuroimaging hanno sottolineato che, per il realizzarsi dell'effetto placebo, si attivano le aree sottocorticali e i lobi frontali coinvolti nei sistemi motivazionali, in particolare nei processi di valutazione, delle emozioni e dell'aspettativa ma anche in altre condizioni cliniche, oltre al dolore, come la depressione, il morbo di Parkinson, l'ansia e l'elaborazione di alcune emozioni. Nel Parkinson, ad esempio, i segnali di apprendimento e di ricompensa attivano il corpo striato e la zona ventromediale della corteccia prefrontale, migliorando la sintomatologia motoria e l'attività della dopamina nel corpo striato. Una regione adiacente all'area ventromediale della corteccia prefrontale, la porzione subgenuale della corteccia cingolata ha mostrato una riduzione del metabolismo del glucosio indotta dal trattamento con placebo nei soggetti con depressione. Si pensa che questa regione sia un centro critico per questo disturbo dell'umore, e la sua stimolazione ha mostrato risultati molto incoraggianti per la cura della depressione resistente al trattamento. Questi primi studi forniscono collegamenti promettenti tra gli effetti del trattamento con placebo sulla corteccia prefrontale mediale e del corpo striato nel miglioramento di queste psicopatologie.

Nuove frontiere nella ricerca sul placebo

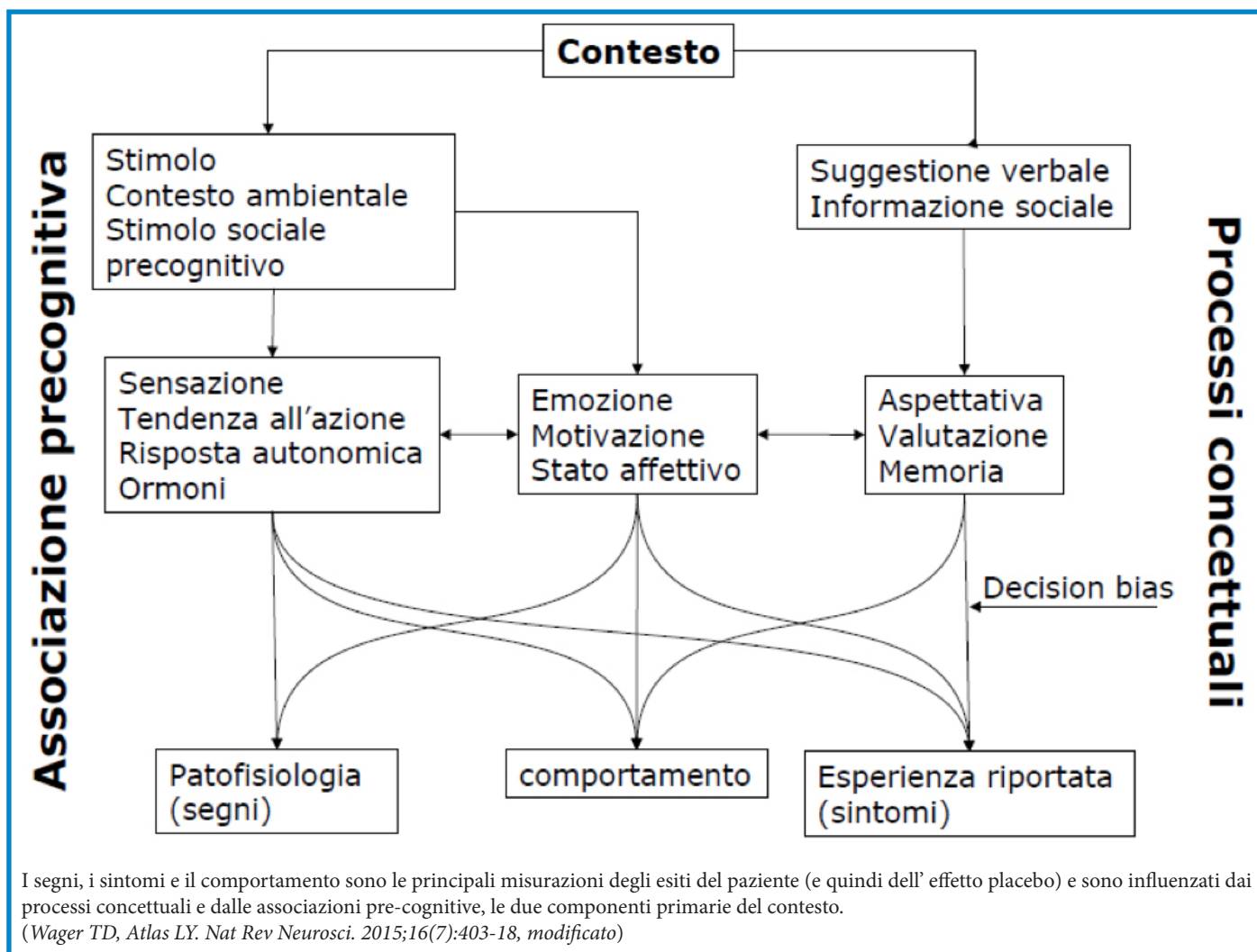
Gli studi sul placebo si diversificano nella valutazione delle patologie, degli esiti e nel coinvolgimento di diversi meccanismi neuro-psicologici. Ci sono quindi molti e differenti tipi di effetti placebo, che agiscono utilizzando diverse vie come le associazioni precognitive, i processi concettuali, le aspettative, gli stati motivazionali e quelli affettivi. I quesiti che i ricercatori devono affrontare sono molteplici: a) quali meccanismi sono coinvolti per i differenti esiti, b) come agiscono i processi concettuali e di apprendimento alla base della risposta al placebo, c) quali meccanismi, oltre l'apprendimento, possono rinforzare l'effetto placebo. Il paradigma di laboratorio per lo studio del placebo è dato da: 1°) la presentazione dello stimolo associato a un esito positivo attraverso il processo

del condizionamento; 2°) la suggestione verbale che permette di indurre un'aspettativa di miglioramento (o peggioramento); 3°) l'atto di offrire il placebo in un contesto che include stimoli associativi (ad es, un setting ospedaliero), informazioni interpersonali (ad es, sapere che il trattamento è eseguito da una persona esperta). Queste condizioni possono stimolare dei processi cerebrali di rilevante significato terapeutico (Figura 2). I processi pre-cognitivi sono indipendenti dalle credenze o aspettative del paziente, mentre i processi concettuali dipendono dal pensiero, dalla memoria e dalle aspettative. Uno stesso meccanismo cerebrale attivato dal placebo può agire su più esiti in diverse patologie, come testimoniato da alcune recenti prove sperimentali. Un'altra frontiera della ricerca è rivolta alla comprensione dei meccanismi placebo, comprese le associazioni di pensieri precognitivi, pensieri concettuali e stati emotivi, che sono necessari per sollecitare cambiamenti nei processi cerebrali rilevanti per la salute e la malattia. Quasi tutti gli studi che hanno prodotto convincenti riduzioni del dolore indotte dal placebo attraverso i circuiti cerebrali e i circuiti di modulazione delle emozioni hanno utilizzato la procedura della risposta condizionata, che coinvolge sia la creazione di aspettative attraverso suggestioni verbali, che un rafforzamento di tali aspettative attraverso il condizionamento classico. In realtà è possibile che la neuromodulazione indotta dal placebo si costruisca sia attraverso le credenze e le aspettative, che attraverso specifiche associazioni, tramite il meccanismo del rinforzo. Associazioni precognitive e processi concettuali, ossia condizionamento e aspettativa, possono agire in modo combinato per creare l'effetto placebo. I processi concettuali possono interagire con le esperienze nella pratica del rinforzo, guidando le attribuzioni, credenze sulla natura degli eventi che riducono il dolore, oppure per altri risultati terapeutici. Per esempio, se prendiamo una pillola per alleviare il mal di testa e un'ora dopo il mal di testa scompare, dobbiamo decidere se attribuire il sollievo alla pillola o al corso naturale degli eventi. Attribuzioni come questa probabilmente guidano ciò che apprendiamo dalle nostre esperienze. Un'altro quesito da affrontare è l'effetto di **autorinforzo** che la risposta placebo può assumere nel tempo. Se i benefici di cui si ha esperienza sono attribuiti a un trattamento e sono associati a convinzioni precedenti, ad esempio per un dolore di lieve entità, ma non a un'esperienza successiva, quando il dolore sarà elevato, il soggetto scarnerà le esperienze che non si allineano all'apprendimento pregresso e quindi la fede nel placebo persisterà. In un'altra condizione, se i trattamenti placebo hanno effetti ben radicati sui processi sensoriali che danno luogo a sintomi (per esempio, risposte spinali a eventi dolorosi), la fede nel placebo non sarà disconfermata, perché lo stimolo doloroso ascendente sarà diminuito. Queste condizioni consentono all'effetto placebo di diventare una sorta di profezia che si auto-avvera. Peraltro ancora non sono ancora noti gli intimi meccanismi che sottostanno al potere di questa "fede" nel creare nella persona cambiamenti positivi a lungo termine.

Commento

Lo studio del placebo e dell'effetto placebo ci mette di fronte a inaspettate questioni. Il ricercatore clinico pensa all'effetto placebo come a un prodotto collaterale di una cura; un effetto che si deve accantonare per valutare la reale efficacia del preparato che sta somministrando. Il neuroscienziato riconosce nell'effetto placebo un complesso meccanismo d'interazione tra mente, cervello e corpo, una preziosa porta di accesso per studiare alcune com-

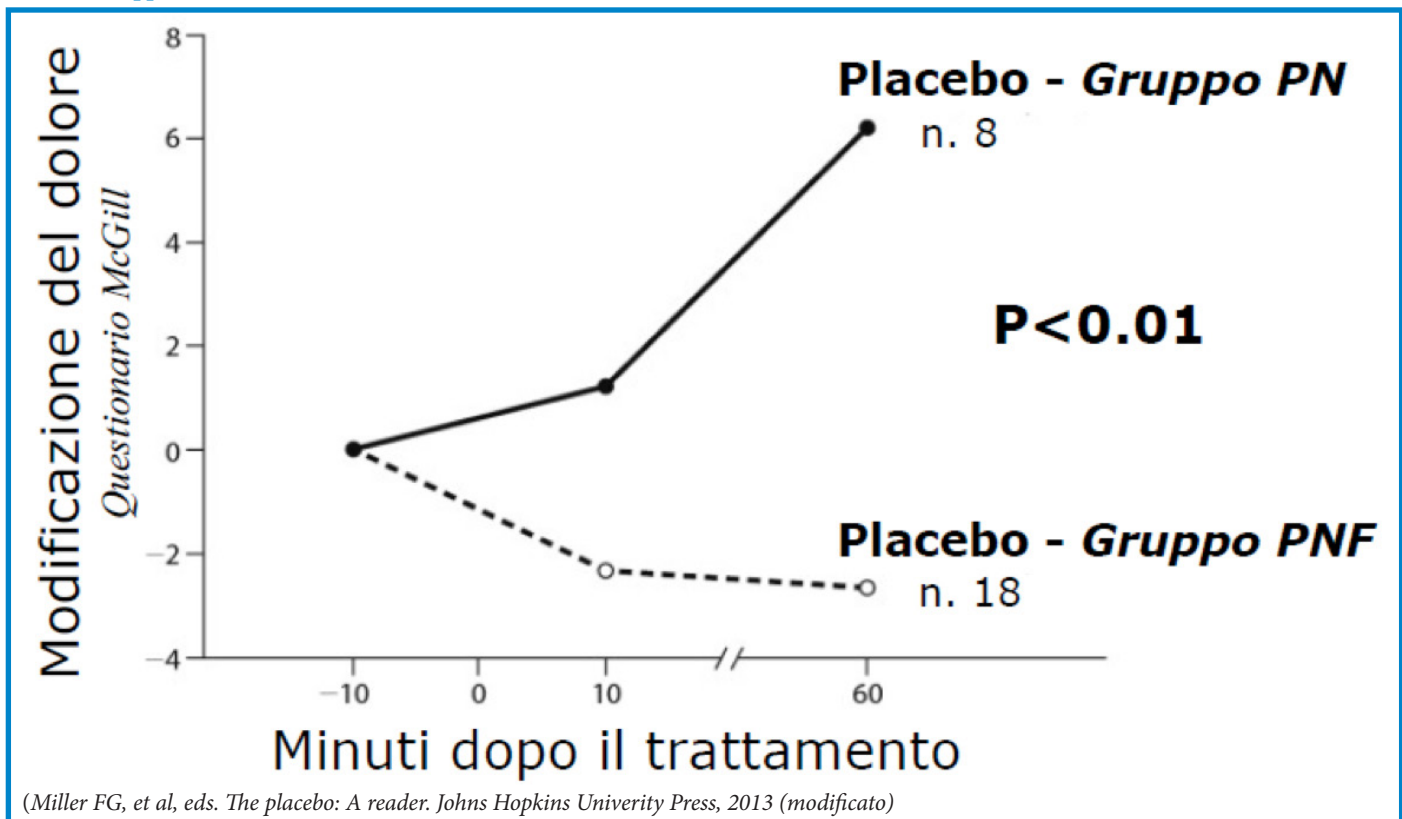
Figura 2. L'associazione precognitiva e i processi concettuali



ponenti della biologia umana altrimenti difficili da indagare. Per il clinico, e soprattutto per il paziente, l'effetto placebo è quella componente psicologica (l'unione di mente-corpo-cervello), che è sostenuta dal rituale dell'atto terapeutico, momento irrinunciabile del processo del *prendersi cura* di una persona. Per comprendere il **potere della parola** all'interno di una risposta placebo, quelle parole magiche che abbiamo ricordato nell'esergo, segnaliamo un esperimento effettuato ormai oltre trent'anni fa. In uno studio in doppio cieco su 60 soggetti, dopo l'estrazione programmata del terzo molare, veniva somministrato un questionario standardizzato sul dolore 10' prima e 60' dopo l'iniezione endovenosa di: placebo o fentanyl (oppioide di sintesi) o naloxone (antagonista oppioide). Il sanitario informava che l'iniezione avrebbe potuto ridurre o aumentare o non avere effetto sul dolore post-estrazione. Nella prima settimana del trial, tuttavia, i ricercatori diedero al personale sanitario l'informazione che, per un disguido tecnico, la scelta sarebbe avvenuta (sempre in cieco) tra naloxone e placebo in quanto il fentanyl non era disponibile, mentre la settimana successiva i sanitari furono informati della presenza anche del fentanyl. Quindi, all'insaputa dei sanitari vennero creati due gruppi: a) gruppo placebo-naloxone (PN); b) gruppo placebo-naloxone-fentanyl (PNF). Gli effetti del trattamento con placebo nei due gruppi è descritta nel grafico in **Figura 3**. La risposta al dolore sostenuta dalla sostanza inerte (per tutti era la soluzione fisiologica) è sta-

ta radicalmente differente nei due gruppi dove l'unica differenza era l'informazione posseduta dai sanitari. Questi, senza rendersene conto influenzarono i pazienti informandoli della probabilità di non ricevere un efficace antidolorifico (gruppo PN) oppure, nel gruppo dove era presente anche il fentanyl (gruppo PNF), di poter ricevere un antidolorifico molto efficace¹. Probabilmente fino a un recente passato la storia della medicina è stata la storia dell'effetto placebo contando, inconsapevolmente, sull'effetto dell'aspettativa del paziente. E questo pare abbia funzionato per migliaia di anni o almeno fino a quando la moderna scienza ha misurato il reale effetto biochimico dei vari trattamenti. Recente è l'acquisizione che lo studio dell'effetto placebo non è importante solo per la misurazione degli effetti clinici di un farmaco o di una procedura terapeutica, ma è anche una via di accesso allo studio di alcune funzioni del pensiero come l'assunzione di decisioni, le credenze, l'aspettativa, la ricompensa. Il breve riassunto di questa review rileva che non esiste un solo effetto placebo, ma che i meccanismi della risposta al placebo sono molti e intervengono su esiti ben differenti, utilizzando specifici substrati neurali. Questa osservazione è di particolare importanza nella lettura di una revisione sistematica dell'effetto placebo a cura della Cochrane Collaboration² che, dalla raccolta di oltre 200 studi su 60 differenti condizioni cliniche ha rilevato effetti clinici poco rilevanti, senza tuttavia tenere conto dell'estrema eterogeneità dei disturbi e dei meccanismi di azione della risposta

Figura 3. Gli effetti delle informazioni del medico sulla risposta dei pazienti alla somministrazione di una sostanza inerte in uno studio in doppio cieco



placebo³. Una ulteriore riflessione è sull'etica dell'utilizzo del placebo come strumento nella sperimentazione sui farmaci e l'utilizzo dell'effetto placebo in clinica. Quest'ultimo aspetto, poco affrontato nella formazione medica è invece molto rilevante, se si pensa alla pratica di prescrivere un farmaco per un disturbo, pur nella consapevolezza della sua inefficacia (si pensi alla prescrizione di un antibiotico per una infezione virale, ad esempio), con il solo scopo di tranquillizzare il paziente. Inoltre ancor oggi, tra i professionisti clinici c'è confusione nell'interpretazione da dare al placebo e al suo effetto: la presenza di efficacia alla somministrazione di un placebo indica per alcuni che i sintomi non sono reali, oppure non sono espressione di una malattia organica, con la conseguenza che i pazienti migliorati dopo un trattamento placebo possono essere giudicati come finti malati. In realtà noi sappiamo che, anche se la compressa è *inerte*, "prendere la compressa" *non è inerte*. Questo atto acquista un significato, legato a quel complesso contesto ricco di simboli che da sempre circonda la natura umana. Ed è all'interno di un **rituale medico**, così come per il rituale dello sciamano, che si esprime l'effetto del placebo, definito dall'antropologia una **risposta al significato**⁴, ossia all'insieme degli effetti psicologici e fisiologici del significato nell'ambito della terapia.

"Se tu vieni, per esempio, alle quattro del pomeriggio, alle tre io comincerò ad essere felice. Più si avvicinerà l'ora, più aumenterà la mia felicità. Alle quattro, in punto, io mi agiterò e mi inquieterò; scoprirò il prezzo della felicità! Ma se tu vieni, non si sa quando, io non saprò mai a che ora prepararmi il cuore... Ci vogliono i riti."

Antoine de Saint-Exupéry. Il piccolo principe

1. Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet*. 1985;1(8419):43

2. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1):CD003974

3. Benedetti F. *Placebo effects*. Oxford University Press, New York, USA 2014

4. Moerman DE. *Meaning, Medicine, and the placebo Effect*. Cambridge University Press, Cambridge, UK 2002

Per corrispondenza
costpan@tin.it

Glossario

Risposta condizionata: il processo di associazione di uno stimolo neutro a un esito, significativo dal punto di vista biologico, attraverso il quale gli stimoli neutri possono iniziare a indurre una risposta anticipatoria, che è associata all' esito stesso.

Aspettativa: una credenza consapevole sul futuro verificarsi di un evento. L'aspettativa è una sottoclasse dei processi predittivi, i quali possono essere consapevoli o inconsapevoli.

Emozioni: reazioni coordinate a eventi biologicamente riconosciuti come rilevanti (come le minacce e opportunità), che coinvolgono cambiamenti nei diversi sistemi del corpo.

Processi concettuali: processi che dipendono da una interpretazione del contesto e la relazione di questo con le informazioni ricevute, tra cui stimoli enterocettivi a partenza dal corpo e che possono essere modificati in risposta a informazioni presentate verbalmente o tramite simboli.

Associazioni pre-cognitive: collegamenti tra eventi e/o oggetti che esistono al di fuori della consapevolezza cosciente. Questi collegamenti sono generalmente creati attraverso procedure condizionate o associazioni innate.

Attribuzioni (deduzione di causalità): il processo di assegnazione di un effetto osservato (per esempio un sintomo) a una causa sottostante o a un meccanismo.

(Wager TD, Atlas LY. Nat Rev Neurosci. 2015;16(7):403-18, modificato)

Comunicazioni orali al XXIV Congresso di Tabiano

Una lombalgia... maligna

Laura Leoni¹, Fabiola Neri², Annalisa Arlotta², Francesca Savina², Patrizia Bertolini², Angelica Barone²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma
2. UO Pediatria e Oncoematologia AOU di Parma

Obiettivo

Descrizione di un caso clinico di leucemia linfoblastica acuta insorta con lombalgia.

Caso clinico

Arabella, femmina, 16 anni; giungeva in PS per insorgenza acuta di intenso dolore lombo-sacrale irradiato alla superficie esterna delle cosce e alle ginocchia, resistente alla somministrazione di antidolorifici (Paracetamolo, Tramadolo, Ketoprofene, Metilprednisolone ev); all'emocromo: Hb 9 g/dL, PLT 113000/mmc. Riferiti, da circa 6 mesi, ricorrenti episodi notturni di rachialgia, con saltuaria irradiazione all'arto inferiore sinistro, ad insorgenza acuta per cui aveva eseguito: Rx rachide lombare, RMN colonna lombo-sacrale, Rx ginocchio dx e sx e valutazione fisiatrica risultati nella norma. L' emocromo praticato 1 mese prima mostrava lieve anemia normocitica (Hb 9,9). La ragazza veniva ricoverata per approfondimenti. All' ingresso: condizioni generali discrete, dolore al ginocchio destro e rachide dorso-lombare, spontaneo ed evocabile dalla palpazione locale; obiettività generale nella norma. Gli esami ematochimici all'ingresso mostravano leucopenia (GB 2.790/uL con N 1.395/uL e L 1.255/uL), anemia (Hb 8,2 g/dL) e piastrinopenia (PLT 70.000/uL). Nella norma ecografia addome, Rx torace ed ecocardiografia. Dopo 48 ore si ripetevano gli esami ematochimici che evidenziavano progressiva pancitopenia 2850/mmc, Hb 7,5 g/dL), per cui si effettuava aspirato midollare, con diagnosi di Leucemia Linfoblastica Acuta B CALLA positiva. La ragazza ha quindi iniziato polichemioterapia secondo protocollo AIEOP-BFM LLA 2009, tutt' ora in corso e complessivamente ben tollerata.

Discussione

Il dolore osteo-articolare in età pediatrica riconosce diverse cause, di differente gravità; può essere uno dei sintomi di presentazione della leucemia linfoblastica acuta¹. Il dolore muscolo-scheletrico nella patologia linfoproliferativa acuta è tipicamente ricorrente, notturno e scarsamente responsivo alla terapia antidolorifica².

1. Riccio I, Marcarelli M, Del Regno N, et al. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop B*, 2013; 22: 264-9.
2. Suri D, Ahluwalia J, Sachdeva MU, et al. Arthritic presentation of child-hood malignancy: beware of normal blood counts. *Rheumatol Int*, 2011; 31: 827-9.

Conclusioni

Una lombalgia notturna, ricorrente, non responsiva agli antidolorifici deve far pensare anche a una patologia linfoproliferativa acuta.

Corrispondenza

lauraleoni19@gmail.com

Quando la colecisti... è di serie A

Silvia Brocchi¹, Flavia Predieri¹, Laura Viola², Renzo Pini², Elisa Ravioli², Alberto Marsciani², Gina Ancora², Lorenzo Iughetti²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia
2. UO di Pediatrica, AOU Policlinico di Modena

Obiettivo

Descrizione di un caso clinico di colecistite acuta alitiasica, rara complicanza dell' epatite A.

Conclusioni

Bambino di 4 anni giungeva in ospedale per febbre, vomito e diarrea. All' esame obiettivo: occhi alonati, mucose asciutte, addome trattabile, meteorico, dolente alla palpazione in epigastrio, peristalsi vivace, modesta epatosplenomegalia. Si somministrava Ondansetron im con risoluzione dell' emesi; persisteva dolore addominale, con modesto guazzamento colico. Agli esami ematici aumento degli indici di flogosi (PCR 65,4 mg/L), segni di citolisi (ALT 562 U/L, AST 245 U/L) e colestasi (GGT 59 U/L). Per ricomparsa di vomito ed alvo diarroico associati a peggioramento della citolisi (ALT 2491 U/L) con segno di Murphy positivo, si effettuava ecografia addominale: pareti colecistiche ispessite (> 6mm) con orletto ipoecogeno senza calcoli, da flogosi colecistica. Si trattava quindi di un caso di colecistite acuta alitiasica (ACC). Si impostavano terapia con acido ursodesossilico per os e piperacillina/tazobactam ev per 10 giorni, con sfebbramento e risoluzione della sintomatologia gastrointestinale e del quadro colangitico. Risultava positiva la sierologia per HAV.

Discussione

La ACC è una rara complicanza dell' epatite A, eccezionale nei bambini, caratterizzata clinicamente da febbre, coliche addominali, segno di Murphy positivo e vomito, con incremento di citolisi (AST e ALT) e colestasi (GGT). All' ecografia addome si osservano distensione colecistica con ispessimento della parete (> 6 mm) in assenza di calcoli. Meccanismi patogenetici ipotizzati: invasione dell'epitelio del dotto biliare e della colecisti da parte di HAV con coinvolgimento dell'immunità cellulomediata. Le IgM positive per HAV differenziano tale ACC da quella indotta da ipoalbuminemia, insufficienza renale, altre cause infettive (brucellosi, salmonellosi) o sindrome di Kawasaki. Il trattamento è in genere conservativo, con completa risoluzione del quadro clinico, bioumorale ed ecografico da 10 gg a 12 settimane dall'esordio. Se la diagnosi è tardiva, l'ACC si può complicare con empiema colecistico, perforazione o gangrena, con necessità di colecistectomia.

Conclusioni

L' ACC va sempre considerata come complicanza, seppur rara, di epatite acuta da HAV nel bambino con vomito e dolore in ipo-

condrio destro.

Corrispondenza

s.brocchi@alice.it

Quando una biopsia ti riporta all'anamnesi

Francesca Felici¹, Luca Bedetti¹, Fornaciari Sara², Michela Cappella², Alessandro De Fanti³, Sergio Amarri², Lorenzo Iughetti^{1,4}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia
2. UO Pediatria AO IRCCS SMN Reggio Emilia
3. Unità Semplice Dipartimentale di Reumatologia Pediatrica e dell'Adolescenza, AO IRCCS SMN Reggio Emilia
4. UO Pediatria, AOU Policlinico di Modena

Obiettivo

Descrizione di un caso clinico di malattia da graffio sistemica atipica.

Caso clinico

Una ragazza di 14 aa viene ricoverata per sospetto LES. All'ingresso presentava: iperpiressia, rush eritematoso al volto, livedo reticularis e maculo-papule pruriginose agli arti inferiori da dieci giorni con restante obiettività nella norma (non linfoadenomegalie periferiche); emocromo, biochimica, sierologia, Rx-torace ed autoanticorpi eseguiti cinque giorni prima del ricovero negativi, eccetto VES e PCR elevate, ANA 1/2560 speckled, ENA anti-SSARo >100. All'ingresso venivano eseguiti esami di I e II livello per la diagnosi differenziale della febbre persistente, tra cui Bartonella Henselae e quantiferon-gold. A seguire ecocardiografia (negativa), ecoaddome (multiple adenomegalie al tripode celiaco, Ø max 46x21 mm, lesioni epatospleniche ipodense); TC addome (linfoadenopatia addominale diffusa compatibile con linfo proliferazione) e TC-PET collo-torace-addome (iperfissazione intensa ed estesa dall'epigastrio alla sede sottoepatica compatibile con neoplasia, iperfissazione epatosplenica, emiaddominale destra, pericardica e laterocervicale profonda destra). L'istologico a fresco (con conferma all'istologico standard) dei linfonodi addominali prelevati in laparoscopia mostrava granulomi con microascessi con esclusione di malattia linfo proliferativa. All'approfondimento anamnestico: graffi alle spalle provocati da gatto in possesso da alcuni mesi. Per tale dato associato al reperto istologico, iniziata azitromicina per os per cinque giorni per sospetta malattia da graffio di gatto (CSD) a localizzazione viscerale. A ipressia dal terzo giorno di terapia con miglioramento di VES, PCR ed emocromo e positività di IgM ed IgG (1/1024) per Bartonella Henselae alla sierologia ripetuta all'ingresso. Proseguita terapia con rifampicina e doxiciclina (3-6 settimane). Nel 2,3% delle forme atipiche di CSD si riscontrano lesioni ipocogene epatospleniche, quali granulomi necrotizzanti. IgG>1:512 o un aumento di quattro diluizioni del titolo in 2-4 settimane sono significativi per infezione recente. Per le forme atipiche è indicata la terapia antibiotica. Oltre all'azitromicina sembrano efficaci: rifampicina, gentamicina, ciprofloxacina, doxiciclina e trimetoprim/sulfametossazolo.

Discussione

La malattia da graffio di gatto CSD si manifesta con una forma tipica con febbre e adenite e solitamente autolimitantesi, e forme atipiche (5-20%) con coinvolgimento sistemico (SNC, oculare, polmonare, endocardico, viscerale). Nel 2,3% delle forme atipiche di CSD si riscontrano lesioni ipocogene epatospleniche, quali granulomi necrotizzanti. IgG>1:512 o un aumento di quattro diluizioni del titolo in 2-4 settimane sono significativi per infezione recente. Per le forme atipiche è indicata la terapia antibiotica. Oltre all'azitromicina sembrano efficaci: rifampicina, gentamicina, ciprofloxacina, doxiciclina e trimetoprim/sulfametossazolo.

Conclusioni

La malattia da graffio sistemica va sempre presa in considerazione nella diagnosi differenziale delle linfoadenomegalie viscerali, specie se accompagnate a lesioni epatiche. La positività di autoanticorpi (in particolare ANA) è frequentemente descritta, così come è possibile l'associazione con Atrite Idiopatica Giovanile. Di fronte a quadri clinici complessi è importante non tralasciare gli elementi anamnestici che possono guidare e orientare nella diagnosi differenziale.

Corrispondenza

francesca.felici85@gmail.com

Una causa rara di torcicollo

Elena Coccolini¹, Patrizia Bruzzi², Patrizia Bergonzini², Lorenzo Iughetti^{1,2}

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

Obiettivo

Descrizione di un caso clinico di torcicollo conseguente a un'infiammazione dei muscoli cervicali dopo flogosi delle vie aeree.

Caso clinico

Un bambino di 4 anni accedeva al Pronto Soccorso per torcicollo dal mattino associato a contrattura muscolare e difficoltà alla rotazione del collo. Da 5 giorni dolore saltuario occipitale/nucale; 8 giorni prima otalgia, non traumi. All'EO: MT destra lievemente iperemica, MT sinistra indenne, deviazione del collo verso destra con contrattura del muscolo sternocleidomastoideo, difficoltà alla rotazione verso sinistra. Si eseguivano esami ematici ed ECG: nella norma; Rx rachide cervicale: anteriormente a C5-C6 immagine calcifica (7 mm) in corrispondenza dei tessuti molli. Nel sospetto di corpo estraneo, eseguiva consulenza otorinolaringoiatrica risultata negativa. Alla RMN del rachide cervicale veniva confermata la formazione calcifica davanti al disco C5-C6, nel tratto C4-C7 si evidenziava raccolta di verosimile natura infiammatoria e calcificazione a livello del disco C6-C7; la RMN cerebrale era nella norma. Nel sospetto di discite calcifica giovanile si approfondiva con consulenza neurochirurgica e ortopedica che consigliavano controllo RMN evolutivo e collarino morbido. A completamento si effettuavano anche ecografia addome, funzionalità tiroidea, assetto fosfo-calcico e marziale, acido vanilmandelico urinario, EGA, indici di flogosi che risultava-

no nella norma; seguivano miglioramento della mobilizzazione del rachide e dimissione in 7° giornata con anti-infiammatorio per 16 giorni e antibiotico per 10 giorni; collarino, astensione dall'attività sportiva. Follow-up clinico e bioumorale negativo. In programma follow-up radiologico dopo 3 mesi.

Discussione

Il torcicollo, deformità rotazionale del rachide cervicale con secondaria deviazione del capo, può essere congenito o acquisito. Molteplici ne sono le cause: neoplastiche, malformative, neurologiche, infiammatorie, infettive, post-infettive. La diagnosi differenziale in età neonatale è distinta rispetto a quella dei bambini più grandi. Sebbene in questi ultimi il torcicollo consegue ad un trauma muscolare cervicale di modesta entità o ad un'infiammazione dei muscoli cervicali post-flogosi delle vie aeree, se persistente e/o associato ad altri sintomi, va indagato. Vi sono patologie gravi a carico di encefalo, midollo spinale e rachide cervicale che richiedono sempre un approfondimento diagnostico. L'approccio radiologico in relazione a età e a eventuali traumi segnalati in anamnesi può differenziarsi in diverse metodiche di indagine ed è fondamentale per la diagnosi rami-ficazioni.

Conclusioni

E' importante chiarire la natura (benigna vs maligna) di ogni torcicollo persistente e/o associato ad altri sintomi.

Corrispondenza

tatafricana@iol.it

Un'inattesa causa di ematuria asintomatica in età pediatrica

Berardi Maria Gabriella¹, Ceccarelli Pier Luca², Lorenzo Iughetti¹

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia
2. UO di Chirurgia Pediatrica, AOU Policlinico di Modena

Obiettivo

Descrizione di un caso clinico di neoplasia uroteliale, causa rara di ematuria in età pediatrica.

Caso clinico

Ragazzo di 13 anni presentava macroematuria isolata, in assenza di alterazioni della funzionalità renale e di IVU come confermato dagli esami bioumorali. Anamnesi patologica remota silente per patologie rilevanti. Anamnesi familiare silente per nefropatie, neoplasie renali e per macroematuria familiare. L'ecografia rene e vie urinarie individuava sulla parete postero-laterale sn sinistra della vescica una neoformazione nodulare solida 2,5 x 1,8 cm vascolarizzata, aggettante nel lume, con necessità di approfondimento endoscopico. Ricoverato in Chirurgia Pediatrica, il ragazzo con obiettività clinica nella norma, eseguiva resezione diagnostica per via endoscopica della stessa. L'esame istologico deponeva per: "tumore a cellule transizionali ad architettura papillare di basso grado non infiltrante il corion (p-TaG2); base di impianto indenne". Per la classificazione WHO del 2004 tale reperto identifica un LGUC o low grade urothelial carcinoma (papille "branching" o a maturazione cellulare alterata,

affollamento nucleare con perdita modesta di polarità cellulare, alterazioni citologiche: ipercromasia nucleare, anisonucleosi, nucleoli evidenti e irregolari, rare o assenti figure mitotiche). L'uro-TC per la stadiazione mostrava reni, vie urinarie e vescica indenni, assenza di linfadenomegalie endo e retroperitoneali. Con un rischio di recidiva del 35%, una progressione istologica tra il 2,58% e l'8% e mortalità dello 0,86%, si impone il follow-up endoscopico che si è rivelato negativo a 6 mesi e proseguirà semestralmente per i primi 5 anni dalla diagnosi.

Discussione

Le neoplasie uroteliali, tipiche del sesso maschile (M:F= 7:1) in età adulta dopo la quarta decade, sono rarissime in età pediatrica, epoca nella quale sono a basso grado di malignità: il grado istologico e l'età in cui si sviluppa la neoplasia sono direttamente proporzionali. Queste neoplasie possono svilupparsi per esposizione misconosciuta ad un cancerogeno ambientale o per predisposizione genetica (aberrazioni del Chr 9, FGFR3 e HER2, alterazioni di p53, p21, p27 e di citocheratine). Il tumore, localizzato tipicamente al trigono vescicale o agli orifizi ureterali, clinicamente si appalesa con franca ematuria.

Conclusioni

Le neoplasie uroteliali sono una causa rara di macroematuria in età pediatrica e più facilmente presentano un basso grado di malignità. Tuttavia la possibilità di recidiva e di progressione istologica obbligano a un accurato follow-up.

Corrispondenza

gabribera@live.it

Unisci i puntini

Ilaria Bonacini¹, Giulia Barbato¹, Laura Leoni¹, Silvia Merli¹, Angelica Barone², Fabiola Neri², Francesca Savina², Patrizia Bertolini², Annalisa Arlotta²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma
2. UO Pediatria e Oncoematologia AOU di Parma

Obiettivo

Descrizione di un caso clinico di porpora di Schoenlein-Henoch (PSH) complicata.

Caso clinico

Un bambino di 9 anni presentava da alcuni giorni improvvisa eruzione cutanea purpurica diffusa, artralgie, zoppia e febbre. Era in terapia antibiotica con Amoxicillina-Clavulanato. In follow-up reumatologico per episodi ricorrenti di artralgie mattutine agli arti inferiori a risoluzione spontanea, indici di flogosi e profilo autoanticorpale ripetutamente negativi. Sangue occulto negativo su 3 campioni. All'ingresso in reparto è stata prescritta terapia con Ketoprofene con parziale beneficio. Gli esami laboratoristici hanno documentato rialzo degli indici di flogosi ed infezione faringea da Adenovirus. Per il persistere dei dolori articolari, invalidanti ed associati ad impotenza funzionale, con progressione della porpora cutanea, è stata intrapresa steroidoterapia orale con Prednisone 1 mg/kg/die, associato a monitoraggio pressorio, glicemico e urinario quotidiano, risultato nella norma. In quinta giornata, comparsa di orchiepididimita

trattata con Ampicillina-Sulbactam e.v. per 7 giorni e Prednisone orale 2 mg/kg/die. Il quadro clinico è gradualmente migliorato con risoluzione delle lesioni purpuriche e dell'orchiepididimite. Il bambino è stato dimesso con prosecuzione domiciliare della terapia steroidea, proseguita per circa due mesi. A un mese dalla dimissione comparsa di proteinuria (2 g/L) e di microematuria; funzionalità renale, ecografia color-doppler e monitoraggio pressorio nella norma. E' stata pertanto associata terapia con ACE-inibitore, proseguita fino a sei mesi dall'esordio della proteinuria. Si è assistito a graduale negativizzazione della proteinuria e dell'ematuria con occasionali recidive di porpora a risoluzione spontanea.

Discussione

Si tratta di un caso di PSH complicata da coinvolgimento renale, testicolare ed articolare, ad andamento evolutivo nonostante la terapia steroidea¹.

Conclusioni

E' importante ricordare che la PSH merita una diagnosi tempestiva ed un trattamento adeguato in fase acuta², ma soprattutto un attento follow-up al fine di monitorare la comparsa di complicanze maggiori e cronicizzazioni con sequele a lungo termine¹⁻³.

1. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*, 2010;169:643.
2. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Clinical course of extra-renal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child*, 2010;95:871.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1.

Corrispondenza

ilabon@yahoo.it

Un rene a prova di PRIS

Serena Colli¹, Francesca Felici¹, Valentina Mandese¹, Elena Cocolini¹, Francesca Roncuzzi¹, Lorenzo Iughetti^{1,2}

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

Obiettivo

Descrizione di un caso clinico di sindrome da infusione di propofol (PRIS).

Caso clinico

Una bambina di 9 mesi, veniva trasferita nel nostro reparto da un altro Ospedale con diagnosi di ascesso retrofaringeo. All'arrivo le condizioni generali erano fortemente compromesse per cui, dopo aver eseguito esami ematici e strumentali, si impostava terapia antibiotica ev e, in accordo con i colleghi ORL, si eseguiva drenaggio chirurgico in urgenza. La bambina tornava presso il nostro Reparto dopo tre giorni di ricovero in Terapia Intensiva Post Operatoria e di intubazione endotracheale con sedazione mediante Propofol [7 mg/kg per 72 h]. Nonostante il miglioramento, seppur lento, delle condizioni generali, agli esami ematici si riscontrava progressivo rialzo delle CPK (valore massimo >

24.000 U/I) associato ad incremento di troponina e mioglobina ed ipertransaminasemia. Su indicazione dei colleghi del Centro Anti Veleni (CAV) e della Nefrologia Pediatrica di Bologna, si procedeva pertanto ad iperidratazione ev, monitoraggio di diuresi, funzionalità cardiaca, renale ed epatica. Si assisteva a graduale riduzione delle CPK con raggiungimento di valori normali dopo 12 giorni; la funzionalità renale si è sempre mantenuta normale.

Discussione

La PRIS è caratterizzata da grave acidosi metabolica, rabdomiolisi, insufficienza cardiaca e renale. E' una sindrome multifattoriale generata da somministrazione di propofol per più di 48 ore a dosaggio superiore a 5mg/kg/h, soprattutto se associato a catecolamine e/o steroidi e se utilizzato in pazienti con malattie neurologiche ed infiammatorie acute (soprattutto infezioni vie aeree superiori). Il Propofol altera l'utilizzo degli acidi grassi e l'attività mitocondriale cellulare, generando citolisi muscolare e cardiaca. La terapia prevede interruzione dell'infusione, stabilizzazione emodinamica ed iperidratazione con stretto monitoraggio della funzionalità cardiaca, epatica e renale. Può essere necessario ricorrere ad emodialisi ed ECMO.

Conclusioni

Per utilizzare il Propofol nel mantenimento della sedazione prolungata, riducendo il rischio di PRIS, è fondamentale valutare le condizioni cliniche del paziente, monitorare i parametri vitali e gli esami ematici, controllare durata e dosaggio del trattamento (nei pazienti pediatrici <4mg/kg/h per massimo 48 h).

Corrispondenza

serena.colli@gmail.com

Controversie terapeutiche nell'artrite settica: descrizione di un caso

Maria Gabriella Berardi¹, Iori Alexandra¹, Lorenzo Iughetti¹

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

Obiettivo

Descrizione di un caso clinico di artrite settica e discussione delle controversie nella terapia di questa patologia.

Caso clinico

Un bambino di 6 anni veniva condotto in PS per iperpiressia e artralgia coxo-femorale destra da un giorno. Presentava impotenza funzionale e dolore alla mobilizzazione passiva. Gli esami eseguiti (PCR 3.15 mg/dl, GB 16.190 µL), emocoltura e sierologie negative, tampone faringeo positivo per SBEGA, Rx bacino e femore destro negativi, modesto versamento articolare all'ecografia, facevano sospettare una artrite settica (AS). Inizialmente è stata impostata terapia ev con ceftriaxone ed ibuprofene, e successivamente per la persistenza di iperpiressia e nuovo rialzo degli indici flogistici, si aggiungevano Claritromicina e Vancomicina. La RMN del bacino mostrava: ascesso intramuscolare (adduttore breve e lungo), iperintensità dell'epifisi femorale destra prossimale e versamento articolare. Per peggioramento clinico, si modificava la terapia con Clindamicina e Ampicillina-Sulbactam per 24 giorni e si eseguiva artrocentesi che risulta-

va negativa. Per apiressia prolungata e controllo bioumorale nella norma, si dimetteva in terapia con Amoxicillina Clavulanato. Tornava dopo 4 giorni per ripresa della sintomatologia clinica, nuovo aumento degli indici di flogosi con conferma di peggioramento alla RMN del bacino. Si reimpostava la precedente terapia ev per 7 settimane totali. L'artrocentesi era nuovamente negativa. Si decideva quindi per courettage chirurgico con artrotomia. Il decorso post-operatorio è stato regolare e la terapia con Clindamicina e Ampicillina Sulbactam è stata proseguita per altre 4 settimane. Il follow up ad un mese dall'intervento ha registrato un quadro nella norma. Attualmente in riabilitazione fisioterapica.

Discussione

L'AS è una flogosi articolare spesso secondaria alla diffusione per via ematogena di microrganismi provenienti da focolai infettivi extra-articolari. I batteri più frequentemente coinvolti sono lo

Stafilococco aureo, lo Streptococco pyogenes di gruppo A (SBE-GA) ed il Kingella Kingae. Le indicazioni sul drenaggio chirurgico dell'articolazione sono controverse.

Conclusioni

L'artrite settica è una patologia insidiosa. Attualmente in letteratura viene ribadita l'utilità di un ciclo iniziale di terapia antibiotica seguito da intervento chirurgico solo in caso di risposta inadeguata alla terapia farmacologica.

Corrispondenza

gabribera@live.it

Artrite settica dell'anca

Età <15 anni (metà dei casi <2 anni, il 75% entro i 5 anni); i pazienti immunodepressi e quelli con patologie reumatologiche sono a maggior rischio; può seguire, anche se è infrequente, un trauma, una artroscopia, l'iniezioni di steroidi intrarticolari o una chirurgia ortopedica. Per lo più è monoarticolare. Nel 75% dei casi sono colpite le articolazioni degli arti inferiori, nel 25% gomito, polso e spalla; le piccole articolazioni raramente sono coinvolte. Elevata morbilità e mortalità.

Etiologia: Stafilococco Aureo, Streptococco di Gruppo A, Pneumococco, Kingella Kingae. N.Meningitidis nei neonati e negli adolescenti sessualmente attivi. Solo nel 65% dei casi si riesce a isolare il germe coinvolto.

Patogenesi: nella maggior parte dei casi dei bambini sani segue alla diffusione ematogena dell'agente infettivo nello spazio sinoviale; la sinovia essendo molto vascolarizzata e priva di membrana basale si presta alla diffusione ematogena. L'aumento di pressione nello spazio articolare conseguente all'accumulo di materiale purulento può comprometterne la vascolarizzazione e indurre la necrosi della cartilagine.

Sintomatologia: subdola nel neonato (pseudoparalisi); nel bimbo più grande dolore intenso ed impotenza funzionale, febbre, stato settico. I segni di flogosi (tumefazione, rossore, aumento di calore al termotatto) nella cute e nei tessuti molli sovrastanti sono più precoci che nell'osteomielite, poiché la sinovia è più superficiale, eccetto che nell'articolazione dell'anca in quanto è situata in profondità. Un'osteomielite nel segmento osseo in contiguità con l'articolazione può associarsi con maggior frequenza nel bambino più piccolo.

Diagnosi: Leucocitosi neutrofila ed aumento aspecifico di indici di flogosi PCR, VES (anche non precoce, a volte dopo alcuni giorni - se normali non permettono di escludere artrite settica).

Emocoltura in tutti i casi sospetti.

Aspirazione del liquido sinoviale e colorazione Gram: gold standard diagnostico, tecnicamente non semplice (eco guidata); inoculare il liquido anche in provette da emocoltura per isolare K. Kingae. L'analisi chimico-fisica e citologica del liquido sinoviale è meno utile per la sovrapposizione dei quadri con artriti non infettive ma il riscontro di una conta cellulare > 50.000-100.000/mm³ è suggestiva di infezione.

RX anca: può evidenziare spostamento mediale del m. otturatore, elevazione della linea di Shenton con allargamento dell'arco, obliterazione delle linee adipose glutee; negativa nel 50%.

Ecografia: indispensabile alla diagnosi per valutare il versamento articolare e le raccolte periarticolari/muscolari.

RMN: necessaria per escludere osteomielite/piomiosite nei segmenti ossei/muscoli adiacenti.

Terapia: L'artrite settica dell'anca è considerata un'urgenza chirurgica per la vulnerabilità dell'apporto di sangue alla testa del femore. Per le altre articolazioni può essere necessaria aspirazione giornaliera del liquido sinoviale; di solito ne sono sufficienti 1-2 consecutive; se dopo 4-5 giorni continua a riaccumularsi del liquido può essere necessario procedere ad artrotomia o a artroscopia video assistita.

Neonato: penicillina anti stafilococcica (nafcillina/oxacillina) 150-200 mg/Kg/die ogni 6 ore + cefotaxima (200 mg/Kg/die ogni 8 ore); se si sospetta MRSA (Staphilococco Aureus Meticillino Resistente) vancomicina (40 mg/Kg/die ogni 6 ore) al posto di nafcillina o oxacillina.

Lattante/bambino: cefazolina (100-150 mg/kg ogni 8 ore) o nafcillina; se mancata risposta e se si sospetta MRSA (Staphilococco Aureus Meticillino Resistente) clindamicina 40 mg/Kg/die ogni 6 ore o vancomicina (40 mg/Kg/die ogni 6 ore). NB: le dosi devono essere sempre elevate!

Possibile efficacia del Desametasone per 4 giorni in associazione con la terapia antibiotica in un recente RCT.

Durata della terapia: dipende dall'organismo isolato e dall'andamento clinico in genere; 10-14 giorni per streptococchi, K. Kingae (più a lungo per MRSA e gram negativi). L'antibiototerapia si può sospendere quando c'è normalizzazione degli indici di flogosi e dell'esame clinico; si passa all'antibiotico per bocca quando il paziente è apiretico da 48-72 ore e ci sono segni chiari di miglioramento clinico.

Prognosi: se dopo 72 ore non c'è miglioramento rivalutare l'antibiototerapia e considerare la chirurgia; nel 10% dei casi si può presentare ricorrenza e sviluppo di infezione cronica. Le sequele a carico dello scheletro possono apparire a distanza di mesi; l'inizio della terapia medica/chirurgica entro 7 giorni dall'esordio è associato a una miglior prognosi.

(Da: Nelson Textbook of Pediatrics 20° edition, cap. 685 Septic Arthritis pag. 3327-330)

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. Martellossi*

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. Martellossi*

PNEUMO-ALLERGOLOGIA: IMPARARE DAGLI ERRORI (CORSO INTERATTIVO ATTRAVERSO CASI CLINICI VISSUTI) *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' ABBECEARIO (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 2016