

In questo numero:

Luglio - Agosto 2016 / Vol. 23 n.4

Newsletter pediatrica pag. n.1

Associazione tra consumo di riso ed esposizione all'arsenico nei primi anni di vita

Documenti pag. d.1

Carta italiana per la promozione delle vaccinazioni. Una chiamata all'azione

Ambiente & Salute pag. a&s.1

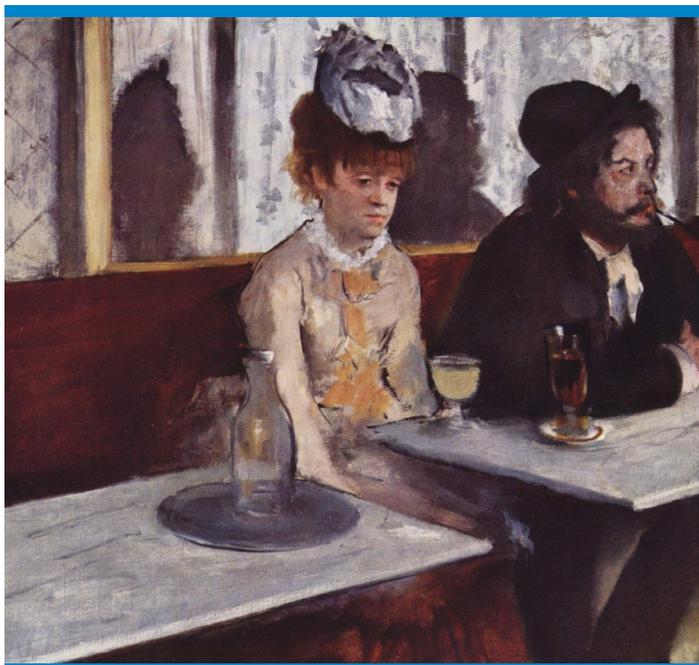
Consumo di riso nei primi anni di vita ed esposizione all'arsenico

L' articolo del mese pag. am.1

Alimentazione responsiva e obesità: c'è spazio per un intervento da parte del pediatra?

Poster congressi pag. p.1

XXVII Congresso nazionale ACP "Oltre i confini" 2015, Napoli (3° parte)



Edgar Degas (1834-1917)
"L'assenzio (L'absinthe o Dans un café)" (1875-76) "particolare"
Musée d'Orsay, Paris

Newsletter pediatrica

- n.1 Associazione tra consumo di riso ed esposizione all'arsenico nei primi anni di vita
- n.2 E' possibile ridurre la ricorrenza di otite media acuta con la somministrazione di probiotico per via nasale? Un RCT condotto in Italia
- n.3 Le nuove linee guida per la diagnosi di celiachia: la conferma che in casi selezionati si può evitare la biopsia duodenale
- n.4 Miocardipatia da Parvovirus B19 nei bambini: uno studio osservazionale
- n.5 Antidepressivi in gravidanza e rischio di autismo: ancora incertezze
- n.6 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate aprile-giugno 2016

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

Documenti

- d.1 Carta italiana per la promozione delle vaccinazioni. Una chiamata all'azione.
A cura di TeamVaxItalia
Commento a cura di Franco Giovanetti

Ambiente & Salute

- a&s.1 Consumo di riso nei primi anni di vita ed esposizione all'arsenico

L' Articolo del Mese

- am.1 Alimentazione responsiva e obesità: c'è spazio per un intervento da parte del pediatra?

Poster congressi

- p.1 XXVII Congresso nazionale ACP
"Oltre i confini" 2015, Napoli (3° parte)

Narrare l'immagine

- ni.1 Edgar Degas, L'assenzio (1875-1876)
Descrizione a cura di Cristina Casoli
Impressioni di G. Toffol e C. Mandato

Associazione tra consumo di riso ed esposizione all'arsenico nei primi anni di vita

Karagas MR, Punshon T, Sayarath V et al.

Association of Rice and Rice-Product Consumption With Arsenic Exposure Early in Life

JAMA Pediatrics, 2016;170(6): 609-616

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio di coorte che vuole determinare:

1. la frequenza ed il tipo del consumo di riso e dei prodotti che lo contengono in bambini nel primo anno di vita;
2. l'associazione tra il consumo di riso e la concentrazione nelle urine dei marcatori dell'Arsenico (As).

Popolazione

951 bambini nati da gravidanza singola tra il 2011 e il 2014 da una coorte di donne residenti sempre nella stessa zona del New Hampshire (USA) per tutto il primo anno dopo la gravidanza.

Esposizione

Al riso e prodotti che lo contengono, il cui consumo nel primo anno di vita è determinato tramite:

1. interviste telefoniche ai genitori a 4-8-12 mesi di vita;
2. compilazione di diario alimentare per tre giorni con raccolta di un campione di urine al terzo giorno al compimento dell'anno in un sottogruppo di 129 bambini.

Outcomens/Esiti

1. Stima, sulla base delle interviste telefoniche, dell'epoca di introduzione del riso ed effettivo consumo di prodotti a base di riso nella settimana precedente l'intervista dei 12 mesi.
2. Quantità di As ingerita con il riso ed assorbita, determinata in modo indiretto tramite la misurazione nelle urine dell'As totale e la somma dell'As inorganico e i suoi metaboliti (acido monometilarsenico e acido dimetilarsenico); sono stati raccolti campioni di urine di 129 bambini.

Sono stati esclusi i bambini che nei tre giorni precedenti la raccolta di urine avevano assunto del pesce. Per alcuni dei prodotti confezionati contenenti riso è stato misurato il contenuto di As.

Tempo

Le madri sono state arruolate dal febbraio 2011 all'ottobre 2014; nel marzo 2013 ha avuto inizio la raccolta dei campioni di urine; a giugno 2015 sono state completate le interviste telefoniche.

Risultati principali

Le interviste telefoniche sono state completate in 759 dei 951 partecipanti (79,8%); l'80% di questi aveva introdotto riso nel primo anno, la maggior parte tra i 4 e i 6 mesi. A 12 mesi il 32,6% dei bambini ha consumato snack a base di riso. Tra i bambini di 12 mesi che non avevano mangiato pesce, la concentrazione totale urinaria di As era più alta in quei bambini che avevano consumato alimenti a base di riso (9,53 microgr/L) e snacks contenenti

riso (4,97 microgr/L) rispetto a coloro che non li avevano assunti (2,85 microgr/L), con una differenza statisticamente significativa per entrambi i gruppi ($p < 0,01$). Il contenuto di As dei 9 tipi di snacks contenenti riso riportati nelle diete variava da 36,5 a 568 ng/gr con una notevole maggior concentrazione di As in quelli al riso soffiato aromatizzati alla fragola.

Conclusioni

Il consumo di riso e di prodotti che lo contengono nel primo anno di vita aumenta nei bambini l'esposizione all'As tramite la dieta. Sforzi dovrebbero essere fatti per ridurre il contenuto di As nei prodotti a base di riso al fine di ridurre l'esposizione a questa sostanza in una fase critica della crescita.

Altri studi sull'argomento

L'arsenico è un metallo ubiquitario presente a bassa concentrazione nelle rocce, nel suolo e nell'acqua. Gli alimenti sono una delle fonti di esposizione principale per l'uomo. La forma organica, abbondante nei pesci, una volta ingerita è scarsamente assimilata, al contrario di quella inorganica che invece ha effetti tossici ben noti, essendo classificato come un cancerogeno certo per l'uomo dallo IARC [1]. Oltre che nei pesci l'arsenico si accumula particolarmente nel riso (uno dei primi cibi somministrati ai bambini sin dal primo anno di vita). Secondo l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA)[2] i forti consumatori di riso in Europa, come per esempio determinati gruppi etnici e i bambini di età inferiore a tre anni, sono i più esposti: bambini con meno di tre anni si stima assumano circa 2-3 volte la quantità di arsenico degli adulti, anche per il consumo di prodotti dove il riso è usato come ingrediente. Tali stime sono state confermate da studi di popolazione americani [3].

Che cosa aggiunge questo studio

Anche se riferito a una ben determinata popolazione lo studio definisce l'entità dell'apporto di riso nella dieta del primo anno di vita; misura i biomarcatori dell'As correlati all'assunzione di riso. Evidenzia che alcuni snacks contenenti riso consumati hanno concentrazioni di As inorganico superiori ai valori definiti tollerabili dalla Commissione Regolatrice Europea.

Commento

Validità interna

Lo studio è riproducibile, i metodi sono riportati in dettaglio. Presenta alcuni limiti riconosciuti dagli stessi autori. Innanzitutto i risultati non sono generalizzabili in quanto riferiti ad una precisa popolazione soprattutto per il tipo di acqua consumato. Altro limite è rappresentato dal fatto che si tiene conto, come

fonti di As oltre al riso, solo dell'acqua e del pesce, ma altri alimenti lo possono contenere. Il campione utilizzato per l'analisi nelle urine è di piccole dimensioni, anche se per caratteristiche è sovrapponibile al gruppo principale.

1. International Agency for Research on Cancer. "Arsenic, metals, fibres, and dusts. Volume 100 C. A review of human carcinogens." (2009).
2. Scientific report on dietary exposure to inorganic arsenic in the European population, 6 marzo 2014 (www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/3597.htm)
3. De Castro BR, Caldwell KL, Jones RL, et al. Dietary sources of methylated arsenic species in urine of the United States population, NHANES 2003-2010. PLoS One. 2014;9(9):e108098.

Scheda redatta dal gruppo PUMP:

Angela Biolchini, Maria Giuseppina De Gaspari, Aurelio Nova, Maria Letizia Rabbone.

Box

CONSIGLI PER I GENITORI

- Evitare il consumo esclusivo di alimenti a base di riso.
- Alternare nelle pappe il riso con altri cereali come avena, orzo, grano.
- Preferire il riso bianco (in particolare la varietà Basmati) a quello integrale; l'Arsenico si accumula maggiormente nello strato esterno del vegetale e viene rimosso durante la lavorazione per ottenere il riso bianco.
- Sciacquare bene il riso prima della cottura in rapporto riso/acqua 1 a 6 (una tazza di riso in sei tazze d'acqua) e/o lessarlo in abbondante acqua.
- Non sostituire il latte vaccino con latte di riso.
- Limitare l'assunzione di merendine e snacks spesso dolcificati con sciroppo di riso integrale.

E' possibile ridurre la ricorrenza di otite media acuta con la somministrazione di probiotico per via nasale?

Un RCT condotto in Italia

Marchisio P, Santagati M, Scillato M, et al.

Streptococcus salivarius 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(12):2377-83

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial clinico randomizzato in cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento topico con *streptococcus salivarius 24 SMB*, uno streptococco di tipo alfa, nella prevenzione delle otiti medie acute (OMA) in età infantile.

Popolazione

100 bambini di età compresa tra 1 e 5 anni, affetti da OMA ricorrenti, definite come:

- almeno 3 episodi nei precedenti 6 mesi
- almeno 4 episodi nei precedenti 12 mesi

di cui il più recente entro le 2-8 settimane precedenti l'arruolamento.

Tali pazienti erano seguiti presso il servizio ambulatoriale dell'Unità Pediatrica ad Alta Intensità di Cura della Clinica pediatrica di Milano.

Criteri di inclusione: diagnosi di OMA effettuate da 3 operatori addestrati con otoscopia pneumatica (risultati registrati in archivio) e confermata in almeno due episodi da un esame timpanometrico.

Criteri di esclusione: atopia severa, immunodeficienza, palatoschisi, perforazione timpanica cronica, anomalie cranio-facciali, ipertrofia adenoidea ostruttiva, sindrome delle apnee notturne, presenza di drenaggi transtimpanici.

Intervento

Erogazione di un puff per narice due volte al giorno per 5 giorni consecutivi al mese per tre mesi consecutivi di uno spray nasale contenente *streptococcus salivarius 24 SMB* in soluzione salina (corrispondente ad un dosaggio di 5 x 10 alla nona Unità formanti colonie (UFC). Prima della somministrazione di probiotico intranasale tutti i bambini arruolati venivano trattati con antibioticotera (amoxicillina-acido clavulanico alla dose di 80 mg/kg/die di amoxicillina in 3 dosi per 10 giorni) per favorire la colonizzazione di *streptococcus salivarius 24 SMB* e ridurre la competizione della flora microbica residente. I bambini arruolati venivano monitorati mensilmente durante i successivi 6 mesi (3 mesi dell'intervento e i 3 mesi successivi). Era inoltre richiesto ai genitori di compilare un diario su cui annotare tutte le problematiche cliniche dei bambini nel periodo dello studio e le somministrazioni dello spray intranasale. Veniva inoltre effettuato un controllo clinico dei bambini in occasione di ogni episodio febbrile accompagnato da sintomi suggestivi di OMA. Ad ogni controllo

i bambini erano oggetto di valutazione clinica, timpanometria ed otoscopia pneumatica. Quando veniva posta diagnosi di OMA si prescriveva amoxicillina (80 mg/kg/die) + acido clavulanico in 3 dosi per 10 giorni. La compliance era inoltre valutata con: telefonate settimanali, controllo del diario, controllo del consumo di farmaco (peso della boccetta) e somministrazione di un questionario standardizzato.

Controllo

Erogazione di un puff per narice due volte al giorno per 5 giorni consecutivi al mese per tre mesi consecutivi di uno spray nasale di soluzione salina, di gusto e colore identico al precedente.

Outcomens/Esiti

Episodi di OMA diagnosticata sulla base di otorrea spontanea da perforazione della membrana timpanica, o qualsiasi combinazione di febbre, otalgia, irritabilità e iperemia o opacità accompagnate da "bulging" o immobilità della membrana timpanica (non venivano considerati nuovi episodi di OMA le ricorrenze entro i 4 giorni dal termine del trattamento).

Prescrizione di antibiotici ed antipiretici nei due gruppi.

Colonizzazione da parte di *streptococcus salivarius 24 SMB* valutata con PCR su tampone nasofaringeo eseguito al tempo 0 e a 6, 60, 120, 150 giorni dopo il termine della prima somministrazione di S. Salivarius 24SMB. Comparsa di effetti collaterali.

Tempo

Lo studio è stato effettuato tra ottobre 2013 e giugno 2014.

Follow-up di 6 mesi.

Risultati principali

Durante i 6 mesi dello studio 15/50 bambini in trattamento non hanno presentato episodi di OMA contro 7/47 dei controlli, ma la differenza non era significativa ($p=0.076$). Ugualmente il numero di bambini che hanno ricevuto l'antibiotico era inferiore nel gruppo in trattamento: 35/50 contro 39/47 e anche in questo caso la differenza non era significativa ($p=0.13$). Nel gruppo trattato (50 b.) il numero di bambini che aveva episodi di OMA era significativamente inferiore tra i colonizzati da *streptococcus salivarius* (28 b.) rispetto ai non colonizzati (22 b.): 16/28 vs 19/22 ($p=0,03$), inferiore anche il numero di bambini trattati con terapia antibiotica: 19/28 (67.8%) vs 21/22 (95%) ($p=0.029$). Non si sono registrati effetti collaterali gravi. Nei bambini del gruppo di trattamento la presenza di effetti collaterali locali (prevalen-

temente starnuti e bruciore) era maggiore rispetto al gruppo di controllo, con una percentuale di 42% contro 14.9%.

Conclusioni

La somministrazione endonasale di *streptococco salivarius* 24 SMB sembra essere in grado di ridurre il rischio di nuovi episodi di OMA e dell'uso di antibiotici nei bambini con OMAR, anche se non è stata raggiunta una differenza significativa tra i due gruppi studiati.

Altri studi sull'argomento

La ricerca bibliografica ha individuato delle revisioni sugli interventi complementari riguardanti il trattamento e/o la prevenzione dell'OMA nei bambini. Una revisione pubblicata nel 2012 fatta da autori finlandesi individua pochi studi che indagano l'effetto dei probiotici assunti per via orale (5 studi) e per via nasale (3 studi) [1]. L'assunzione orale avrebbe ridotto l'incidenza di OMA in bambini precedentemente sani (giorni con OMA: probiotici 0.5 vs controllo 1.0; $p=0.003$), ma non in quelli con storia di OMA ricorrenti. Il trattamento con spray nasale contenente alfa streptococchi avrebbe ottenuto un miglioramento clinico in bambini con OMA ricorrenti in due studi su tre. I risultati tuttavia non permettono di trarre alcuna conclusione. Una revisione narrativa australiana conclude affermando che i dati a disposizione suggerirebbero un effetto favorevole dei probiotici nella prevenzione delle OMA riducendo la colonizzazione dell'orofaringe da parte dei probiotici e ciò giustificerebbe ulteriori ricerche [2]. Un'altra revisione pubblicata nel 2013 individua 36 studi riguardanti i trattamenti complementari [3]. Tra tutti solo quelli riguardanti l'utilizzo dello xilolo sarebbero stati adeguatamente condotti ed evidenzerebbero una efficacia, limitata però dalla scarsa compliance. Gli autori concludono senza poter dare alcun suggerimento. Alcuni degli autori dello studio in esame, sono anche autori insieme ad altri di una revisione definita sistematica, pubblicata nel 2016, riguardante trattamenti complementari od alternativi per la prevenzione e/o trattamento della OMA [4]. In realtà si tratta di una revisione narrativa di RCT, studi osservazionali e case reports. Vengono presi in considerazione intervento con agopuntura, omeopatia, fitoterapia, osteopatia, chiropratica, xilitolo, coni di cera, vitamina D e probiotici sistemici e topici. Gli autori concludono che per tutti i trattamenti complementari vi sono evidenze limitate e suggeriscono di condurre un trial clinico in cui comparare bambini allattati con formula addizionata con probiotici verso bambini allattati con formula semplice per valutare l'effetto sull'età di comparsa dell'OMA o la prevalenza di OMA ricorrente, anche se non viene descritto un impianto teorico biologico in riferimento a questi esiti. Una revisione Cochrane sul ruolo dei probiotici nella prevenzione delle infezioni acute delle vie aeree superiori (URTI) che ha incluso 13 RCT con 3720 partecipanti, sia bambini che adulti, ha concluso che i probiotici si comportano meglio del placebo nel ridurre il numero di URTI, la durata media dei singoli episodi, l'uso di antibiotici e le assenze scolastiche dovute a raffreddamento, tuttavia la qualità delle evidenze è risultata bassa o molto bassa [5]. Uno dei pochi trial individuati e di buona qualità metodologica è un RCT [6] francese in doppio cieco condotto tra il 2007 e 2009 in cui 112 bambini tra i 7 e 13 mesi di età

ricevono un latte formulato supplementato con probiotici (*Streptococcus thermophilus* NCC 2496, *Streptococcus salivarius* DSM 13084, *Lactobacillus rhamnosus* LPR CGMCC 1.3724) e prebiotici (Raftilose/Raftiline) confrontati con 112 bambini di pari età alimentati con una formula di proseguimento non supplementata. Tutti (224 b.) hanno ricevuto il vaccino eptavalente per il pneumococco. Lo studio non evidenzia alcuna differenza a 12 mesi dall'inizio dell'intervento: i due gruppi non differiscono per episodi di OMA (incremento relativo del rischio (IRR) 1.0, IC 95% 0.8-1.2), per infezioni respiratorie basse (IRR 0.9, 0.7-1.2) e per numero di assunzioni di antibiotici (IRR = 1.0, IC 95% 0.8-1.2). Il fatto di proporre un latte formulato nel secondo semestre di vita e non considerare l'allattamento al seno desta qualche perplessità. Riportiamo, per conoscenza, anche uno studio italiano [7] della Velleja Research che, come si legge nel sito, si definisce "una società impegnata nello sviluppo di integratori, dispositivi medici, cosmetici e farmaci in senso biofarmaceutico". Si tratta di un trial non controllato, non sottoposto alla valutazione di un comitato di bioetica in quanto in esso viene utilizzato un nutraceutico, riguardante 20 bambini di età 3-9 anni a cui viene somministrato per 3 mesi, per via orale, il probiotico *Streptococcus salivarius* K12 nel formato farmaceutico Bactoblis®. Gli scopi dello studio sono quelli di verificare la sicurezza e tollerabilità del prodotto, il suo possibile effetto protettivo sulla ricorrenza di OMA e il suo effetto sull'andamento delle otiti catarrali. Nei risultati si riporta che il probiotico ridurrebbe la frequenza delle OMA, ma si tratta di un follow up di 3 mesi ed in cui non vi è un controllo. Gli autori concludono affermando che il prodotto può avere un ruolo nel ridurre la frequenza e severità delle otiti medie secretive e che tale studio costituisce la base per ulteriori trial clinici. Infine riportiamo la lettera inviata all'editore della rivista in cui l'articolo analizzato in questa scheda è stato pubblicato, con cui concordiamo pienamente ed in cui vengono messi in evidenza i limiti dello studio, innanzitutto il fatto che 100 bambini sani siano stati sottoposti ad un trattamento antibiotico ai soli fini dello studio [8].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo è il primo studio che analizza la somministrazione di *streptococco salivarius* per via intranasale allo scopo di ridurre le recidive di OMA in una popolazione pediatrica, ma le conclusioni non permettono di assumere comportamenti nella pratica clinica.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: si tratta di uno studio descritto come randomizzato ed in doppio cieco, ben disegnato e condotto, da cui però gli autori estrapolano delle conclusioni non condivisibili. I tre soggetti che hanno abbandonato lo studio non vengono conteggiati tra i risultati finali.

Le modalità con cui è stata effettuata la randomizzazione e assicurata la cecità paiono adeguatamente descritte. Secondo la scala di Jadad si tratta quindi di uno studio di buona qualità metodologica: 4 punti (2 per descrizione della randomizzazione + 2 per la appropriatezza). Il numero di persi è limitato pari al 3%, però

non vengono descritti e non vengono considerati nell'analisi.

Lo studio è stato svolto in un ambulatorio di II livello, tuttavia non si riesce a capire la modalità dell'arruolamento. Infine, la durata del follow up non sembra adeguata. Nella storia naturale dei bambini con OMAR, spesso può esservi una evoluzione spontanea verso il miglioramento, sia da un anno all'altro che in base alla stagionalità.

Esiti: gli outcome dello studio non sono chiaramente dichiarati a priori nell' abstract (non strutturato) e nemmeno in un apposito paragrafo dello studio. Dalla presentazione dei risultati, gli outcome primari corrisponderebbero alla ricorrenza di otite media acuta e al trattamento antibiotico, valori che non presentavano una differenza statisticamente significativa nei due gruppi. Non viene chiarito se ogni episodio di otite media acuta sia stato trattato con antibiotico in quanto il numero riportato nei risultati è riferito ai bambini e non ai trattamenti; in tal caso ciò contrasterebbe con la condotta di vigile attesa attualmente prevista dalla maggior parte delle linee guida; da segnalare inoltre che il protocollo prevedeva l'aggiunta di terapia sintomatica solo in caso di febbre, non specificatamente per il dolore. L'esito, definito clinicamente significativo dagli autori, si riferisce all'analisi post hoc di una sottopopolazione rappresentata dai soli bambini trattati con il probiotico. Questi vengono suddivisi in due sottogruppi, colonizzati e non dallo streptococco salivarius, e confrontati tra loro. Da questa analisi la differenza risulta significativa e gli autori ad essa fanno riferimento per definire il trattamento capace di ridurre il rischio di ricorrenza di OMA, non tenendo conto però che solo poco più del 50% (28/50) dei bambini trattati con il probiotico per via nasale risulta colonizzato.

Conflitto di interesse: tutti gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse. Lo studio è finanziato da DMG Italia S.r.l..

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata, anche se afferente ad un centro di II livello, per tipo di patologia è sovrapponibile a quella che afferisce agli ambulatori della pediatria di famiglia.

Tipo di intervento: sussistono forti perplessità di natura etica e metodologica su questo tipo di approccio e non riteniamo possibile proporre questo trattamento ai nostri pazienti.

1. Niittynen L, Pitkäranta A, Korpela R. Probiotics and otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(4):465-70

2. John M, Dunne EM, Licciardi PV et al. Otitis media among high-risk populations: can probiotics inhibit *Streptococcus pneumoniae* colonisation and the risk of disease? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(9):1101-10

3. Levi JR, Brody RM, McKee-Cole K, et al. Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(6):926-31

4. Marom T, Marchisio P, Tamir SO, et al. Complementary and Alternative Medicine Treatment Options for Otitis Media: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2695

5. Hao Q1, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 3;(2):CD006895

6. Cohen R, Martin E, de La Rocque F, et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(8):810-4

7. Di Pierro F, Di Pasquale D, Di Cicco M. Oral use of *Streptococcus sa-*

livarius K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study. *Int J Gen Med.* 2015;8:303-8

8. Di Mario S, Basevi V, D'Amico R, et al. *Streptococcus salivarius* by nasal spray for recurrent otitis: how good is the evidence? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(7):1215-6

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo:

B. Andreola, P. Bonin, C. Grossi, M. Mariot, A. Pedrini, V. Savio, P. Schievano, L. Todesco, G. Toffol, ML. Zuccolo.

Box

Segnaliamo l'articolo apparso su Quaderni acp n.4 2016: **Ripensare la ricerca pediatrica in Italia [1]**.

In questo "Il punto su", gli autori ritengono necessario un ripensamento sulla ricerca pediatrica in Italia e intendono aprire un dibattito costruttivo sul tema. Lo spunto di partenza è offerto dal trial italiano sull'uso di *Streptococcus salivarius* sotto forma di spray nasale nella prevenzione degli episodi di otite nei bambini che presentano otiti medie acute ricorrenti, studio oggetto di questa scheda. In questo articolo, inoltre vengono analizzate e discusse le principali criticità di questo trial.

1. Gagliotti C. et al. Ripensare la ricerca pediatrica in Italia. *Quaderni acp* 2016; 23(4): 165-166

Le nuove linee guida per la diagnosi di celiachia, 4 anni dopo: la conferma che in casi selezionati si può evitare la biopsia duodenale

Benelli E, Carrato V, Martelossi S, et al.

Coeliac disease in the era of the new ESPGHAN and BSPGHAN guidelines: a prospective cohort study

Arch Dis Child 2016; 101(2): 172-6

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio prospettico di coorte per valutare le conseguenze cliniche dell'applicazione delle nuove linee guida ESPGHAN e BSPGHAN per la diagnosi di celiachia. In particolare lo studio si pone 2 obiettivi:

- 1) individuare la percentuale di casi di celiachia diagnosticabili senza eseguire la biopsia della mucosa duodenale;
- 2) confrontare i pazienti diagnosticati senza biopsia con quelli diagnosticati con la biopsia in termini di risposta clinica e di laboratorio alla dieta priva di glutine, aderenza alla dieta, accettazione della diagnosi e qualità della vita.

Popolazione

468 pazienti da 0 a 18 anni con diagnosi di celiachia fatta presso l'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste dal momento della proposta delle nuove linee guida (giugno 2010, congresso di Istanbul) che considera la possibilità di evitare la biopsia duodenale in presenza di: sintomi clinici altamente suggestivi, titolo anticorpale anti transglutaminasi (anti-TG) elevato oltre 10 volte la norma, anticorpi antiendomio (EMA) positivi, assetto HLA compatibile (DQ2/DQ8).

Esposizione

Pazienti con diagnosi di celiachia senza esecuzione della biopsia duodenale (gruppo 1), posti a confronto con pazienti diagnosticati mediante biopsia paragonabili per sesso, età e anno di diagnosi (gruppo 2).

Outcomens/Esiti

Sono stati valutati nei 2 gruppi di pazienti, posti a dieta senza glutine dal momento della diagnosi, i seguenti parametri: risoluzione dei sintomi, BMI, livello di emoglobina e di anticorpi anti-TG IgA, aderenza alla dieta senza glutine (questionario di Biagi), qualità della vita (Kindl test), numero di consulti medici straordinari non previsti nel follow-up.

Tempo

L'arruolamento è avvenuto da gennaio 2011 a maggio 2014. I pazienti sono stati seguiti con visite mediche e controlli di laboratorio dopo 2 mesi e poi una volta all'anno dal momento della diagnosi. Il tempo mediano di follow-up è stato di 1.9 anni.

Risultati principali

51 bambini su 468 (11%) sono stati diagnosticati come celiaci senza la biopsia duodenale (gruppo 1); l'età mediana era di 2.1 anni, quindi nettamente più bassa rispetto ai pazienti diagnosticati con la biopsia (età mediana 6.8 anni, totale pazienti 417). Un gruppo di pari età, sesso e anno di diagnosi è stato identificato tra i pazienti che hanno ottenuto la diagnosi con l'esecuzione della biopsia duodenale; tra i 181 pazienti identificati, 92 hanno accettato di partecipare allo studio, costituendo il gruppo 2. Dal confronto tra gruppo 1 e gruppo 2 non sono state rilevate differenze statisticamente significative nei seguenti parametri di valutazione: risoluzione dei sintomi, miglioramento dello stato nutrizionale, miglioramento dei livelli di emoglobina, normalizzazione degli anticorpi anti-TG IgA, numero di consultazioni mediche straordinarie, aderenza alla dieta, qualità della vita nel suo complesso. Le uniche differenze tra i due gruppi riguardavano il BMI al momento della diagnosi (significativamente inferiore nel gruppo 1) e la risposta alla domanda sullo stato di benessere dall'avvio della dieta priva di glutine: il 100 % dei pazienti del gruppo 1 risponde "meglio", contro l'88% del gruppo 2.

Conclusioni

Lo studio dimostra in modo prospettico che con la stretta applicazione delle linee guida ESPGHAN la diagnosi di celiachia senza esecuzione della biopsia duodenale è fattibile e attendibile nell'11 % dei casi. In un follow-up a medio termine di circa 2 anni, questo approccio diagnostico non ha conseguenze negative sulla remissione clinica, l'adesione alla dieta e la qualità di vita dei pazienti.

Altri studi sull'argomento

Lo studio in esame prende avvio dalle linee guida ESPGHAN caposaldo degli ultimi anni per la definizione del corretto percorso diagnostico per i pazienti con sospetta malattia celiaca, riprese dalle linee guida BSPGHAN pubblicate nel 2013 [1-3] e in Italia recepite dal recente "Protocollo per la Diagnosi e il follow up della celiachia" (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 191/2015). In tutti questi documenti si fa riferimento alla possibilità di effettuare la diagnosi di celiachia senza eseguire la biopsia della mucosa duodenale in pazienti in età pediatrica che rispettano specifici criteri clinici e laboratoristici: sintomi clinici fortemente suggestivi, titolo anticorpale anti-TG IgA 10 volte sopra la norma, EMA positivo, assetto HLA compatibile

(DQ2/DQ8). Alcuni studi successivi hanno proposto una validazione dei criteri proposti dalle linee guida applicandoli retrospettivamente alla propria casistica. Uno studio sudamericano [4] analizza retrospettivamente 150 pazienti pediatriche con diagnosi istologica di celiachia e trova che il triplice test (dosaggio delle IgA anti TG 10 volte la norma, presenza di EMA e assetto HLA DQ2/DQ8) ha un valore predittivo positivo del 100% e conclude che in tale sottogruppo di pazienti la biopsia non è necessaria per la diagnosi. Uno studio retrospettivo nordamericano [5] analizza i dati di 17505 soggetti di età inferiore ai 18 anni con diagnosi di celiachia. Nel gruppo con anti TG 10 volte maggiore la norma, con EMA positivi e sintomi clinici, la biopsia è risultata positiva nel 98.2% dei casi. In una corte finlandese la concordanza è stata del 94% [6]. Uno studio retrospettivo spagnolo [7] riesamina 2177 pazienti pediatriche sottoposti a biopsia duodenale, risultata positiva in 2126 casi. 751 al momento della diagnosi avevano Ac anti TG positivi, EMA positivi ed HLA compatibile per celiachia, di questi 640 avevano anche sintomi clinici. Di questi 640, 336 (52%) avevano un titolo di Ac anti TG maggiore di 10 volte la norma e rispettavano i nuovi criteri dell'ESPGAN e tutti avevano avuto una biopsia positiva. Gli autori concludono affermando che i loro risultati supportano le nuove linee guida dell'ESPGHAN e che, se applicate, avrebbero risparmiato, nel gruppo di pazienti sintomatici, il 52% delle biopsie.

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio prospettico che si pone l'obiettivo di validare l'applicazione delle nuove linee guida ESPGHAN per la diagnosi di celiachia senza l'utilizzo della biopsia duodenale, confrontando i pazienti diagnosticati con questa nuova modalità con quelli che hanno ricevuto la diagnosi con la modalità classica.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la popolazione studiata ed i criteri di eleggibilità nello studio sono ben definiti, così come gli esiti valutati. Il fatto che lo studio sia cominciato prima della pubblicazione di linee guida scritte e quindi prima che la diagnosi di celiachia fosse estesamente fatta senza biopsia potrebbe avere rappresentato un'opportunità soprattutto per quei genitori già orientati ad evitare la biopsia; non sono infatti riportati casi che abbiano rifiutato questo nuovo approccio. Da segnalare invece che solo 50% dei soggetti eleggibili (92/181) abbia accettato di partecipare allo studio nel gruppo di controllo. Un limite dello studio, evidenziato anche dagli autori, riguarda il breve periodo di follow up, forse non sufficiente a permettere la comparsa di alcuni degli esiti di interesse: se consideriamo infatti che il follow-up è durato in media 2 anni e la giovane età dei bambini arruolati (età media 6 anni), ne consegue la mancata osservazione dei comportamenti in età adolescenziale (quando minore diventa il controllo della famiglia e maggiori sono le possibilità di deviazione dalla dieta in aggiunta alla perdita del ricordo di "come si stava prima"). Inoltre nei risultati si fa riferimento al fatto che il 100% dei bambini diagnosticati senza biopsia ritenga di stare meglio dopo l'inizio della dieta senza glutine, ma si tratta di bambini che alla diagnosi avevano in media 2.1 anni. Sono stati considerati

per la diagnosi senza biopsia solo pazienti fortemente sintomatici (diarrea, perdita di peso, ridotto accrescimento, anemia) ed è possibile che questo abbia influito sui risultati (in termini di aderenza alla dieta, miglioramento soggettivo dei sintomi e qualità di vita, mancata richiesta di visite supplementari).

Esiti: sicuramente rilevanti, in quanto è ormai approccio diffuso la non esecuzione della biopsia in casi selezionati di pazienti con sospetta malattia celiaca.

Conflitto di interesse: non vengono dichiarati significativi conflitti di interessi da parte degli autori.

Trasferibilità

Popolazione studiata: è sovrapponibile alla popolazione che affrisce nei nostri ambulatori dove il sospetto diagnostico di celiachia si pone con elevata frequenza.

Tipo di intervento: le linee guida in oggetto sono attualmente utilizzate su tutto il territorio nazionale. In particolare la possibilità di ottenere la certificazione per celiachia senza l'esecuzione della biopsia duodenale è un'opportunità sempre più frequentemente considerata, anche su sollecitazione della famiglia per evitare una procedura più invasiva quale l'endoscopia digestiva. Tuttavia, la diagnosi di celiachia può essere formulata nei soli centri prescrittori, cui rimane l'onere di decidere chi sottoporre alla biopsia e a chi evitarla. Pertanto, è necessario per i Pediatri di libera scelta evitare di iniziare la dieta priva di glutine in pazienti che sarebbero candidati alla biopsia duodenale e, per i centri prescrittori, non esporre a esami invasivi i pazienti che potrebbero eventualmente non averne bisogno. Lo studio non rileva la necessità di un follow-up diversificato nei bambini non sottoposti a conferma endoscopica della malattia.

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60
2. Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013;98:806-11
3. Nevorál J, Kotalová R, Hradský O, et al. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected coeliac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *Eur J Pediatr* 2013:1-6
4. Klapp G, Masip E, Bolonio M, et al. Coeliac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(3):251-6
5. Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL, et al. Evaluation of the ESPGHAN Coeliac Guidelines in a North American Pediatric Population. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):760-7
6. Kurppa K, Salminen J, Ukkola A, et al. Utility of the new ESPGHAN criteria for the diagnosis of coeliac disease in at-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(3):387-91
7. Donat E, Ramos JM, Sánchez-Valverde F, et al. ESPGHAN 2012 Guidelines for Coeliac Disease Diagnosis: Validation Through a Retrospective Spanish Multicentric Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(2):284-91

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

P. Rogari, V. Casotti, R. Cazzaniga, G.P. Del Bono, M. Gozzi, A. Lazzertti, G. Lietti, L. Martelli, M.L. Melzi, A. Pirola, F. Ragazzon, P. Rogari, C. Ronconi, E. Sala, F. Sala, F. Santus, M.T. Tartero, F. Zanetto.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

M. Agostini, D. Bennati, P. Brutti, F. Carraro, C. Chiamenti, P. Fortunati, M. Iuliano, D. Merlin, F. Raimo, N. Sansotta, M. Tommasi, S. Zanini.

Miocardipatia da Parvovirus B19 nei bambini: uno studio osservazionale

Vigneswaran TV, Brown JR, Breuer J, et al.

Parvovirus B19 myocarditis in children: an observational study

Arch Dis Child. 2016;101(2):177-80

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio osservazionale retrospettivo sulla miocardite in bambini con infezione da Parvovirus B19 (PVB19) in base alla presentazione clinica, al decorso e all'evoluzione con particolare riguardo ai risultati a medio termine.

Popolazione

E' stata valutata retrospettivamente la storia clinica di 17 pazienti di età inferiore ai 16 anni, di cui 9 femmine, ricoverati presso l'ospedale di Great Ormond Street, Inghilterra, con diagnosi di miocardipatia da PVB19. L'età media è di 1.3 anni (range tra 0.4 e 15.4 anni), la maggioranza è sotto i 2 anni. L'etiologia è stata confermata mediante test PCR nel sangue intero o in campioni di biopsia miocardica.

Esposizione

PVB19.

Outcomens/Esiti

Sviluppo di miocardite da PVB19 e suo decorso.

Tempo

Pazienti ricoverati tra il 2003 ed il 2009.

Risultati principali

Grazie alle moderne tecniche molecolari è stato possibile verificare che vi è una maggior frequenza, rispetto a quanto ritenuto in passato, di miocarditi gravi (insufficienza cardiaca di classe IV secondo la classificazione di Ross) in corso di infezione da PVB19 nei bambini. La durata media della malattia è stata di 6 giorni (range 1-14). I sintomi di esordio erano: polipnea (n.10), febbre (n.8), gastroenterite (n.5), tosse (n.4), e nei 2 adolescenti dolore toracico. Un paziente ha presentato eritema maculare generalizzato, nessuno presentava il tipico eritema malare. L'ECG, disponibile per 10 pazienti, evidenziava le seguenti anomalie (tra parentesi il numero dei soggetti interessati): prolungamento del tratto PR (1), onda T invertita (5), soprasslivellamento del tratto ST (4), depressione del tratto ST (1) onda Q (1), basso voltaggio del complesso QRS (1). L'Ecocardiografia dimostrava severe alterazioni della funzione sistolica cardiaca, le dimensioni del ventricolo sinistro erano dilatate in 12 di 15 pazienti; 7 pazien-

ti presentavano un modesto rigurgito mitralico. Non sono stati evidenziati trombi intracardiaci. L'implicazione dell'infezione da PVB 19 è stata dimostrata mediante l'individuazione del DNA-PVB 19 con PCR nel sangue in 16 pazienti su 17 e nella biopsia miocardica in 6 pazienti. 11 pazienti hanno richiesto appoggio presso unità di cure intensive per una durata media di 8 giorni (range 1-42 giorni) per trattamento con ventilazione meccanica ed inotropi endovena e 7 hanno richiesto ossigenazione meccanica extracorporea. La morte si è verificata in 5 pazienti (29%), di cui 4 nelle prime 48 ore. 11 sono sopravvissuti senza complicanze (65%). Il 40 % ha presentato un recupero della funzione cardiaca dopo 1 anno e l' 80% dopo 4 anni. La prognosi è dipesa da: rapidità dell'insorgenza dei sintomi; presenza alla registrazione ECG di soprasslivellamento del tratto ST (tutti i pazienti che presentavano tale referto sono deceduti); possibilità di un pronto supporto meccanico alla circolazione o uso di inotropi endovena.

Conclusioni

Il PVB19 può essere causa di una miocardite con significativa mortalità e morbilità. La diagnosi si avvale del quadro clinico e della positività al DNA-PVB19 mediante PCR. È importante poter contare su un supporto meccanico alla circolazione. In coloro che sopravvivono all'evento iniziale la prognosi a lungo termine è favorevole.

Altri studi sull'argomento

Descrizioni di casi clinici di miocardite causata da PV19 in età pediatrica sono presenti in letteratura da molti anni [1,2,3]. Nel 2013 uno studio descrittivo simile a questo è stato effettuato in Texas su 19 casi di miocardite da Parvovirus verificatisi tra il 2005 ed il 2008 [4]. Dei 19 pazienti raccolti in questa ricerca retrospettiva, 15 pazienti hanno presentato collasso cardiocircolatorio: 9 hanno ricevuto il supporto meccanico, 8 sono stati sottoposti a trapianto cardiaco con successo, e 5 hanno avuto un esito sfavorevole. Solo 6 pazienti (32%) hanno presentato una sopravvivenza libera da trapianto, e 5 pazienti hanno presentato un pieno recupero al momento della dimissione. Da uno studio su 21 casi di miocardite in età pediatrica si è evidenziata una elevata frequenza di infezioni da enterovirus, adenovirus, herpesvirus e parvovirus B19 [5]. Attualmente si ritiene che i due principali gruppi di virus implicati nella genesi delle miocarditi, sia in età pediatrica che adulta, siano rappresentate da adenovirus e PVB19 [6,7].

Che cosa aggiunge questo studio

Conferma il rischio di interessamento miocardico in corso di infezioni da Parvovirus e la necessità di una maggior sorveglianza nel decorso di comuni esantemi virali infantili.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio chiaramente descritto e riproducibile.

Esiti: aggiunge argomentazioni relativamente a una patologia scarsamente documentata.

Conflitto di interesse: nessuno.

Trasferibilità

Popolazione studiata: è la stessa dei nostri ambulatori.

Tipo di intervento: i risultati sono utili alla nostra realtà e suggeriscono una stretta sorveglianza nei casi dei soggetti particolarmente sofferenti in corso di infezione da Parvovirus ed altri virus cardiotropi. A causa della particolare cardiotroficità del virus, il quale aggredisce l'endotelio coronario, è necessario un pronto riconoscimento ed intervento in quanto la progressione della malattia può essere rapidamente fatale.

1. Nigro G, Bastianon V, Colloridi V, et al. Human parvovirus B19 infection in infancy associated with acute and chronic lymphocytic myocarditis and high cytokine levels: report of 3 cases and review. *Clin Infect Dis.* 2000;31(1):65-9

2. Silva M, Carvalho N, Nogueira G, et al. Left ventricular assist device in a five-year-old child: a bridge to recovery in a case of viral myocarditis. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(7-8):521-4

3. Koehl B, Oualha M, Lesage F, et al. Fatal parvovirus B19 myocarditis in children and possible dysimmune mechanism. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(4):418-21

4. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(2):390-7

5. Simpson KE, Storch GA, Lee CK, et al. High Frequency of Detection by PCR of Viral Nucleic Acid in The Blood of Infants Presenting with Clinical Myocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(2):399-404

6. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med.* 2010;362:1248-9

7. Shauer A, Gotsman I, Keren A, et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J.* 2013;15(3):180-5

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

M. Agostini, D. Bennati, P. Brutti, F. Carraro, C. Chiamenti, P. Fortunati, M. Iuliano, D. Merlin, F. Raimo, N. Sansotta, M. Tommasi, S. Zanini.

Antidepressivi in gravidanza e rischio di autismo: ancora incertezze

Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, et al.

Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children

JAMA Pediatr. 2016;170(2):117-24

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio di coorte retrospettivo per valutare il rischio di disordini dello spettro autistico (ASD) nei bambini associato all'uso di farmaci antidepressivi (AD) in gravidanza, in relazione al trimestre di assunzione e tenendo conto della depressione materna.

Popolazione

Sono stati utilizzati i dati di uno studio di coorte canadese, Québec Pregnancy/Children Cohort (QPC), che ha riguardato tutte le gravidanze occorse in Quebec tra il 1998 ed il 2009 per un totale di 186.165 donne. Sono stati inclusi 145.456 bambini vivi nati da gravidanza singola di durata maggiore od uguale a 37 settimane di gravidanza (SG). Le madri rientravano nel registro farmacologico dell'assicurazione di malattia del governo del Quebec, da almeno 12 mesi prima della gravidanza e per tutta la durata della stessa.

Esposizione

Esposti: figli di madri che hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaco antidepressivo durante la gravidanza o nel periodo immediatamente precedente la gravidanza (con coinvolgimento dei primi giorni di gestazione). Esposizione differenziata in base ai trimestri di gravidanza: primo (< 14 SG), secondo (15-26 SG), terzo (> 27 SG). Antidepressivi considerati: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici, inibitori delle monoaminoossidasi, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina. **Non esposti:** figli di madri che non hanno assunto terapia antidepressiva nei mesi precedenti la gravidanza e durante l'intera gravidanza. Sono state considerate 4 categorie di potenziali variabili confondenti: caratteristiche socio-demografiche materne (età al concepimento, vivere da sola, assistenza sociale durante la gravidanza, livello scolastico), storia materna di malattie croniche e psichiatriche, caratteristiche del bambino (sesso e anno di nascita).

Outcomens/Esiti

Bambini con disordine dello spettro autistico diagnosticato dalla nascita al termine del follow-up. Diagnosi effettuata in base ai criteri di classificazione ICD-9 o ICD-10.

Tempo

I bambini in studio sono nati tra il 1998 ed il 2009. Il perio-

do di osservazione per le madri ed i loro bambini andava dall'anno precedente il primo giorno di gestazione fino al termine dello studio. Il follow-up si è svolto dalla nascita fino alla diagnosi, o alla morte, o alla data di fine studio: 31 dicembre 2009. L'analisi dei dati è stata effettuata tra Ottobre 2014 e Giugno 2015.

Risultati principali

Sono stati analizzati 145.456 nati, per complessivi 904.035,50 anni/persona (l'anno/persona è l'arco temporale di osservazione di ciascuna persona oggetto dello studio). L'età media dei bambini alla fine del follow-up era di 6.2 anni, (DS 3.19). L'età media alla diagnosi era di 4.6 anni (DS 2.2). Le diagnosi di ASD sono state 1054 (pari a 0.72%) con un rapporto maschi:femmine=4:1. Dopo aggiustamento per le variabili confondenti, l'uso di AD durante il secondo/terzo trimestre di gravidanza risulta associato con un rischio aumentato di ASD (OR 1.87, IC 95% 1.15-3.04) al contrario dell'utilizzo durante il primo trimestre, o nell'anno precedente la gravidanza. In particolare l'uso di SSRI nel secondo/terzo trimestre è risultato statisticamente associato ad un incremento del rischio di ASD (OR 2.17; IC 95% 1.20-3.93), così come l'utilizzo di più di un tipo di farmaco nella stessa fase di gravidanza (OR 4.39; IC 95% 1.44-13.32), per l'uso delle altre categorie di antidepressivi invece non è stata rilevata una analoga associazione. Restringendo il campione studiato ai soli nati da madri con storia clinica di depressione, si confermava la correlazione tra ASD e uso di antidepressivi nel secondo/terzo trimestre di gravidanza (OR 1.75; IC 95% 1.03-2.97).

Conclusioni

L'utilizzo di antidepressivi, in particolar modo SSRI, durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza, aumenta il rischio per il bambino di sviluppare un disturbo dello spettro autistico. Sono necessari ulteriori studi per stabilire l'associazione tra rischio di ASD e tipo e dosaggio degli antidepressivi in gravidanza.

Altri studi sull'argomento

Negli ultimi anni molti studi hanno cercato di risolvere il problema dei possibili effetti collaterali dei AD in gravidanza, stimolati anche dall'incremento dell'incidenza, sia della depressione in età adulta sia dei disturbi del neurosviluppo in età pediatrica [1]. Uno studio di coorte danese pubblicato nel 2013 coinvolgente tutti i bambini nati in Danimarca tra il 1996 ed il 2006 (668468

bambini) ha evidenziato un hazard ratio aggiustata di 1.5 (IC 95% 1.2-1.9) per i disturbi dello spettro autistico nei bambini esposti a AD in gravidanza [2]. Uno studio caso controllo svedese ha riscontrato un OR significativo per i disturbi dello spettro autistico sia in relazione alla depressione materna (OR aggiustata 1.49, IC 95% 1.08 - 2.08), sia all'assunzione in gravidanza di AD (OR aggiustata 3.34, IC 95% 1.50 - 7.47, $p=0.003$) [3]. Un altro studio caso controllo inglese ha trovato una correlazione tra assunzione di AD e ADHD (OR 1.81, IC 95% 1.22-2.70), ma non per ASD, dopo aver controllato i dati per la storia di depressione materna. (OR 1.10, IC 95% 0.70-1.70) [4]. Infine un recente studio caso controllo americano non ha trovato associazioni tra assunzione di AD in gravidanza e ADHD (OR 0.97, IC 95% 0.53-1.69 per ADHD) o ASD (OR aggiustata 0.90, IC 95% 0.50-1.54 per ASD) evidenziando invece una associazione significativa con l'utilizzo di AD prima della gravidanza [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio, per la prima volta, associa tipologia di AD e periodo di assunzione in gravidanza con possibile aumento di rischio di ASD.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio ben condotto i cui punti di forza sono il campione molto grande di popolazione in studio e le informazioni accurate fornite dalla banca dati. L'esposizione si basa sulla presenza di prescrizioni registrate che potrebbero non riflettere l'uso effettivo del farmaco. L'analisi ha tenuto conto di molte variabili potenzialmente confondenti, tuttavia altre, come il fumo materno, ma anche patologie ed età del padre non sono state considerate. Non è chiaramente interpretabile la Sensitivity Analysis (relativa ai soli casi di diagnosi ASD confermata da uno psichiatra o neurologo) perché non è indicata la numerosità del campione analizzato.

Esiti: i bambini con ASD sono stati identificati sulla base della diagnosi ICD riportata da richiesta di prestazione medica o ospedalizzazione; difficile verificare se questo sia un metodo adeguato. La durata del follow-up non era comunque sufficiente a consentire la comparsa degli esiti nei bambini nati a ridosso della data di conclusione dello studio.

Conflitto di interesse: un autore ha segnalato il proprio coinvolgimento in contenziosi legali che coinvolgono l'utilizzo di AD in gravidanza e danni alla salute alla nascita.

Trasferibilità

Popolazione studiata: non conosciamo la prevalenza di depressione né dell'utilizzo di AD in gravidanza in Italia.

Tipo di intervento: difficilmente trasferibile nella nostra realtà, per mancanza di registri.

Questo articolo ha sollevato una grossa discussione tra gli specialisti del settore e numerosi commenti sono stati pubblicati su JAMA. Anche se gli AA. hanno risposto con accuratezza, alcuni dubbi rimangono e inducono a prendere questi risultati con cautela. Riportiamo di seguito una sintesi delle obiezioni sollevate al lavoro di Boukhris:

- non viene valutato l'hazard ratio (cioè la stima del rischio) di ASD dei bambini esposti agli SSRI delle madri durante tutta la gravidanza, se questo fosse un valore non significativo, il risultato dello studio sarebbe molto meno rilevante.

- Gli AA. non hanno calcolato, riportato e discusso il rischio di ASD dei bambini esposti ai soli SSRI nel 1° trimestre di gravidanza. Se anche questo valore fosse non significativo, questo non sarebbe coerente con i dati preclinici che suggeriscono una associazione fra ASD e una interferenza precoce degli SSRI con lo sviluppo del sistema serotoninergico nel feto. Dal momento che gli AA. si riferiscono a questa ipotesi per spiegare l'aumentato rischio di ASD rilevato nel 2°-3° trimestre, perché non calcolarlo nel 1° quando il feto è ancora più immaturo e la barriera ematoencefalica ancora più permeabile?

- Non viene spiegato perché gli AA raggruppano le madri del "2° e/o 3°" trimestre, invece di calcolare separatamente le esposizioni del gruppo "2° e 3°" trimestre da quelle del gruppo "2° o 3°" trimestre. È probabile che le madri che assumono SSRI per 2 trimestri abbiano una depressione più grave di quelle che li assumono per 1 solo trimestre e questo è un fattore confondente importante.

- La letteratura precedente sulla esposizione agli antidepressivi è piuttosto grigia e parecchi lavori sembrano indicare un aumento significativo del rischio con l'uso di antidepressivi nel 1° trimestre. Pertanto prima di abbandonare gli SSRI solo in base ai risultati del lavoro di Boukhris, che rileva un rischio significativo per il loro uso nel 2° e/o 3° trimestre, ma non calcola il rischio per il 1°, bisognerebbe essere cauti. Anche perché una madre gravemente depressa prende antidepressivi anche per tutti e tre i trimestri della gravidanza e la sua grave depressione potrebbe essere la vera causa dell'aumentato rischio di ASD del bambino e questo lo studio di Boukhris non può dirlo.

- Dallo studio di Boukhris sembra che la prevalenza dei casi di ASD diagnosticati sia rimasta stabile nel periodo dello studio e intorno allo 0.7%. Invece nel periodo 1999-2011 la incidenza e la prevalenza di ASD sono aumentate di 5 volte in tutto il Quebec (dove è stato realizzato lo studio) e sulla base dello stesso registro da cui Boukhris ha preso i suoi dati. Inoltre c'è una differenza di 3 volte tra le diverse regioni del Quebec tra l'inizio e la fine dello studio (10 anni).

- Avere considerato il titolo di studio, il lavoro e il tipo di vita delle madri come indicatore indiretto delle loro condizioni socioeconomiche svantaggiate non è una misura adeguata, perché questi aspetti possono essere anche una conseguenza e non una causa della depressione e questo può rappresentare un altro fattore confondente. Nel registro del Quebec, usato come fonte di dati, esistono indicatori più accurati sia di svantaggio sociale che della gravità della depressione materna, possibile e rilevante fattore confondente, che lo studio non prende in considerazione.

- L'ipotesi formale da valutare e gli outcome primari e secondari non sono stati descritti a priori.

- Gli AA. non riportano il rischio globale di ASD da esposizione agli antidepressivi in utero per ogni antidepressivo e per ogni trimestre, rispetto ai non esposti. Eppure la coorte di 145.000 bambini del registro è un campione piuttosto robusto per valutare la correlazione globale tra esposizione a antidepressivi in utero e rischio di ASD.

- Gli outcome significativi riportati non sono stati aggiustati per i confronti multipli. I sette gruppi usati nel modello di regressione per valutare le associazioni tra esposizione a classi specifiche di

antidepressivi durante il 2° e/o 3° trimestre e il rischio di ASD possono aumentare la possibilità di falsi positivi anche del 25%.

- Non è possibile per il lettore applicare una correzione conservativa di Bonferroni, perché non vengono riportati i valori di p. Con questi limiti metodologici la reale significatività dei dati riportati da Boukhris va interpretata con cautela.

- L'ereditarietà genetica dell'autismo è ben nota e più del 90% dei geni coinvolti nella depressione hanno un ruolo anche nel determinare l'autismo. Eppure gli AA nel loro studio non sono riusciti a controllare efficacemente la storia dei genitori, per esaminare la possibilità di un link genetico.

- Inoltre l'associazione rilevata nella coorte in studio tra esposizione prenatale a antidepressivi e diagnosi di autismo nei figli non risultava significativa quando la diagnosi veniva fatta da un neurologo o da uno psichiatra.

- L'informazione della assunzione di antidepressivi proveniva da un database prescrittivo, quindi non era in grado di fornire con certezza l'informazione se la donna aveva effettivamente assunto l'antidepressivo, da quanto e per quanto tempo. In uno studio che ha esaminato quanto spesso viene effettivamente assunto un antidepressivo prescritto è stato rilevato che solo il 55% delle donne lo assume effettivamente durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza (nello studio di Boukhris la quota riportata è il 94%). Considerando che l'associazione rilevata da Boukhris è significativa nel 2° e 3° trimestre e considerando che i bambini con diagnosi di autismo in questa coorte erano solo 31, se anche solo 1 delle 31 madri non avesse effettivamente assunto l'antidepressivo prescritto, il rischio rilevato non sarebbe più significativo. In uno studio analogo da altro database prescrittivo, pubblicato nel 2013 con numeri ancora più ampi (Sorensen MJ, et al. Clin epidemiol 2013;5:449-459) su 668.468 pazienti, dopo il controllo per importanti fattori confondenti, compreso un confronto con parenti non esposti, non è stata rilevata alcuna associazione. Idem in un altro ampio studio di coorte del 2013 (Hvild A, et al. NEJM 2013;369(25):2406-2415). Nello studio di Boukhris non si fa menzione di questi studi precedenti.

- Gli autori incorniciano i risultati come un "87% di aumento del rischio", che anche se preciso, avrebbe potuto essere definito in modo molto più rassicurante come "inferiore all'1%". Lo studio di Boukhris non ha aggiunto niente di nuovo e ha provocato ansie inutili per le mamme depresse in attesa che assumono SSRI.

- Nello studio di Boukhris il numero di donne esposte è piccolo e le esposizioni del 1° e del 2°/3° trimestre si sovrappongono per 25 donne, con solo 6 nuove esposizioni nel 2°/3° trimestre. L'aumento di rischio (da 0.84 a 1.87) tra le 2 finestre di esposizione non è biologicamente convincente. Il tasso di rischio cala dal 16 al 44% tra i modelli crude e adjusted, il che evidenzia la rilevanza dei fattori confondenti. Fattori confondenti rilevanti come malattie autoimmuni materne, parità, trattamenti per la fertilità, non sono stati rilevati, come pure l'età paterna (un robusto fattore di rischio indipendente dall'età materna): tutti fattori limitanti forti, considerando l'età materna elevata delle madri esposte. Fattori confondenti per indicazione non sono stati esaminati separatamente per l'esposizione agli SSRI e sono stati valutati solo per la depressione. Oltre il 55% delle madri esposte aveva condizioni psichiatriche diverse dalla depressione, il che richiede ulteriori aggiustamenti. La farmacoterapia è dettata dalla gravità dei sintomi più che dal ICD e nella coorte di gravide del Quebec l'uso di antidepressivi era più frequente della depressione stessa. La gravità della depressione sarebbe stata stimata meglio con-

siderando il numero di visite mediche, di ricoveri, la comorbidità, il tipo di specialista consultato, la durata del trattamento. L'aggiustamento per simili variabili, fatto in altri studi, ha ridotto il rischio. Non sorprende il fatto che il rischio fosse più elevato per le madri esposte ad una combinazione di farmaci, fatto che in genere è un indice di gravità.

1. Gentile S. Prenatal antidepressant exposure and the risk of autism spectrum disorders in children. Are we looking at the fall of Gods? J Affect Disord. 2015;182:132-7

2. Sorensen MJ, Grønberg TK, Christensen J, et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. Clin Epidemiol. 2013;5:449-59

3. Rai D, Lee BK, Dalman C, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. BMJ. 2013 Apr 19;346

4. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. Mol Psychiatry. 2015;20(6):727-34

5. Castro VM, Kong SW, Clements CC, et al. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. Transl Psychiatry. 2016;6:e708

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo:

B. Andreola, P. Bonin, C. Grossi, M. Mariot, A. Pedrini, V. Savio, P. Schievano, L. Todesco, G. Toffol, ML. Zuccolo.

Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (aprile-maggio-giugno 2016)

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 aprile a giugno 2016. 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 Aprile-Maggio-Giugno 2016 (Issue 4,5,6 2016)

1. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services
2. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department
3. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents
4. Infraorbital nerve block for postoperative pain following cleft lip repair in children
5. Breathing exercises for children with asthma
6. Interventions for treating ankle fractures in children
7. Systemic treatment for blepharokeratoconjunctivitis in children
8. Salbutamol for transient tachypnea of the newborn
9. Epinephrine for transient tachypnea of the newborn
10. Fasting for haemostasis in children with gastrointestinal bleeding
11. High frequency jet ventilation versus high frequency oscillatory ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants
12. Heparin for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants
13. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants
14. School-based interventions for improving contraceptive use in adolescents
15. Radiotherapy for diffuse brainstem glioma in children and young adults
16. Integrated management of childhood illness (IMCI) strategy for children under five

Revisioni sistematiche di area pediatrica aggiornate Aprile-Maggio-Giugno 2016 (Issue 4,5,6 2016)

1. Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection
2. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants
3. Co-bedding in neonatal nursery for promoting growth and neurodevelopment in stable preterm twins
4. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates
5. Nutritional support for critically ill children
6. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children
7. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants
8. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults
9. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD)
10. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants
11. Antibiotics for otitis media with effusion in children
12. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children

La transizione degli adolescenti dai centri di cura pediatrici a quelli degli adulti

F. Campbell et al.

Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services

The Cochrane Library, 2016

Sono stati valutati gli interventi disegnati per migliorare la transizione delle cure per gli adolescenti affetti da patologie croniche dai centri pediatrici a quelli per gli adulti. Sono stati inclusi 4 studi (238 pz) rispettivamente su pazienti con spina bifida, problemi di cuore, diabete tipo 1 e una miscellanea di condizioni. Gli interventi utilizzati sono stati differenti (rispettivamente: un workshop di 2 giorni – una sessione di formazione personalizzata – un programma di transizione strutturato con un coordinatore dedicato – un programma che ha utilizzato un intervento educativo basato sul web e su SMS). Il follow-up è stato breve (4-12 mesi) soprattutto se si considera che il processo di transizione è un processo lungo. Gli outcome considerati variabili; solo due studi valutavano tra gli outcome primari esiti clinici. Tre dei programmi di transizione hanno trovato che l'intervento può migliorare leggermente la prontezza di transizione nei giovani, consentendo loro di migliorare l'auto-gestione della patologia e l'utilizzo dei servizi sanitari per adulti. Il programma di transizione con workshop di due giorni per i giovani con la spina bifida è risultato invece inefficace in questo senso. I programmi di transizione di cura migliorano leggermente la conoscenza della patologia e l'uso appropriato dei servizi sanitari, mentre hanno portato a poca o nessuna differenza nello stato di salute, nella qualità della vita o di benessere, o dei tassi di trasferimento ai servizi sanitari per adulti. Mentre vi è una vasta gamma di programmi di transizione che si stanno sviluppando in diversi paesi, spesso all'interno di particolari specialità cliniche, le evidenze attualmente disponibili che hanno testato questo tipo di interventi complessi, sono molto scarse. Vi è pertanto un ampio margine per una valutazione rigorosa di altri modelli di cura di transizione che, in particolare, tengano conto di esiti clinici a lungo termine e di un adeguato follow-up.

Magnesio solfato per via endovenosa nel trattamento dell'asma acuta nei bambini nei dipartimenti d'emergenza

B. Griffiths et al.

Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department

The Cochrane Library, 2016

Diverse linee guida raccomandano l'utilizzo del magnesio solfato per via endovenosa negli adulti con attacco d'asma che non hanno risposto alla terapia con broncodilatatori e cortisonici, in particolare questo trattamento sembra ridurre la necessità di ricovero per gli adulti rispetto al placebo. Questa revisione si occupa di verificare lo stesso outcome sui bambini. Sono stati selezionati 5 studi pubblicati tra il 1996 e il 2000 di cui solo 3 (115 bambini) avevano come outcome quello desiderato. Gli studi analizzati avevano complessivamente un basso rischio di bias ma il numero limitato dei trattati rende l'evidenza debole. Gli autori evidenziano che il trattamento con magnesio solfato per via e.v. riduce del 68% la probabilità di essere ricoverati (OR 0.32, IC 95% 0.14 - 0.74; 3 studi, 115 bambini; I₂ = 63%) con un NNT di 5 (cioè ogni 5 trattati uno non viene ricoverato) mentre la metanalisi per l'outcome sul ritorno al dipartimento d'emergenza entro 48 ore dalla dimissione non è risultata significativa (OR 0.40, IC 95% 0.02 - 10.30; 2 studi, 85 bambini; I₂ = 0%). Non è stato possibile eseguire metanalisi sugli effetti e gli eventi

avversi poiché ne sono stati riportati pochi. Gli autori concludono che il trattamento in esame è efficace nel ridurre l'ospedalizzazione, tuttavia la forza dell'evidenza è debole a causa del numero limitato di soggetti trattati.

Farmaci per il trattamento dell'emicrania nei bambini e negli adolescenti

L. Richer et al.

Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents

The Cochrane Library, 2016

Attualmente numerosi studi sono disponibili per il trattamento dell'emicrania nell'adulto e alcuni di essi sono stati approvati anche per l'uso nei bambini e adolescenti in un setting ambulatoriale. Questa revisione si occupa di valutare il trattamento acuto dell'emicrania nei bambini e negli adolescenti. Sono stati identificati 27 RCT coinvolgenti 9158 bambini e adolescenti di cui 7630 hanno assunto un farmaco per trattare il dolore dell'emicrania (range età media 8,2-14,7 anni). Ventiquattro studi si sono concentrati su farmaci nella classe dei triptani, tra cui almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, sumatriptan + naprossene sodico, e zolmitriptan. Altri farmaci studiati sono stati paracetamolo (acetaminofene), ibuprofene e diidroergotamina. Più della metà degli studi ha valutato il Sumatriptan. Due piccoli studi di bassa qualità evidenziano che l'ibuprofene è più efficace del placebo (162 bambini RR 1.87, IC 95% 1.15 - 3.04), ma le informazioni sugli effetti avversi per questi studi sono limitati; il paracetamolo invece non si è dimostrato superiore al placebo in un piccolo studio su 80 bambini. I triptani come classe sono efficaci [3 studi con 273 bambini (RR 1.67, IC 95% 1.06 - 2.62, NNT 13) (evidenza di qualità moderata) e 21 studi con 7026 adolescenti (RR 1.32, IC 95% 1.19 - 1.47, NNT 6) (evidenza di qualità moderata)], ma sono associati a un più alto tasso di eventi avversi minori, tuttavia non sono stati registrati eventi avversi maggiori. Anche l'associazione Sumatriptan + Naprossene Sodico è risultata efficace per trattare gli adolescenti [490 adolescenti (RR 3,25, IC 95% 1,78 - 5,94, NNT 6) (prova di qualità moderata)].

Gel di destrosio per il trattamento dell'ipoglicemia neonatale

PJ Weston et al.

Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants

The Cochrane Library, 2016

Nei neonati con ipoglicemia il trattamento con gel di destrosio è superiore al placebo, a nessun trattamento o ai trattamenti standard (latte di formula, correzione con glucosio per via endovenosa) nel correggere l'ipoglicemia e migliorare lo sviluppo psicomotorio a distanza? Il gel di destrosio al 40% è poco costoso e può essere somministrato facilmente tramite la mucosa della bocca, mentre il neonato continua ad essere accudito e allattato dalla mamma. Sono stati selezionati 2 studi per un totale di 312 neonati con ipoglicemia, 157 hanno ricevuto il gel al destrosio e sono stati alimentati normalmente, mentre 155 hanno ricevuto un gel placebo o soltanto un pasto normale. La revisione è fortemente limitata dal fatto che mancano i dati di correzione dei singoli episodi di ipoglicemia. Il livello complessivo dell'evidenza è nel complesso da moderato a molto basso. I risultati suggeriscono che il gel al destrosio è efficace nel mantenere i bambini insieme alle madri riducendo il rischio di separazione legato alla correzione dell'ipoglicemia (RR 0.54, IC 95% 0.31 - 0.93; 1 studio, 237 neonati; evidenza di qualità moderata) e nel

migliorare il tasso di allattamento esclusivo dopo la dimissione dall'ospedale (RR 1.10, IC 95% 1.01 - 1.18; uno studio, 237 neonati; evidenza di qualità moderata). I ricercatori non hanno riportato effetti avversi legati alla somministrazione di destrosio e o problemi del neurosviluppo a 2 anni. Uno studio su 75 pazienti ha valutato che l'aumento della concentrazione di glucosio dopo la somministrazione di gel al destrosio è di 0.4 mmol/L (7 mg/dl) (IC 95% -0.14 - 0.94). Gli autori concludono che il destrosio potrebbe essere considerato la prima linea di trattamento dell'ipoglicemia neonatale.

Trattamento dell'otite media effusiva (OME) con antibiotico

RP Venekamp et al.

Antibiotics for otitis media with effusion in children
The Cochrane Library, 2016

Servono gli antibiotici nel trattamento dell'otite media effusiva? Gli outcome primari misurati in questa revisione sono stati la presenza di OME a 2-3 mesi dalla terapia e gli effetti avversi della stessa. Sono stati selezionati 25 studi di cui 23 utili per gli outcome considerati (3258 bambini). Il rischio di bias era da basso a moderato. I risultati sono stati i seguenti: il trattamento con antibiotico è più efficace rispetto al non trattamento nel risolvere l'OME (6 studi, 484 bambini; RR 2.00, IC 95% 1.58 - 2.53) a 2-3 mesi con un NNTB (numero di bambini trattati per avere un outcome positivo) di 5 (cioè ogni 5 trattati uno ha risolto l'OME), tuttavia i soggetti che hanno assunto antibiotico hanno presentato più frequentemente eventi avversi legati alla terapia (diarrea, vomito, rash cutaneo) (5 studi, bassa qualità, 742 bambini, RR 2.15, IC 95% 1.29 - 3.60) con un NNTH (numero di bambini trattati per ottenere un evento avverso) di 20 (cioè ogni 20 trattati 1 ha presentato 1 evento avverso) con evidenza di qualità moderata. Rispetto agli outcome secondari solo uno studio (849 bambini) ha riportato i livelli di udito a 2-4 settimane dalla terapia con risultati conflittuali. Nessuno studio ha valutato lo sviluppo del linguaggio, lo sviluppo cognitivo e la qualità di vita. Non è risultata una differenza significativa nel tasso di ventilazione della tuba o nelle sequele della membrana timpanica; l'antibiotico sembra ridurre gli episodi di otite media acuta a 4-8 settimane dal trattamento e entro 6 mesi dalla randomizzazione ma la qualità delle evidenze è bassa.

Aripiprazolo per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico

LE Hirsh et al.

Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD)
The Cochrane Library, 2016

L'Aripiprazolo è un antipsicotico atipico di terza generazione, con un meccanismo d'azione diverso dagli altri antipsicotici. Sono stati analizzati 2 RCT che hanno utilizzato questo farmaco per 8 settimane in 316 bambini di 6-17 anni con disturbo dello spettro autistico. Il farmaco è risultato efficace poco dopo l'inizio del trattamento nel ridurre l'irritabilità, l'iperreattività, i comportamenti stereotipati e il linguaggio. Tuttavia comporta importanti effetti collaterali quali significativo aumento di peso, sedazione e tremori. Uno studio a lungo termine ha verificato che non ci sono state differenze nella ricomparsa dei sintomi tra chi dopo la stabilizzazione del quadro clinico è stato randomizzato a proseguire con il farmaco e chi ha assunto il placebo; è necessario quindi procedere a una rivalutazione dell'uso dell'aripiprazolo dopo che i sintomi sono stabilizzati.

Steroidi inalatori a maggior dosaggio per il trattamento delle riacutizzazioni nell'asma cronica negli adulti e nei bambini

KM Kev et al.

Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children
The Cochrane Library, 2016

Raddoppiare la dose dei corticosteroidi inalatori durante una riacutizzazione di asma cronica sembra non ridurre, rispetto al placebo, il ricorso agli steroidi per via orale o la necessità di ricorrere a una visita medica o al ricovero ospedaliero (ma rispetto a quest'ultimo risultato non c'è sicurezza poiché pochi studi lo hanno considerato come outcome). Raddoppiare la dose dei corticosteroidi inalatori non modifica la frequenza degli eventi avversi rispetto alla dose usuale. Nell'aggiornamento di questa revisione sono stati selezionati 3 nuovi studi per un totale di 419 pazienti; complessivamente gli studi analizzati sono stati 8 (1669 persone con asma lieve o moderata), 3 studi sono stati condotti in bambini e 5 in adulti. I pazienti sono stati seguiti per 6 o 12 mesi. La qualità dell'evidenza è di grado medio-basso, a causa degli outcome considerati. Gli autori concludono che le evidenze correnti non supportano l'incremento degli steroidi inalatori come parte di un piano d'azione individuale nelle riacutizzazioni d'asma negli adulti e nei bambini con asma lieve e moderata. Tuttavia per la presenza di ampi intervalli di confidenza in molti degli outcome valutati non si può escludere completamente un possibile effetto benefico di quest'approccio.

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

Carta italiana per la promozione delle vaccinazioni. Una chiamata all'azione. A cura di TeamVaxItalia

Commento a cura di Franco Giovanetti

Dirigente medico, Dipartimento di Prevenzione, ASL CN2, Alba, Bra (CN)

L'espressione di una riscossa della società civile: in questo modo potrebbe essere definita la Carta per la promozione delle vaccinazioni diffusa lo scorso aprile da Teamvaxitalia, un'associazione che riunisce operatori sanitari, studenti, blogger e genitori. Non si tratta quindi di un documento istituzionale: la sua novità sta nel fatto che questa iniziativa nasce dal basso. Negli ultimi anni, medici antivaccinisti e avvocati specializzati in presunti danni da vaccino sono stati al centro della scena mediatica e hanno diffuso le loro tesi, il cui impatto è stato amplificato da una serie di sentenze di riconoscimento del danno palesemente prive di fondamento scientifico. Risultato: in Italia la copertura vaccinale a 24 mesi è scesa al di sotto del 94% per l'esavalente e sotto al 90% per morbillo, parotite e rosolia. Teamvaxitalia ha ritenuto doveroso ribellarsi a tutto questo e ha messo nero su bianco una serie di principi al fine di difendere i programmi vaccinali da un'ondata di oscurantismo senza precedenti in Italia. Il documento espone sei principi fondamentali: il diritto alla prevenzione, la responsabilità sociale, l'informazione, il contrasto alla disinformazione, la comunicazione e la qualità dei servizi vaccinali. A sostegno di ciascuno di questi principi è descritta una serie di azioni che dovrebbero essere messe in atto dai vari attori coinvolti, ossia le ASL, le istituzioni preposte alla formazione, gli operatori sanitari, i cittadini e gli operatori dell'informazione. I punti di forza del documento a mio avviso sono rappresentati da alcune idee e concetti innovativi come ad esempio la necessità di promuovere attività di alfabetizzazione nel campo della salute (health literacy), l'insegnamento del metodo scientifico nelle scuole e la formazione dei bambini e adolescenti sul tema del corretto reperimento delle informazioni in rete. Altro esempio è rappresentato dall'enfasi sulla necessità di diffondere una corretta informazione scientifica, contrastando l'errore della par condicio in materia vaccinale, esplicito riferimento all'abitudine dei media di concedere lo stesso spazio alle tesi scientifiche e a quelle degli antivaccinisti, producendo l'erronea sensazione che sull'argomento esista una controversia tra esperti "pro" ed esperti "contro". Oltre a questa attenzione verso gli aspetti culturali, formativi e di comunicazione, dobbiamo apprezzare il proposito degli Autori di inserire le vaccinazioni in una prospettiva globale: non ha senso infatti confinare l'argomento ad un'area specifica della sanità, poiché esso in realtà interessa la società nel suo complesso. Accanto ai temi dell'informazione e della comunicazione, uno spazio importante è dedicato alla qualità dei servizi vaccinali, sia per quanto riguarda il rispetto delle procedure e di tutte le regole di buona pratica, sia in merito all'adeguatezza delle strutture, alla formazione degli operatori e alla gestione degli eventi avversi. Tutto bene, dunque? Non proprio. Dovremmo chiederci quali speranze abbiamo che le azioni raccomandate nella Carta siano realizzate. Le attività di prevenzione nel nostro Paese, al di là delle dichiarazioni di principio, storicamente non sono mai state tenute nella giusta

considerazione. Per quanto riguarda in particolare le vaccinazioni, nella percezione generale si continua ad oscillare tra i due poli opposti della mitizzazione (attesa miracolistica di salvezza da questa o quella grave malattia) e della demonizzazione (il vaccino killer, i danni da vaccino). Non si intravede alcuna crescita culturale, e questo non riguarda solo la popolazione generale, ma anche gli operatori sanitari. Chi di noi non è stato testimone di sconcertanti manifestazioni d'ignoranza da parte di colleghi, in genere preparati nel loro campo ma che in materia vaccinale mostrano delle serie *défaillances*? Continuano a verificarsi opportunità mancate di immunizzazione a causa di situazioni erroneamente percepite come controindicazioni oppure a causa della mancata raccomandazione alla vaccinazione dei soggetti a rischio. Un altro punto dolente riguarda i decisori, sia a livello centrale sia nell'ambito delle Regioni. Anzitutto bisognerebbe decidere il destino delle leggi che prevedono un obbligo vaccinale che, così com'è, appare ormai avulso dalla realtà: eliminarlo del tutto oppure rafforzarlo e renderlo più incisivo subordinandolo all'iscrizione all'asilo, come ha deciso la Regione Emilia Romagna? In questo secondo caso si dovrebbe estendere l'obbligo anche a pertosse e morbillo, parotite e rosolia, altrimenti questa (a mio avviso discutibile) scorciatoia di una nuova riformulazione dell'obbligo sarebbe gravata dagli stessi difetti della legislazione precedente. Per quanto riguarda l'organizzazione locale, in molte realtà i centri vaccinali sono ancora inseriti all'interno dei servizi di Igiene Pubblica, con il personale medico distratto da mille incombenze burocratico-amministrative che con il mondo della prevenzione hanno ben poco a che fare. Sarebbe forse necessario cambiare modello, istituendo in tutta Italia servizi autonomi chiamati a gestire sia le vaccinazioni sia l'attività di epidemiologia e profilassi in senso lato (ossia comprensiva delle malattie cronico-degenerative, altro ambito che andrebbe seguito con attenzione), prevedendo una stretta integrazione funzionale tra queste attività e l'area pediatrica delle cure primarie. In conclusione, spetta principalmente alle istituzioni dare un seguito ai principi enunciati nella Carta. Chi legge ricorderà che tempo fa l'ACP formulò il documento degli "Otto passi"^[1], contenente alcuni principi molto simili a quelli che ora ritroviamo nella Carta. Sono passati tredici anni e i problemi sono gli stessi: hanno semplicemente avuto il tempo di aggravarsi.

1. Otto passi di prevenzione a tutela della salute. Le proposte dell'ACP nell'ambito delle cure primarie. Quaderni ACP 2004; 11(2): 62-6

Per corrispondenza
giovanetti58@alice.it

Carta italiana per la promozione delle vaccinazioni

UNA CHIAMATA ALL'AZIONE

A CURA DI #TEAMVAXITALIA / APRILE 2016



Consumo di riso nei primi anni di vita ed esposizione all'arsenico

Angela Biolchini, Maria Giuseppina De Gaspari, Aurelio Nova
Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

Abstract

L'assunzione di Arsenico con i cibi, in particolare il riso, nei primi anni di vita può essere superiore ai livelli suggeriti dall'EFSA (European Food Safety Authority) e dall'Organizzazione mondiale della sanità. In questo articolo viene discusso brevemente il problema, sulla base anche di un articolo pubblicato recentemente su JAMA pediatrics, e vengono proposti dei possibili rimedi.

L'arsenico (As) è un metallo ubiquitario presente a bassa concentrazione nelle rocce, nel suolo e nell'acqua. Si può ritrovare quindi in natura sia nei suoli coltivati sia nell'acqua potabile. Generalmente esso è distribuito nel suolo terrestre in localizzazioni delimitate denominate "vene" e quindi la sua distribuzione non è uguale in tutto il suolo né in tutte le falde acquifere. Le attività antropiche hanno contribuito ad aumentare i livelli di As nell'ambiente attraverso le emissioni industriali (estrazione, fusione di metalli e/o combustione di combustibili fossili non ferrosi) nonché con l'utilizzo di questo minerale come componente di fertilizzanti, preservanti del legno (arsenato di Cromo e Rame), insetticidi o erbicidi [1]. L'As esiste in natura in forma inorganica (trivalente e pentavalente) e organica; la forma trivalente (arsenite) è maggiormente tossica del pentavalente (arsenato). Tutte le forme organiche presenti in natura sono note per essere relativamente non tossiche, mentre le forme inorganiche prodotte dall'uomo e utilizzate come pesticidi (acido dimetilarzinico) sono molto tossiche. Gli alimenti sono una delle fonti di esposizione principale per l'uomo. La forma organica, abbondante nei pesci, una volta ingerita è scarsamente assimilata, al contrario di quella inorganica che invece ha effetti tossici ben noti: un'esposizione a lungo termine aumenta il rischio di diverse forme di cancro alla pelle, reni, polmoni, fegato e prostata. L'As è classificato come un cancerogeno certo per l'uomo dallo IARC [2]. L'assunzione cronica di acqua contaminata con As in una concentrazione di 500 ppm (microgrammi/litro) è associata ad un rischio stimato del 10% di sviluppare un tumore del polmone, vescica o cute. A una concentrazione di 10 ppm questo rischio si abbassa a 1-3 per 1000. Data inoltre la possibilità di un passaggio transplacentare le donne in gravidanza esposte ad acqua contaminata hanno una maggior probabilità di aborto spontaneo, nascite pretermine o di basso peso. Oltre che nei pesci l'As si accumula particolarmente nel riso (uno dei primi cibi somministrati ai bambini sin dal primo anno di vita) dove la quota inorganica può raggiungere il 90% del totale, non solo perché la coltivazione avviene in un terreno allagato, ma anche in virtù della particolare fisiologia della pianta che è in grado di estrarlo dall'ambiente e accumularlo in grande quantità nei suoi chicchi. Secondo l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) i forti consumatori di

riso in Europa, come per esempio determinati gruppi etnici e i bambini di età inferiore a tre anni, sono i più esposti: bambini con meno di tre anni si stima assumano circa 2-3 volte la quantità di As degli adulti, anche per il consumo di prodotti dove il riso è usato come ingrediente. Già nel 2009 l'EFSA aveva valutato l'esposizione derivante dalla dieta, soprattutto nelle categorie più sensibili, concludendo che non fosse possibile escludere un rischio. Nel 2014 l'EFSA ha aggiornato la propria analisi sui livelli di As negli alimenti in Europa e le stime di esposizione alla forma inorganica negli alimenti e nell'acqua potabile. Nello specifico, l'esposizione alimentare per lattanti e bambini è risultata la più elevata tra tutti i gruppi, variando da 0,20 a 1,37 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo al giorno [3] (figura). Recentemente la commissione ha dunque definito i valori massimi consentiti di As inorganico non solo per il riso parboiled e semigreggio e per quello bianco e brillato (non parboiled) ma anche per i cracker, le cialde, i dolci a base di riso e per quello usato come ingrediente per la produzione di alimenti per lattanti e bambini [4]. Da gennaio 2016 in tutta l'Unione Europea la dose tollerata di As nei cibi per l'infanzia (baby-food) è stata fissata in 100 ng/g, e recentemente anche la Food and Drug Administration americana (FDA) ha proposto un analogo limite [5]. Tuttavia studi epidemiologici emergenti suggeriscono che l'esposizione all'As, anche per bassi livelli, in utero e nei primi anni di vita, può associarsi a ridotta crescita fetale [6,7], patologie immunologiche [8,9] e del neurosviluppo [10]. Descriviamo brevemente un recente studio di coorte effettuato Negli USA, nello Stato del New Hampshire, dal febbraio 2011 a ottobre 2014 per esaminare l'esposizione all'AS dei bambini per via alimentare [11]. (La scheda completa dell'articolo è disponibile a pag. n.1 di questo numero della rivista)

Metodi

sono state arruolate 984 gravide, con gravidanza singola, residenti nella stessa zona, che non hanno cambiato domicilio durante la gravidanza. Alle future madri è stato proposto un questionario su stili di vita, stato di salute, presenza di acqua corrente a casa, specificando se di pozzo, acquedotto o sorgente, eventuale presenza di filtri per l'acqua. È stato analizzato un campione di acqua domestica. 951 delle madri arruolate (pari al 96.6 %) hanno acconsentito a interviste telefoniche a 4, 8 e 12 mesi di vita del bambino nelle quali si indagava il tipo di alimentazione (latte materno o formulato), l'età di introduzione dei cibi solidi e la supplementazione di acqua. A 12 mesi l'intervista era più dettagliata, con un diario alimentare: veniva richiesto il tipo e le modalità di assunzione di riso da parte dei bambini, se a colazione con altri cereali, se bianco o integrale, se cibo preparato con riso (per esempio snacks o dolci di riso soffiato o barrette ai cereali o prodotto addizionati di sciroppo di riso). Nel marzo 2013 è

Figura. Livelli stimati di arsenico inorganico in alcuni elementi e nell'acqua potabile ed esposizione alimentare umana basata su un consumo elevato di tali alimenti (citazione 3, Modificata.)

| Alimenti e bevande | Livelli stimati negli alimenti (mg/kg)* | Assunzione di arsenico negli alimenti (µg/kg p.c./giorno)* |
|---|---|--|
| <i>Alimenti di alto consumo</i> | | |
| Latte liquido | 4,1 | 0,05 |
| Pane e panini di grano tenero | 14,3 | 0,06 |
| Bibite analcoliche | 6,9 | 0,13 |
| Birra | 6,8 | 0,25 |
| Acqua potabile | 2,1 | 0,08 |
| <i>Alimenti con livelli più elevati di arsenico</i> | | |
| Riso lavorato | 88,7 | 0,23 |
| Riso integrale | 151,9 | 0,38 |
| <i>Altri alimenti selezionati</i> | | |
| Polpa di pesce | 11,3 | 0,03 |
| Crostacei | 36,2 | 0,06 |
| Molluschi | 50,9 | 0,10 |

iniziata la raccolta dei campioni di urine per dosare la concentrazione di As. Nei 2 giorni precedenti i genitori compilavano un diario alimentare dettagliato suddividendo l'assunzione di riso a seconda che fosse stato assunto da solo, come baby cereali al riso, cereali al riso generici, baby food al riso oppure cibo per adulti al riso, e se il loro acquisto era avvenuto online o nei supermercati della zona. Il dosaggio dell'As urinario è stato eseguito utilizzando due diverse metodiche dosando l'As totale urinario (TuAs) e sommando l'As inorganico e i suoi metaboliti acido monometilarsenico e acido dimetilarsinico (SuAs). Si è tenuto conto che l'Arsenoobetaina è una forma di As non metabolizzato, contenuto nel pesce e nei prodotti ittici, e quindi il dosaggio di As totale (TuAs), è stato effettuato solo nelle urine di quei 129 bambini che non avevano mangiato pesce nei 2 gg precedenti.

Risultati

le interviste telefoniche sono state completate in 759 dei 951 partecipanti, pari al 79,8%. L'80% dei bambini aveva introdotto riso nel primo anno di vita, la maggior parte tra 4 e 6 mesi. All'età di 12 mesi il 43% aveva mangiato vari cibi contenenti riso, il 13% riso bianco e il 10% riso integrale almeno un paio di volte durante la settimana precedente. Il 24% aveva consumato cibi preparati con riso o addolciti con sciroppo di riso (barrette, snacks e cereali non per infanzia), 5 o 6 volte durante la settimana. I campioni di urine raccolti sono stati 129. In base alle informazioni recuperate dal diario alimentare nei 2 giorni prima della raccolta urine 42 tra i 129 b.ni (32,6%) avevano mangiato snacks al riso (la maggior parte baby-food), 13 b.ni (10,1%) cibi per infanzia contenenti riso, 8 (6,2%) cibo per adulti con riso, 10 b.ni (7,8%) avevano assunto riso bianco o integrale, 8 (6,2%) baby-cereali e riso, e 6 (4,7%) cereali e riso non per infanzia. Complessivamente, il 55% dei b.ni aveva consumato qualche prodotto contenente riso nei 2 gg precedenti la raccolta delle urine. La mediana della concentrazione di As urinario è risultata

4,11 microg/L per TuAs (su 129 campioni) e di 4,06 microg/L per SuAs (su 48 campioni). La concentrazione è risultata più elevata nei bambini che avevano consumato riso rispetto a quelli che non l'avevano consumato. I valori erano raddoppiati in coloro che avevano assunto riso bianco e integrale rispetto a chi non l'aveva mangiato; il valore intermedio si evidenziava nei bambini che avevano assunto cibi mescolati a riso, con una differenza statisticamente significativa ($P=.002$) tra i mangiatori di riso verso i non mangiatori e tra i mangiatori di riso misto vs i non mangiatori ($P=.02$). Invece tra i bambini che mangiavano riso non vi erano differenze significative per l'esposizione all'As tra chi lo assumeva puro e chi lo assumeva misto in altri alimenti.

Concentrazione di As negli snack

La dose contenuta nei 9 tipi di snacks era compresa tra 36.5 e 568 ng/g con una maggior concentrazione in quelli al riso soffiato, aromatizzati alla fragola. Da sottolineare che anche negli snacks carota e mirtillo e quelli alla banana la dose di As risultava elevata. Lo studio evidenzia come tutti i bambini che avevano consumato riso avevano una concentrazione di AS urinario maggiore rispetto a quelli che non l'avevano consumato, e tanto più alta in chi aveva assunto un maggior numero di pasti contenenti riso. L'As contenuto nei cibi dipende anche dal tipo di coltivazione e area geografica di provenienza del riso stesso. Il riso americano contiene più As di quello proveniente da altri paesi. I risultati di questo studio indicano che la riduzione del contenuto di As nel riso e nei cibi che lo contengono ridurrebbe l'esposizione durante la fase critica dello sviluppo del bambino come i primi anni di vita. Un possibile obiettivo per il futuro potrebbe essere cercare di ridurre "a monte" l'assorbimento di As inorganico da parte delle pianticelle di riso migliorando le tecniche di coltivazione come per esempio l'introduzione di alcuni periodi asciutti, in cui il riso non è sommerso dall'acqua, al fine di ridurre l'assorbimento di As dal suolo. Un ulteriore passo avanti potrebbe riguardare l'identi-

ficazione di varietà di riso meno pronte a catturare As. Si può valutare la possibilità di concimazione con silicio, un elemento che funziona da antagonista per l'As così la pianta assorbirebbe silicio, che le è utile, e non arsenico [12]. Segnaliamo in conclusione lo studio di un gruppo di ricercatori della Queen's University di Belfast che ha proposto un particolare sistema che cuoce il riso con una modalità "a percolazione": la sperimentazione ha dimostrato di poter abbassare di un valore compreso tra il 60 e l'85% il contenuto di arsenico inorganico nei chicchi (dipende dal tipo di riso usato), sfruttando l'alta mobilità di questo metallo nell'acqua. A differenza dei sistemi tradizionali di cottura del riso, come bollitura in acqua o a vapore, il metodo condensa in continuo vapore per produrre acqua calda distillata che, bagnando il riso posto in un cestello, estrae e allontana l'arsenico contenuto nei chicchi, un po' come accade in una caffettiera a filtri. L'apparecchio dovrebbe essere brevettato e reso disponibile sul mercato per l'utilizzo casalingo [13].

1. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, et al. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicol Sci.* 2011 Oct;123(2):305-32
2. International Agency for Research on Cancer. "Arsenic, metals, fibres, and dusts. Volume 100 C. A review of human carcinogens." (2009).
3. Scientific report on dietary exposure to inorganic arsenic in the European population, 6 marzo 2014 (www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/3597.htm)
4. Hojsak I, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition Arsenic in rice: a cause for concern. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 60(1):142-5
5. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm493740.htm>
6. Davis MA, Higgins J, Li Z, et al. Preliminary analysis of in utero low-level arsenic exposure and fetal growth using biometric measurements extracted from fetal ultrasound reports. *Environ Health.* 2015;14:12.
7. Fei DL, Koestler DC, Li Z, et al. Association between in utero arsenic exposure, placental gene expression, and infant birth weight: a US birth cohort study. *Environ Health.* 2013;12:58.
8. Farzan SE, Li Z, Korricks SA, et al. Infant infections and respiratory symptoms in relation to in utero arsenic exposure in a US cohort. *Environ Health Perspect.* (Online), 2016, 124.6: 840
9. Nadeau KC, Li Z, Farzan S, et al. In utero arsenic exposure and fetal immune repertoire in a US pregnancy cohort. *Clin Immunol.* 2014;155(2): 188-197.
10. Wasserman GA, Liu X, Loiacono NJ, et al. A cross-sectional study of well water arsenic and child IQ in Maine schoolchildren. *Environ Health.* 2014;13(1):23.
11. Karagas, M. R., Punshon, T., Sayarath, V., et al. Association of Rice and Rice-Product Consumption With Arsenic Exposure Early in Life. *JAMA pediatrics*, 2011; 170(6):609-616
12. Romani M. et al. Arsenico e riso in ambienti temperati. Italia: stato dell'arte e prospettive di mitigazione. Relazione Convegno "Contaminanti nel riso: la situazione italiana e le possibilità agronomiche di controllo". Castello D'Agogna, 19.12.2012.
13. Carey M et al. Rethinking Rice Preparation for Highly Efficient Removal of Inorganic Arsenic Using Percolating Cooking Water. *PLoS ONE* 2015

Pediatri per Un Mondo Possibile

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)

mail: pump@acp.it

Alimentazione responsiva e obesità: c'è spazio per un intervento da parte del pediatra?

Savage JS, Birch LL, Marini M, et al.

Effect of the INSIGHT Responsive Parenting Intervention on Rapid Infant Weight Gain and Overweight Status at Age 1 Year: A Randomized Clinical Trial

JAMA Pediatr. 2016;170(8):742-9

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di Costantino Panza

Questo studio propone un intervento sulla promozione dell'alimentazione responsiva nella prima infanzia con l'obiettivo di ridurre sovrappeso e obesità ponendo il pediatra di fronte alla necessità di valutare le proprie conoscenze, attitudini e la pratica ambulatoriale su questo tema.

Background

Numerosi fattori ambientali possono influenzare nei primi due anni di vita la possibilità di una crescita in sovrappeso e sono stati individuati diversi possibili ambiti di intervento nella prima infanzia per prevenire o ridurre il rischio di obesità: l'allattamento al seno, il riconoscimento della sazietà del bambino, la quantità del sonno, il controllo di un eccessivo stress nel genitore, l'alimentazione complementare, lo stile genitoriale, la qualità dei cibi, l'utilizzo delle bevande zuccherate, l'attività fisica e la riduzione della sedentarietà. In queste prime fasi dello sviluppo le abitudini alimentari dei bambini sono in gran parte basate sulla modalità di socializzazione presente durante il pasto, momento di relazione dove si esprime soprattutto lo stile educativo materno. Ad oggi sono presenti pochi studi di intervento nelle famiglie con bambini nei primi anni di vita su questa tematica.

Scopi

Valutare l'effetto di un intervento di promozione dell'alimentazione responsiva (AR) sulla velocità di crescita in peso del lattante a 6 mesi e sul sovrappeso a un anno di età.

Metodi

Trial controllato randomizzato a due bracci; a) gruppo di intervento (145 b.): 4 home visit (3°, 16°, 28°, 40° sett) da parte di un'infermiera formata; b) gruppo di controllo (146 b.) usuali cure pediatriche. Raccolta dei dati alla 8°, 20°, 32°, 44° settimana con una visita di controllo al centro di ricerca alla 52° settimana per tutti i gruppi. Gli argomenti sviluppati dall'infermiera durante ogni home visit erano incentrati sui 4 stati comportamentali del bambino, ossia dormiveglia, sonno, agitazione e stato attentivo in alcune situazioni come ad esempio nel gioco attivo e alimentazione. Altri argomenti affrontati sono stati la regolazione delle emozioni, l'utilizzo di strategie per calmare il bambino limitando l'utilizzo del cibo per il solo stimolo della fame, l'importanza delle routine oltre a nozioni sui comportamenti alimentari corretti, l'attività fisica, il sonno e l'utilizzo

delle curve di crescita. Ai genitori sono, inoltre, state fornite guide scritte e un DVD video visionato e discusso insieme all'infermiera. Sono stati raccolti i dati antropometrici del bambino e della madre, questionari strutturati per rilevare il comportamento del bambino, la modalità di alimentazione, la funzione genitoriale e alcune condizioni materne come la depressione, l'ansia o un disturbo di comportamento alimentare.

Risultati

125 bambini (86% dei partecipanti) di ogni gruppo hanno eseguito la visita alla 52° settimana. L'incremento ponderale nei primi 6 mesi di vita, espresso come score standardizzato e controllato rispetto al peso neonatale era, rispetto alla media, più basso nel gruppo di intervento (-0.18; IC95% -0.36, -0.001) rispetto al gruppo di controllo (0.18; IC95% 0.02, 0.34). Questo effetto non variava a secondo dell'alimentazione con latte materno al seno o latte artificiale. I bambini del gruppo di intervento presentavano un percentile peso per lunghezza più basso a un anno (57.5%; IC 95% 52.56%, 62.37% vs 64.4%; IC95% 59.94%, 69.26%; p=0.04) ed erano sovrappeso in misura minore rispetto al gruppo di controllo (5.5% vs 12.7%; p =0.05).

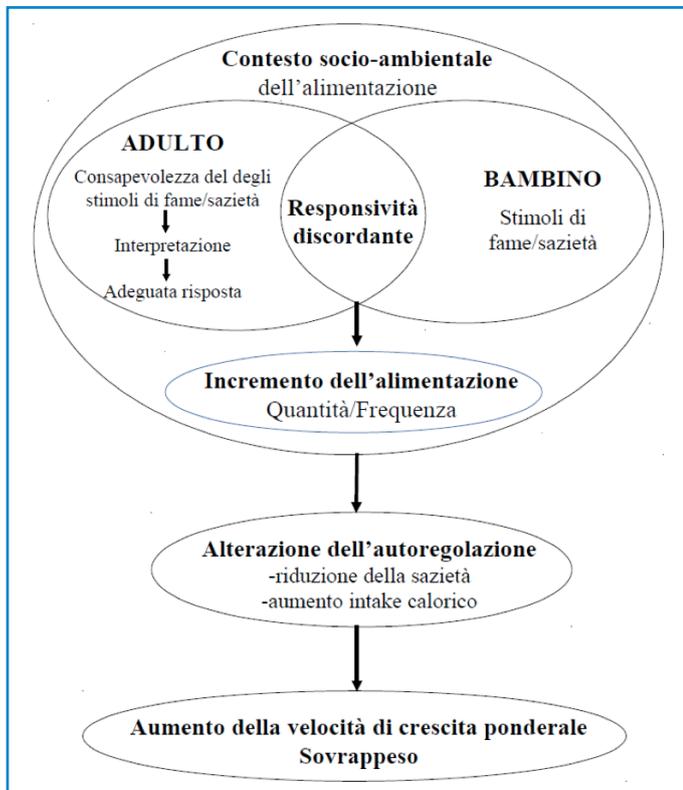
Conclusioni

Un intervento per sostenere l'AR è associato alla riduzione di una rapida crescita ponderale nei primi 6 mesi di vita e al sovrappeso all'età di un anno.

Commento

Quello dell'AR è un tema che sta prendendo sempre più interesse nella pratica clinica pediatrica. L'AR riflette uno stile di alimentazione che coinvolge tutta la famiglia e ed è caratterizzata da un caregiver che: 1) osserva i segnali di fame e sazietà del bambino, 2) li interpreta correttamente e 3) risponde in modo coerente. Al contrario, l'alimentazione non responsiva è contraddistinta da una mancanza di regolazione reciproca tra adulto, solitamente la mamma, e il bambino, con il caregiver che guida con un eccesso di controllo l'interazione al momento del pasto. Forzare, fare pressione o controllare limitando l'assunzione del cibo sono i comportamenti tipici di un'alimentazione intrusiva. All'opposto, uno stile di eccessiva indulgenza che delega al bambino il

Figura. Possibile cornice teorica sulla relazione tra alimentazione responsiva e obesità. [da voce bibliografica 1]



controllo del pasto, fino ad arrivare a un completo disinteresse nell'interazione con il figlio mentre si è a tavola possono essere gli altri scenari di un'alimentazione non responsiva. Il presupposto di base del malfunzionamento degli stimoli interiori del bambino nella regolazione dell'assunzione di alimenti è la mancanza di un'autoregolazione nel bambino che dovrebbe compiersi all'interno di continui scambi comunicativi con il genitore nei primi anni di vita. Uno stile autoritario del genitore forzerebbe il bambino ad annullare la propria sensazione di fame e sazietà per accedere a quella indicata dall'adulto. Una possibile cornice teorica sulle conseguenze dell'AR sulla traiettoria del peso è presentata in [Figura \[1\]](#).

Che cosa è la responsività

La responsività è una dimensione dell'interazione adulto-bambino che è stata descritta come capace di formare le abilità di autoregolazione nel bambino. Da dove nasce il termine *responsività*? La responsività del genitore è un concetto sviluppato dalle ricerche di Bowlby e Ainsworth sulla teoria dell'attaccamento. Momento necessario per un buon attaccamento tra madre e figlio era stato inizialmente riconosciuto essere uno stato di prossimità: il genitore doveva essere presente e fisicamente vicino al bambino perché si potesse creare un buon legame. Ma attraverso una attenta osservazione della relazione tra adulto e lattante, la presenza della sola prossimità – la cosiddetta cura prossimale – non era sufficiente a descrivere la ricchezza delle interazioni che permettono la costruzione di un buon attaccamento. I due ricercatori osservarono che la mamma doveva essere anche accessibile alle richieste del bambino. La presenza, ovvero la pronta

accessibilità, ancora non è sufficiente a spiegare la qualità della relazione. Il genitore potrebbe essere fisicamente accessibile ma emotivamente assente. Pertanto, la responsività del genitore è quel concetto che accoglie, insieme alla accessibilità, la sensibilità del caregiver ai segnali del bambino ossia la disponibilità a rispondere in una modalità emotiva adeguata allo stato emotivo del bambino. Una risposta del caregiver contingente alle aspettative del bambino è descritta dai ricercatori da numerose caratteristiche dell'interazione come la *sincronia*, uno stato interattivo di reciprocità che porta a benessere sia al caregiver che al bambino, la *mutualità*, la capacità del caregiver di gestire gli stati di eccitazione fisiologica, la *qualità della risposta*, l'abilità a percepire, interpretare e rispondere in modo pronto e appropriato, la *contiguità*, la prontezza e la velocità di risposta ai segnali del bambino. Altre caratteristiche di qualità della risposta sono la presenza di *contatto fisico*, la *cooperazione*, dove si può osservare un possibile comportamento del caregiver intrusivo o interferente verso il bambino, indicatore di rispetto o meno dell'autonomia del bambino. Una *attitudine positiva*, con il continuo esprimere affetti positivi, calore ed empatia, il *supporto* verso gli sforzi del bambino e la *stimolazione* attraverso l'incoraggiamento sono altri modelli di comportamento interattivo dell'adulto che possono descrivere la responsività dell'adulto. Una risposta alle richieste comunicative del bambino descritta da queste caratteristiche porta alla costruzione, fin dai primi mesi di vita, di aspettative ben precise basate sulla sensibilità del genitore, favorendo sempre più le capacità comunicative del bambino. Ma la disponibilità del genitore non è l'unico fattore che sostiene la relazione in quanto, se la relazione è sempre diadica (triadica se consideriamo anche il padre), è anche bidirezionale, ossia è sostenuta anche dalla qualità della partecipazione del bambino e dalla sua disponibilità alla quale si deve adeguare quella del genitore. Alcune richieste del lattante potrebbero essere ambigue o incomprensibili oppure espresse in una cornice di stato affettivo continuamente negativo rendendo molto difficile la risposta del genitore. La Emotional Availability Scale (EAS), riconoscendo la bidirezionalità della relazione, misura la qualità dell'interazione considerando quattro caratteristiche del comportamento e delle emozioni del genitore: la sensibilità, la non ostilità, la non intrusività, la strutturazione dell'attività in modo da sostenere l'apprendimento del bambino, e due caratteristiche del bambino, la responsività, ossia il piacere di potersi mettere in comunicazione con l'adulto e il coinvolgimento del bambino, una misura dell'interesse del bambino ad invitare l'adulto per giocare o parlare [2]. Gli studi osservazionali in questo campo descrivono come una scarsa sensibilità materna possa essere associata a un sovrappeso nel bambino. Ad esempio, l'osservazione di una coorte di 977 bambini seguiti dalla prima infanzia fino a 15 anni ha messo in luce come una scarsa qualità della relazione e delle interazioni madre-bambino fosse associata ad una più alta prevalenza di obesità all'età di 15 anni [3], ma questi studi sono, come per quelli sullo stile di alimentazione, al momento non conclusivi [4].

L'ambiente

Sono presenti istanze ambientali che influenzano il comportamento del caregiver nell'approccio alimentare verso il figlio, dalla cultura di appartenenza, lo stato sociale, la storia familiare, l'appartenenza a una comunità o il semplice BMI dei componenti

della famiglia. L'allattamento al seno e l'allattamento con latte di formula o l'allattamento tramite biberon non differiscono solo nella qualità del latte e nella modalità di alimentazione, ma possono variare sul "come" si allatta. La modalità con cui si svuota il biberon o l'intensità nelle poppate al seno (durata + frequenza) possono influenzare la traiettoria del peso al di là della qualità del latte [5]. Alcuni studi sperimentali hanno osservato come spesso l'interazione della mamma con il lattante sia assente durante le poppate, ad esempio la mamma utilizza un media-device, oppure come lo stato di riempimento del biberon influenzi l'atteggiamento del genitore [6], fattori ambientali quasi sempre sottodimensionati o non inclusi nelle misurazioni dell'alimentazione responsiva. Queste ultime riflessioni sottolineano come l'AR, così come ogni interazione adulto-bambino non inizia al momento dell'alimentazione complementare, ma si esprime già dalle prime poppate. È attraverso queste prime interazioni (potremmo chiamarle anche protoconversazioni) che il bambino sviluppa una **aspettativa** ben precisa rispetto alla responsabilità del caregiver, aspettandosi risposte contingenti alle proprie comunicazioni.

La letteratura scientifica sull'AR: gli studi ossessivazionali

È presente una ricca letteratura riguardo la relazione tra lo stile educativo del genitore e gli esiti sul sovrappeso, obesità e sul comportamento alimentare dei bambini. Una revisione sistematica del 2011 offre risultati contrastanti tra crescita di peso nei primi anni di vita e i diversi stili di alimentazione (controllante, forzante o che fa pressioni, indulgente). Questa revisione che raccoglie tre studi longitudinali ossessivazionali e uno trasversale nella popolazione della prima infanzia, per un totale di 830 diadi madre-figlio, non permette di definire una sicura associazione tra stile di alimentazione nei primi due anni di vita e lo sviluppo di un eccesso di peso, complice anche la brevità del periodo di follow-up degli studi e la mancanza di un controllo per fattori di confondimento come ad esempio il BMI del genitore o del bambino [7]. Una revisione sistematica sullo specifico quesito di una associazione tra una responsabilità discordante e una alterata crescita in peso in bambini fino a 2 anni di età ha rilevato solo 3 studi, tra i 9 raccolti, che descrivevano una possibile relazione come indicato in figura [1]. Un successivo studio prospettico su 837 diadi ha trovato una correlazione significativa tra stile restrittivo del genitore ed eccesso di peso all'età di 3 anni che tuttavia non veniva confermata dopo la correzione dei fattori confondenti [8]. Uno studio prospettico ha mostrato come il grado di sensibilità del genitore misurata all'età di 6 mesi del bambino fosse associata ad un eccesso di peso all'età di 3-6 anni; questa associazione era mediata dal temperamento del bambino [9]. L'approccio all'alimentazione, infatti, è regolato in modo bidirezionale: da un parte la sensibilità, le credenze e le aspettative del genitore e dall'altra il temperamento, lo stato emotivo e le capacità relazionali così come le misure antropometriche del bambino possono influenzare la pratica di accudimento durante l'alimentazione. Ad esempio, un lattante che cresce lungo i percentili più elevati può spingere i genitori a modificare il loro stile di comportamento alimentare, favorendo una possibile intrusione o una forzata limitazione dell'offerta di cibo durante i pasti. Purtroppo la quasi totalità degli studi sulla valutazione dell'interazione genitore-bambino durante il pasto non misurano questa

importante dimensione diadica, anche se confermano come lo stile educativo del genitore si rifletta anche durante il momento del pasto [10].

Gli studi di intervento

Una revisione di trial di intervento sulla funzione genitoriale per la prevenzione dell'obesità non ha trovato risultati di efficacia in riferimento all'età della prima infanzia anche se, più in generale, riferendosi a tutta l'età pediatrica, gli autori ritengono che promuovere uno stile autorevole del genitore sia un prezioso tassello nelle politiche di prevenzione all'obesità [11]. Un trial successivo a questa revisione ha evidenziato un miglioramento della traiettoria di peso in bambini di 3-5 aa dopo intervento sui genitori per correggere uno stile genitoriale autoritario in una popolazione ad alto rischio [12], anche se una recente indagine eseguita incrociando diverse valutazioni quantitative e qualitative dello stile genitoriale non ha evidenziato una associazione tra stile autoritario ed eccesso di peso [13]. La più recente revisione sistematica ha raccolto 12 interventi sull'alimentazione responsiva a 0-2 anni per la prevenzione del sovrappeso. Di questi, solo 3 hanno avuto un esito positivo sul peso nel breve follow-up. Gli autori della revisione segnalano che quasi tutti gli interventi erano multicomponenti, ossia utilizzavano diverse modalità di intervento, ed inoltre nella maggior parte mancava un chiaro riferimento teorico su cui fare riferimento. Infatti, i trial anche se definiti sull'alimentazione responsiva spesso si sono basati sul modello delle guide anticipatorie o sull'autoefficacia del genitore o sulla teoria per il cambiamento del comportamento [14]. Queste revisioni sistematiche della letteratura mettono in rilievo l'imprecisione della definizione di responsabilità, di sostegno alla genitorialità, e più in generale segnalano una scarsa qualità metodologica degli studi. Inoltre, dovrebbero essere meglio definiti i contenuti teorici su cui si basano i progetti di intervento così come gli strumenti di misurazione dello stile genitoriale e alimentare utilizzati nei trial che spesso impiegano strumenti non standardizzati o autosomministrati con il conseguente rischio di social desirability bias ossia la possibilità che un genitore offra una risposta ai questionari, soprattutto se autosomministrati, in modo idealistico o da apparire più accettabile da un punto di vista sociale [1,11] (Box).

È da segnalare, infine, una metanalisi su tutti gli interventi in età pediatrica per ridurre l'obesità che hanno come componente il coinvolgimento dei genitori. Gli autori di questa ricerca hanno rilevato come i trial che utilizzando una sola modalità di intervento, la partecipazione a un gruppo interattivo o l'utilizzo delle guide anticipatorie, sono più efficaci di quelli che utilizzano interventi multipli per il fatto che, probabilmente, se il genitore riceve più di un intervento le informazioni diventano eccessivamente complesse e prolisse [15].

I più recenti trial sull'alimentazione responsiva per la prevenzione dell'obesità

Contemporaneamente al trial oggetto di questa scheda sono stati pubblicati nelle pagine del Journal of Pediatric i primi risultati del **Starting Early obesity prevention intervention**. Quest'ultimotrial, integrato nelle cure primarie pediatriche ha come obiettivo l'aumento della prevalenza dell'allattamento al seno e la

riduzione di un inizio precoce dell'alimentazione complementare attraverso un sostegno alle mamme sulla conoscenza e pratica dell'alimentazione infantile. I primi risultati raccolti all'età di 3 mesi del bambino indicano che l'offerta di colloqui individuali e di gruppo, incentrati sul sostegno all'attaccamento e sulla risposta al pianto del bambino, migliorano la prevalenza dell'allattamento al seno (33% vs 23.4% nel gruppo di controllo, $p=0.03$) e riducono l'inizio dell'alimentazione complementare (6.3% vs 16.7% nel gruppo di controllo $p=0.001$). Gli esiti finali sulla crescita ponderale saranno disponibili a tre anni di età, dopo un intervento che complessivamente conterrà oltre a materiale video e guide anticipatorie scritte, 15 colloqui, individuali e in piccoli gruppi dove i nutrizionisti si confronteranno con i genitori sull'alimentazione responsiva [16]. Per ora non possiamo che rimanere in attesa dei risultati che si riferiscono agli obiettivi primari di questo intervento: la riduzione della prevalenza e del grado di obesità all'età di 3 anni.

Un intervento specifico sulla promozione della AR con l'obiettivo della diminuzione della prevalenza di sovrappeso e obesità è stato offerto dal NOURISH trial, uno studio randomizzato controllato su una popolazione universale di 698 madri australiane primipare con bambini sani di 4 mesi di età media al momento dell'arruolamento. Il gruppo di intervento ha preso parte a 12 incontri di gruppo con partecipazione interattiva della durata di 60-90' l'uno fino all'età di 2 anni. Ogni incontro era animato da uno psicologo e un dietista con specifica formazione. I temi trattati (stadi dello sviluppo, divezzamento, alimentazione responsiva, stile genitoriale positivo) erano basati sulla teoria dell'attaccamento, l'approccio cognitivo comportamentale e le guide anticipatorie. Il follow-up a 5 anni ha portato a miglioramenti dal punto di vista della qualità dell'alimentazione ma non nell'intake calorico e nella prevalenza del sovrappeso nei bambini [17].

Un trial su una popolazione universale di 542 mamme con bambini di 4 mesi ha partecipato a un trial randomizzato controllato (INFANT trial) dove il gruppo di intervento ha partecipato in 15 mesi a sei incontri di 2 ore con un dietista. I temi affrontati, all'interno della cornice teorica delle guide anticipatorie, oltre alla qualità della dieta, l'attività fisica e le abitudini sedentarie erano le abilità della funzione genitoriale. Al follow-up a 18 mesi è stato rilevato un ridotto intake di bevande zuccherate e di consumo di TV, ma non una differenza di BMI tra i due gruppi [18]. È in corso un programma similare implementato da pagine web, newsletter per posta elettronica e gruppo Facebook® con animatore utilizzabili dal gruppo di intervento con l'obiettivo primario di una riduzione del BMI e della circonferenza addominale misurata a 3 anni [19].

Conclusione

L'osservazione, gli effetti e la misurazione dell'alimentazione responsiva sono un ambito dello studio e della cura del bambino di grande valore, promettente come intervento clinico ma ancora insufficientemente esplorato. Mancano misurazioni standardizzate che comprendano la molteplicità delle dimensioni e la bidirezionalità dell'AR, i possibili esiti sulla regolazione dell'appetito, il senso di sazietà, di fame, di soddisfazione al pasto oltre alla

crescita ponderale per comprendere la possibile efficacia di un intervento in questo ambito. Gli studi fino ad ora pubblicati, pur sottolineando l'importanza di questo aspetto dell'alimentazione infantile mancano di un adeguato periodo di follow-up, dove potrebbe dimostrarsi l'efficacia delle modificazioni negli stili di vita e nella qualità dell'alimentazione. L'AR deve essere considerata all'interno della più vasta sfera delle interazioni umane necessarie per la costruzione di quelle relazioni che permettono la crescita e lo sviluppo ottimali del bambino. In questa visione, il pediatra deve essere consapevole del sostegno che può offrire attraverso le guide anticipatorie o il colloquio clinico e nel riconoscere le situazioni potenziali per le quali potrà attuare specifici percorsi di sostegno. Ma, ad oggi, la possibilità di un intervento efficace sulla prevenzione e la cura dell'eccesso di peso agendo sull'alimentazione responsiva nei primi anni di vita è ancora una promettente ipotesi che necessita di conferme.

1. Di Santis KI, Hodges EA, Johnson SL, et al. The role of responsive feeding in overweight during infancy and toddlerhood: a systematic review. *Int J Obes.* 2011;35(4):480-92
2. Saunders H, Kraus A, Barone L, et al. Emotional availability: theory, research, and intervention. *Front Psychol.* 2015;6:1069
3. Anderson SE, Gooze RA, Lemeshow S, et al. Quality of early maternal-child relationship and risk of adolescent obesity. *Pediatrics.* 2012;129(1):132-40
4. Woo Baidal JA, Locks LM, et al. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):761-79
5. Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Association of breastfeeding intensity and bottle-emptying behaviors at early infancy with infants' risk for excess weight at late infancy. *Pediatrics.* 2008;122 (Suppl 2):S77-84
6. Golen RP, Ventura AK. What are mothers doing while bottle-feeding their infants? Exploring the prevalence of maternal distraction during bottle-feeding interactions. *Early Hum Dev.* 2015;91(12):787-91
7. Hurley KM, Cross MB, Hughes SO. A systematic review of responsive feeding and child obesity in high-income countries. *J Nutr.* 2011;141(3):495-501
8. Rifas-Shiman SL, Sherry B, Scanlon K, et al. Does maternal feeding restriction lead to childhood obesity in a prospective cohort study? *Arch Dis Child.* 2011;96(3):265-9
9. Wu T, Dixon WE Jr, Dalton WT et al. Joint effects of child temperament and maternal sensitivity on the development of childhood obesity. *Matern Child Health J.* 2011;15(4):469-77
10. Bergmeier H, Skouteris H, Hetherington M. Systematic research review of observational approaches used to evaluate mother-child mealtime interactions during preschool years. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(1):7-15
11. Gerards SM, Sleddens EF, Dagnelie PC, et al. Interventions addressing general parenting to prevent or treat childhood obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(2-2):e28-45
12. Brotman LM, Dawson-McClure S, Huang KY, et al. Early childhood family intervention and long-term obesity prevention among high-risk minority youth. *Pediatrics.* 2012;129(3):e621-8
13. Boucher NL. Feeding Style and a Child's Body Mass Index. *J Pediatr Health Care.* 2016 Jan 29. [Epub ahead of print]
14. Redsell SA, Edmonds B, Swift JA, et al. Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. *Matern Child Nutr.* 2016;12(1):24-38
15. Yavuz HM, van Ijzendoorn MH, Mesman J, et al. Interventions aimed at reducing obesity in early childhood: a meta-analysis of programs

that involve parents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(6):677-92

16. Gross RS, Mendelsohn AL, Gross MB, et al. Randomized Controlled Trial of a Primary Care-Based Child Obesity Prevention Intervention on Infant Feeding Practices. *J Pediatr*. 2016;174:171-177.e2

17. Daniels LA, Mallan KM, Nicholson JM, et al. An Early Feeding Practices Intervention for Obesity Prevention. *Pediatrics*. 2015;136(1):e40-9

18. Campbell KJ, Lioret S, McNaughton SA, et al. A parent-focused intervention to reduce infant obesity risk behaviors: a randomized trial. *Pediatrics*. 2013;131(4):652-60

19. Campbell KJ, Hesketh KD, McNaughton SA, et al. The extended Infant Feeding, Activity and Nutrition Trial (InFANT Extend) Program: a cluster-randomized controlled trial of an early intervention to prevent childhood obesity. *BMC Public Health*. 2016;16:166

Per corrispondenza

costpan@tin.it

BOX

Questionari validati (*in corsivo, gli item di interesse*) utilizzati negli studi sull'alimentazione responsiva per la valutazione dello stile genitoriale e l'interazione durante l'alimentazione (da voce bibliografica 1, 13, 16).

Child Feeding Questionnaire

- *restrizione: il genitore limita la qualità o la quantità del cibo offerto anche se il bambino ha fame*
- *pressione: il genitore incoraggia a mangiare di più anche se il bambino non ha fame*

Parenting Strategies for Eating and Activity Scale

- *fornire dei limiti: il genitore limita il consumo di cibo non salutare e l'attività sedentaria*
- *monitoraggio: il genitore osserva i cibi che il bambino consuma e l'attività che svolge*
- *rinforzo: il genitore premia le abitudini salutari offrendo rinforzi positivi*

Comprehensive Feeding Practices Questionnaire

- *cibo come ricompensa: il genitore usa il cibo per incoraggiare un buon comportamento o scoraggiare un cattivo comportamento*
- *regolazione delle emozioni: il genitore usa il cibo per regolare le emozioni del bambino*
- *fornire esempio: il genitore si propone come esempio di fronte al bambino*
- *coinvolgimento: il genitore coinvolge il b. nella gestione e preparazione dei pasti*
- *valutazione ambientale: una misura della qualità dei cibi presenti in casa*

Feeding Interaction Scale

- *caregiver controllante / non controllante*
- *autonomia del bambino*

Nursing Child Feeding Assessment Scale

- *sensibilità materna agli stimoli del bambino*
- *risposta allo stress*
- *incoraggiamento sociale ed emotivo*
- *incoraggiamento cognitivo*
- *responsività del bambino*
- *comprensibilità delle richieste del bambino*

Maternal Feeding Attitudes Questionnaire

- *comportamento intrusivo materno*

Nursing Child Assessment Feeding Scale

- *sensibilità materna agli stimoli del bambino*

Infant Feeding Styles Questionnaire

- *consapevolezza degli stimoli di fame e sazietà*
- *alimentazione ad orario*
- *utilizzo del cibo per calmare il bambino*
- *interazione con il bambino durante il pasto*

Caregiver Feeding Style Questionnaire

- *valutazione degli stimoli interiori di fame e di sazietà*
- *valutazione degli stimoli esterni di fame e sazietà*
- *definizione dello stile di alimentazione (autoritario, autorevole, indulgente, non coinvolto)*

Parental Feeding Style Questionnaire

- *misurazione delle azioni del genitore nel definire alcuni stili di alimentazione (controllante, incoraggiante, emotivo, strumentale)*

Comunicazioni orali al XXVII Congresso nazionale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP) (3a parte)

Rituximab versus Ciclofosfamide nella sindrome nefrosica cortico e ciclosporina A dipendente

G. Ranucci¹, A. Alessandrella¹, A. Esposito¹, M. Russo¹, D. Molino², G. Malgieri², C. Pecoraro²

1. Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali

2. S.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santobono

Obiettivo

Valutare benefici e effetti collaterali a 6 e 12 mesi dal trattamento del Rituximab rispetto alla Ciclofosfamide nel trattamento di S. Nefrosica cortico e Ciclosporina A dipendente.

Background

Il Rituximab è un farmaco di recente utilizzo nella sindrome nefrosica per la sua capacità di deprimere alcune sottopopolazioni di linfociti B (CD 19-CD 20) implicate nella patogenesi della malattia. La ciclofosfamide è un farmaco utilizzato nel trattamento di patologie autoimmuni.

Materiale e Metodi

29 pazienti affetti da Sindrome Nefrosica (SN) cortico e ciclosporina dipendente, 12 pazienti (Gruppo R: 8M/4F, età media 9 anni, durata media malattia 5.7 anni) hanno ricevuto due infusioni di Rituximab alla dose di 365 mg/mq intervallate da 7 giorni l'una d'altra; gli altri 17 pazienti (Gruppo C: 7M/10F, età media 7.7 anni, durata media malattia 4.3 anni) sono stati trattati con Ciclofosfamide alla dose di 2 mg/kg/die per otto settimane per os. Tutti i pazienti dello studio sono stati monitorati praticando ogni 15 giorni la proteinuria delle 24 h, nel Gruppo R è stata eseguita la ricerca delle sottopopolazioni linfocitarie prima e dopo il trattamento e ogni due mesi fino alla ripopolazione dei CD19-CD20, nel Gruppo C è stata praticata la conta dei Globuli Bianchi ogni settimana durante il trattamento.

Risultati

Il Rituximab è più efficace nel ridurre il numero di recidive di SN durante i primi 6 mesi, anche se questo risultato è stato raggiunto solo con il concomitante uso di Prednisone e/o Ciclosporina sebbene a dosi ridotte. Di contro la Ciclofosfamide ha permesso la sospensione di tutti gli altri trattamenti ($p < 0,001$). A 12 mesi la percentuale di remissione ottenuta con la Ciclofosfamide era più elevata rispetto alla terapia con Rituximab ($p < 0,05$).

Conclusioni

Entrambe i farmaci sono utili nella gestione della SN perché riducono l'uso di Cortisone e Ciclosporina; la Ciclofosfamide consente remissioni più lunghe in assenza di altre terapie rispetto al Rituximab.

Corrispondenza

giusyranucci@hotmail.it

Sindrome da attivazione macrofagica e Capillary Leak Syndrome in paziente con Artrite Idiopatica Giovanile (AIG): il caso di Mattia

F. Chiatto¹, A. Lo Vecchio¹, M. Alessio¹, P. Siani¹, A. Guarino¹

1. DAI di Pediatria, UOS di Reumatologia Pediatrica

Università degli Studi di Napoli Federico II

Obiettivo

Descriviamo un caso di Sindrome da Overlap Steven Johnson-Necrolisi Epidermica Tossica (JS-NET) associata ad assunzione di paracetamolo (17/mg/kg) durante un episodio febbrile in un ragazzo di 12 anni in terapia con ac. valproico per epilessia.

Caso clinico

M., 11 aa e 6/12, viene ricoverato per febbre persistente, dolore alle ginocchia, rash cutaneo pruriginoso. Le indagini praticate durante la degenza mostrano incremento degli indici di flogosi (VES da 27 mm/h a 84 mm/h; PCR da 44 mg/dl a 76 mg/dl); LDH 1227 UI/L e leucocitosi neutrofila. L'ecografia del ginocchio evidenzia versamento. Nel sospetto di AIG sistemica, inizia terapia con prednisone e indometacina. Dopo un iniziale miglioramento clinico (apiressia per 48h), ricompare prurito intenso, rash morbilliforme al volto, tronco e arti, sudorazione profusa e iperpiressia (TC 40°C). Ripeteva indagini che mostrano PCR aumentata (26.85 mg/dl), iperferritinemia (17.000 ng/ml) ipertrigliceridemia (262 mg/dl), ipertransaminasemia (ALT/AST=251/404 U/l), aumento dell'LDH (3027 U/l) e del D-dimero 35 (vn 0.6). Nel sospetto di Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS), pratica bolo endovenoso di Metilprednisolone (1gr). Il giorno successivo M. presenta ipotensione (75/55 mmHg), tachicardia (125 bpm), pallore cutaneo, astenia marcata, disidratazione (Tempo di Refill ≈4", labbra secche, anuria). ECG, Rx torace, Eco-addome, RM encefalo risultano nella norma. Veniva praticata infusione di albumina, sospesa l'indometacina e sostituito il prednisone con desametasone (previsti 3 boli ev, 3mg totali). Durante il secondo bolo di desametasone, M. presentava ipotensione marcata, polso filiforme, sudorazione algida, tachicardia, flushing ed anuria. Dopo 24h persistevano condizioni cliniche scadenti, edema generalizzato (peso + 7 Kg), ipotensione e tachicardia; le indagini ematochimiche mostravano: emoconcentrazione, iposodiemia, acidosi metabolica, iperlatticoacidemia. Escluse le principali cause non infettive di shock ipovolemico, nel sospetto di Capillary Leak Syndrome (CLS), iniziava trattamento infusione supportivo endovenoso e, per il controllo della MAS, ciclosporina (150 mg/die/os) e anakinra (anti-IL1, 100 mg/die/sc), con netto miglioramento clinico. Attualmente M. presenta ottime condizioni generali.

Conclusioni

Per quanto noto in letteratura, questo è il primo caso di MAS trattato esclusivamente con anti-IL1 e ciclosporina, mentre incerto è il ruolo dello steroide nella CLS.

Corrispondenza

fabriziachiatto@gmail.com

Modello di assistenza domiciliare integrata tra l'ASL NA1 e un centro di riferimento di nutrizione artificiale pediatrico nel territorio della regione Campania. Studio pilotaF. Chiatto¹, D. Mambretti¹, D. Cerullo¹, A. Maddalena¹, E. De Maria¹, A. Guarino¹, M.I. Spagnuolo¹

1. Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali, Pediatria

Obiettivo

Valutare l'efficacia di un modello di assistenza domiciliare integrata per bambini in Nutrizione Artificiale Domiciliare (NAD) tra centro di riferimento regionale per la NAD e territorio della ASL-NA1 da Gennaio 2013 ad oggi, paragonati con un gruppo di controllo seguito con procedure standard. Parametri di efficacia: tempo di addestramento del caregiver, numero di giorni di ricovero alla dimissione, numero di giorni per l'attivazione del servizio di assistenza domiciliare, numero di ricoveri e DH successivi alla dimissione.

Pazienti e metodi

Da Gennaio 2013 ad oggi, tutti i pazienti della ASL-NA1 afferenti al nostro centro effettuavano un corso di formazione con personale infermieristico (CASI) dell'AOU Federico II e della ASL-NA1. È stato identificato un gruppo di pazienti controllo seguiti nei sei mesi precedenti con procedura standard.

Risultati

Sono state necessarie 65 ore di training infermieristico teorico-pratico sulle cure a domicilio di bambini in NAD coinvolgendo 5 infermieri di cui 3 hanno completato il programma. Sono stati arruolati 8 bambini, 4 (2 maschi; età media in mesi 21 ± 34) hanno effettuato il CASI e 4 (2 maschi; età media in mesi $3,5 \pm 0,7$) hanno seguito le procedure standard (gruppo controllo). Il primo gruppo mostrava un numero medio di giorni di ricovero, di giorni necessari all'addestramento ospedaliero e di giorni necessari per l'attivazione del servizio di assistenza domiciliare significativamente più basso rispetto al secondo gruppo (8.75 ± 13.25 vs 58.25 ± 38.79 ; $p=0.052$); (1.75 ± 3.5 vs 15 ± 0 ; $p<0.001$); (0 ± 0 vs 60 ± 26 ; $p=0.005$). Non vi era differenza significativa tra il numero di ricoveri (1.50 ± 1 ; $p=0.79$) ed il numero di DH (3.50 ± 2.88 ; $p=0.28$) nei due gruppi.

Conclusioni

Sebbene siano dati preliminari, il CASI integrato tra centro di riferimento e territorio migliora globalmente il training del caregiver ed impatta positivamente sul follow-up del paziente in NAD.

Corrispondenza

fabriziachiatto@gmail.com

Pancitopenia... non sempre leucemiaG. Aloj¹, P. Milite¹, F. Tucci¹, E. Ruberto¹, N. Marra², G. De Simone², M.R. D'Amico²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

2. Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon

Obiettivo

Descrivere un caso di pancitopenia che ha portato alla diagnosi di una malattia rara.

Caso clinico

Descriviamo il caso di K., 5 anni, affetta da anemia (Hb 6,9g/dl), piastrinopenia (45.000/mmc) e neutropenia (850/mmc). In anamnesi nessuna esposizione a farmaci aplastizzanti. All'esame obiettivo nessun segno suggestivo di forme congenite di aplasia midollare. Le indagini effettuate evidenziavano indici di flogosi aumentati (VES 105 mm, PCR 34 mg/l). Erano assenti infezioni da Parvovirus B19, TORCH, HIV, EBV, virus epatitici maggiori. La ricerca del clone EPN ed il DEB-test su sangue periferico escludevano emoglobinuria parossistica notturna ed anemia di Fanconi. L'HbF risultava aumentata (2,1%). All'esame morfologico e citofluorimetrico dell'aspirato midollare erano assenti linee cellulari monoclonali. La biopsia osteomidollare mostrava ipocellularità, forme mieloidi immature, diseritropoiesi ed ispessimento delle fibre reticoliniche. La crescita dei progenitori emopoietici del midollo osseo in coltura era inferiore alla norma. Il riscontro, mediante FISH su sangue midollare, di monosomia del cromosoma 7 nel 5% delle cellule, confermava la diagnosi di sindrome mielodisplastica MDS). Per un rapido aumento della quota aneuploide (18%), la paziente veniva sottoposta a Trapianto di Midollo Osseo (TMO) da donatore non familiare.

Discussione

La MDS comprende un gruppo eterogeneo di disordini midollari estremamente raro nel bambino (<5% delle neoplasie ematopoietiche), caratterizzato da citopenia, usualmente associata ad ipercellularità midollare, ematopoiesi inefficace, displasia midollare e rischio di trasformazione leucemica. Nel 20% dei casi di MDS, tuttavia, vi è una bassa cellularità midollare. La diagnosi di MDS ipocellulare in età pediatrica può essere complessa, data la sovrapposibilità istologica con altre forme di aplasia midollare. Di supporto è l'analisi citogenetica, che consente di evidenziare anomalie specifiche (monosomia 7, trisomia 8 o 21) in circa la metà dei casi. In particolare, la monosomia 7 presenta una prognosi peggiore, con rapida evoluzione verso una leucemia mieloidica acuta secondaria nella quasi totalità dei casi.

Conclusioni

Di fronte ad un quadro di pancitopenia moderata associata ad ipocellularità midollare, in assenza di cause infettive, chimiche (farmaci) o congenite, è opportuno considerare, oltre ad una leucemia acuta a bassa carica blastica, anche una forma ipocellulare di MDS ed effettuare approfondimenti citogenetici per supportare la diagnosi.

Corrispondenza

giuseppinaal@alice.it

Su di un caso di emorragia cerebrale in corso di vasculite di HenochGerarda Cappuccio¹, Francesco de Maddi¹

1. U.O.C. di Pediatria ad indirizzo Immuno-Reumatologico. A.O.R.N. Santobono-Pausilipon

Obiettivo

Descriviamo il caso clinico di un paziente con porpora di Schönlein-Henoch (HSP) severa ed interessamento cerebrale e correlata gestione terapeutica.

Caso clinico

La diagnosi di HSP viene posta per la comparsa di petecchie agli arti inferiori e glutei con artralgia in regione tibiotarsica ed addominale. Per dolore addominale ingravescente con occultest positivo e proteinuria lieve veniva iniziata terapia con metilprednisolone ev. Per l'insorgenza di episodio convulsivo, praticava TC cranio che evidenziava focolai emorragici intracerebrali in regione parieto-occipitale destra e spianamento dei solchi corticali a carico di tutto l'emisfero di destra, reperti confermati alla RMN encefalo. Veniva instaurata terapia con mannitolo, desametasone e fenobarbitale. In considerazione della probabile genesi vasculitica dell'emorragia cerebrale, ribadita dall'assenza di alterazioni della coagulazione, si è scelta l'opzione terapeutica di infusione di IGIV alla dose di 2 gr/kg in 12 ore. A seguito della terapia il paziente non ha presentato nuovi episodi convulsivi, con rapida risoluzione della sintomatologia cutanea ed addominale e miglioramento degli indici biochimici. Le imaging praticate successivamente hanno dimostrato una organizzazione dell'emorragia subaracnoidea, con riduzione dell'edema perilesionale.

Discussione

La HSP è una vasculite sistemica che colpisce prevalentemente la cute, l'intestino, le articolazioni e il rene. La HSP ha una incidenza annuale intorno a 25 casi/100.000 bambini. Le complicanze neurologiche sebbene rare includono: deficit focali, coma, convulsioni, corea ed emorragie. Le emorragie cerebrali descritte in rarissimi casi, prevalentemente localizzate in regione parieto-occipitale sono gestite con plasmateresi e corticosteroidi. Nel nostro paziente, in considerazione della genesi vasculitica dell'insulto cerebrale, l'uso di IGIV ad alto dosaggio (2gr/kg in 12 ore) ha prodotto una buona risposta clinica.

Conclusioni

La segnalazione di possibili complicanze gravi, anche se infrequenti, a carico di reni, gonadi, polmoni e cervello consigliano un approccio prudente nelle prime fasi della malattia. Nell'approccio terapeutico si può considerare anche l'uso di IGIV ad alto dosaggio.

Corrispondenza

gerardacappuccio@gmail.com

Diagnosi eziologica in paziente con pancreatite acuta ricorrente: il ruolo dell'imaging ecotomografico nella diagnosi delle malformazioni pancreatico biliariGerarda Cappuccio¹, Simona Errichiello¹, Benedetta Guarino², Maria Gabriella Merola², Mario Martino², Francesco Esposito², Luigi Martemucci¹1. Dipartimento Pediatria Sistemica, AORN Santobono Pausilipon
2. Radiologia AORN Santobono Pausilipon**Obiettivo**

Descrivere un caso di pancreatite ricorrente associato a una variante anatomica pancreatica.

Background

La pancreatite acuta (PA) è un processo infiammatorio a carico del pancreas che può interessare anche tessuti peripancreatici e siti distanti. Tra le variazioni anatomiche del decorso dei dotti pancreatici, l'anomalia della fusione dei dotti pancreatici dorsali e ventrali, nota come pancreas divisum (PD) è la più frequente. Il ruolo eziopatogenico del PD in caso di PA è tutt'ora dibattuto. Recenti evidenze hanno dimostrato che, la suddetta malformazione pancreatico-biliare, non è causa primaria ed indipendente di PA. La risonanza magnetica con colangiopancreatografia è considerata il gold standard per la diagnosi non invasiva di PD.

Caso clinico

Descriviamo un caso clinico di una paziente di 10 anni e 4/12 giunta alla nostra attenzione per diagnosi di PA ricorrente con sintomatologia caratterizzata da dolore addominale e vomito. L'approfondimento diagnostico si è avvalso di: indagini infettivologiche (negative), genetiche (sequenziamento dei geni CFTR, SPINK1, PRSS1, negativo). L'ecografia addominale evidenziava "dotto principale pancreatico ai limiti alti della norma (1.3 mm) ed ondulato nel profilo, a livello della testa del pancreas due diversi dotti di cui il dorsale di diametro maggiore rispetto al ventrale". Il reperto poneva il sospetto di PD, confermato poi alla TC-addome, alla colangio-RMN e alla colangiopancreatografia retrograda endoscopica. La gestione clinica terapeutica della paziente è stata complicata e si è avvalsa di: sospensione di alimentazione per os, antibiotici a largo spettro, inibitori delle proteasi con lento e graduale ripristino della funzionalità pancreatica.

Discussione

Non esistono dati in letteratura circa il riconoscimento precoce di reperti ecografici suggestivi di PD evidenziati invece nella nostra paziente. Sebbene il PD possa essere considerata una variante anatomica del pattern duttale pancreatico senza conseguenze clinico-patologiche nella nostra paziente si è dimostrato causa primaria di PA ricorrente severa.

Conclusioni

Suggeriamo di considerare il PD e i segni ecotomografici ad esso correlati precocemente nella valutazione eziopatogenica di PA in età pediatrica.

Corrispondenza

gerardacappuccio@gmail.com

Trattamento della porpora trombotica trombocitopenica congenita con EculizumabV. Bruno¹, A. Ferretti¹, E. Rurali², M. Galbusera², M. Noris², G. Remuzzi^{2,3}, C. Pecoraro¹

1. S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Santobono-Pausilipon, Napoli
2. IRCCS-Istituto Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Clinical Research Center for Rare Diseases "Aldo e Cele Daccò", Ranica, Bergamo
3. S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Obiettivo

Descrivere il primo caso di porpora trombotica trombocitopenica (TTP) congenita trattato con successo con Eculizumab, anticorpo monoclonale che agisce sulla frazione C5 del sistema del complemento, impedendone la scissione e il processo di distruzione cellulare del complemento.

Caso clinico

Un ragazzo di 12 anni viene ospedalizzato per gravissima sindrome uremico-emolitica (SEU) con convulsioni generalizzate, necessitante di emodialisi. Clinica, laboratorio, età, l'assenza di diarrea prodromica, negatività dei tests per ceppi di E.Coli produttori di vero-citotossina VTEC, elevati livelli plasmatici di sC5b-9 depongono per SEU atipica (SEUa). In trattamento emodialitico, al 4° giorno dal ricovero è stato infuso Eculizumab(E). Prima di infondere E è stata effettuata vaccinazione e profilassi antimeningococcica, prima di conoscere l'attività ADAMTS 13 per escludere TTP, secondo raccomandazioni AIFA. Risposta eccellente: al 3° giorno piastrine, LDH e diuresi si sono normalizzate, creatinemia 1.7 mg/dl, emodialisi sospesa. La sospensione di E, dopo sei dosi, ha causato nuova piastrinopenia, lesioni purpuriche, anemia, ma la funzione renale è rimasta normale. Un test Ex-vivo per il rilievo nella SEUa della attivazione del C' ristretta all'endotelio ha mostrato che il siero del paziente, prelevato durante la recidiva, depositava elevate quantità di C5b-9 sulle cellule endoteliali, dimostrando un ruolo del C' nella recidiva. La ripresa di E risolveva prontamente la piastrinopenia e la porpora, i depositi di C5b-9 Ex-vivo si normalizzavano. E è stato continuato fino al giorno 140, poi sospeso. Successivamente ha presentato 5 recidive ematologiche, trattate, ognuna, efficacemente con una singola infusione di E. Lo screening per i geni associati a SEUa (CFH, CD46, CFI, CFB, C3 e THBD) con tecnica next generation sequencing non ha rilevato mutazioni. Negativi anticorpi anti FH. La attività ADAMTS 13 è risultata indosabile (<6%) durante la fase acuta e durante remissione, in assenza di inibitori. Il sequenziamento di ADAMTS 13 ha fatto rilevare 2 mutazioni in eterozigosi (c.3251G>A causante sostituzione aminoacidica p.C1084Y, già riportata in pz con TTP e una nuova c.4049delC frameshift causativa di interruzione della proteina, p.E1351Rfs9X).

Discussione

A nostra conoscenza questo è il primo caso di TTP congenita trattata con Eculizumab. La pronta remissione sia all'esordio che nelle recidive dimostra che la via alternativa del C' è attivata anche nel deficit di ADAMTS13. L'evidenza che nel caso riportato

non sono state ritrovate anomalie del C' note, genetiche o acquisite, e che si è ottenuta la remissione con il solo E indica che E può controllare la TMA nel deficit congenito di ADAMTS13.

Conclusioni

Dobbiamo offrire Eculizumab a tutti i pazienti con deficit di ADAMTS13 e segni di attivazione del C'?

Corrispondenza

vntbruno@gmail.com

Quando clinica ed esami non concordano: chi aiuta il pediatra?V. Mirra¹, E. Campora¹, M. Lamba², MF de Leva³, A. Varone³, S. Graziano³, P. Siani².

1. Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria - Università di Napoli Federico II
2. Dipartimento di Pediatria Sistemica e Specialistica - AORN Santobono-Pausilipon, Napoli
3. Dipartimento di Neuroscienze - AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

Obiettivo

Descrivere un caso di patologia del midollo spinale rara in età pediatrica.

Caso clinico

Nei bambini lesioni ad insorgenza acuta a carico del midollo spinale possono essere legate a varie cause (infiammatorie, vascolari, traumatiche) e a manifestazioni cliniche differenti. Riportiamo il caso di un paziente di 13 anni, giunto in pronto soccorso per improvvisa comparsa di senso di costrizione toracica, ipostenia agli arti inferiori e disturbi sfinterici. Nessun problema all'anamnesi. Alla visita i riflessi osteotendinei non erano elicetabili, la forza muscolare era ridotta nelle gambe e lievemente nelle braccia, con ipoestesia agli arti inferiori bilateralmente. Gli esami ematochimici mostravano esclusivamente livelli di CK di 3000, nella norma dopo 48 ore. La radiografia del torace e l'ecografia dell'addome erano normali. L'esame del liquido cerebro-spinale risultava nella norma. Nel sospetto di una lesione midollare a livello cervicale, eseguiva RM e TC di encefalo e midollo senza mezzo di contrasto, normali. Velocità di conduzione motoria e sensitiva normali escludevano un interessamento del SNP. Data la negatività di tale indagini e la recente separazione dei genitori, veniva avviato approfondimento neuropsichiatrico. Nei giorni successivi il paziente presentava progressivo miglioramento spontaneo della sintomatologia. Tuttavia, per la persistenza di incontinenza urinaria e ipostenia ripeteva la RM con mezzo di contrasto che evidenziava multiple areole iperintense in T2 (vertebre C6-D4), con interessamento delle corna midollari anteriori, attribuibili in prima ipotesi ad esiti di danno ischemico nel territorio dell'arteria spinale anteriore. Inoltre, ai potenziali evocati motori si evidenziavano alterazioni a carico della via motoria efferente al muscolo tibiale anteriore sinistro. Le caratteristiche radiologiche della lesione suggeriscono una sindrome dell'arteria spinale anteriore.

Discussione

La sindrome dell'arteria spinale anteriore è una condizione rara in età pediatrica, caratterizzata da perdita della funzione motoria sub-lesionale e della sensibilità dolorifica e termica con conservazione di quella propriocettiva, disturbi disautonomici ed areflessia. Le cause possono essere anatomiche, traumatiche, ischemiche, onco-ematologiche e, raramente, genetiche.

Conclusioni

Anche quando gli esami strumentali risultano negativi ma persistono segni e sintomi clinici significativi è necessario proseguire le indagini diagnostiche fino a chiarirne l'origine.

Corrispondenza

virginia.mirra@hotmail.it

Una strana onfalite neonatale con piastrinopenia e monocitosi

P. Milite¹, G. Aloj¹, E. Ruberto¹, F. Tucci¹, N. Marra², G. De Simone², M. Ripaldi², E. Iaccarino³, G. Menna², V. Poggi²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"
2. Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli
3. U.O.C di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli

Obiettivo

Presentare un caso di patologia ematologica rara esordito con un'onfalite neonatale.

Caso clinico

M.M., nato a termine, ricoverato ad 11 giorni di vita per onfalite febbrile. Gravidanza e fenomeni perinatali nella norma. All'ingresso splenomegalia, piastrinopenia (42.000/ μ L), policitemia (18,8 g/dl), monocitosi (1991/ μ L), aumento indici di flogosi, emocoltura, urinocoltura ed Rx torace negativi, all'analisi del liquor presenza di lieve proteinorachia e pleiocitosi con esoantigeni liquorali negativi, fundus oculi ed eco-TF nella norma. Nel sospetto di sepsi iniziava Ampicillina-Sulbactam e Gentamicina con sfebbramento dopo 48 ore e miglioramento della piastrinopenia dopo infusione di PLT random. Dimissione a 22 giorni di vita in benessere clinico. Ad otto settimane, per linfoadenopatia sistemica, epatosplenomegalia, leucocitosi (91.570/ μ L), monocitosi (27.450/ μ L), anemia (8,1g/dL), piastrinopenia (28.000/ μ L) venivano escluse infezioni complesso TORCH, HIV, EBV, virus epatitici e praticato consulto ematologico. Lo striscio di sangue periferico evidenziava precursori mieloidi, monociti ed eritroblasti maturi; HbF era nella norma per età. L'ago aspirato midollare mostrava elementi mieloidi in ogni fase maturativa e rari elementi immaturi; alla citofluorimetria assenti cellule monoclonali con quota monocitaria del 20%. Alla biologia molecolare assenti traslocazioni tipiche delle leucemie mieloidi acute del bambino. Riscontro di mutazione del gene NRAS compatibile con la diagnosi di leucemia mielomonocitica giovanile (JMML).

Discussione

La JMML è un raro disordine ematopoietico clonale con esor-

dio precoce, caratterizzato da febbre, pallore, ritardo di crescita, leucocitosi, monocitosi, piastrinopenia, splenomegalia, infiltrati cutanei, incremento dell'HbF, ipersensibilità dei precursori ematopoietici al G-CSF. La quota dei blasti nel sangue midollare è <20%. Il 90% dei pazienti presenta mutazioni somatiche dei geni NRAS/KRAS, PTPN11, NF1, CBL mutualmente esclusive, in assenza di mutazioni responsabili della leucemia mieloide acuta. Nel 25% dei casi è presente monosomia del cromosoma 7. La diagnosi differenziale va posta con sepsi neonatale, malattia di Wiskott-Aldrich, infezioni da virus erpetici e parvovirus B19. L'unica opzione terapeutica è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). La terapia pre-HSCT più efficace è costituita dalla 5-Azacitidina intrapresa in relazione alle condizioni cliniche del paziente.

Conclusioni

Un'onfalite neonatale in rari casi può essere manifestazione di malattie ematologiche importanti come la JMML.

Corrispondenza

paolam2005@libero.it

Ruolo dell'inibizione di IL- β nel trattamento dell'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) sistemica

C. Grande¹, F. Chiato¹, C. Forni¹, F. Fontana¹, M. Alessio¹

1. Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali

Obiettivo

Descrivere alcuni casi di AIG sistemica resistenti ai trattamenti tradizionali con Canakinumab anticorpo monoclonale rivolto contro l'IL- β .

Background

L'AIG sistemica è caratterizzata dalla presenza di febbre persistente, rash maculopaulare, splenomegalia, linfoadenomegalia, sierositi e artrite cronica (> 6 settimane). Il meccanismo patogenetico è sostenuto da una disregolazione di citochine proinfiammatorie ed è l'IL- β , in particolare, ad avere un ruolo fondamentale. Il Canakinumab, che blocca il legame dell'IL- β al suo recettore, è stato recentemente approvato per uso nel trattamento dell'AIG sistemica, in monoterapia o associato al Methotrexate per il trattamento di pazienti di età superiore a 2 anni, che non hanno risposto alla terapia con farmaci antifiammatori non steroidei (FANS) o corticosteroidi sistemici.

Materiali e metodi

Sono stati valutati, retrospettivamente, dati relativi a 9 bambini (5 M, 4F, età media 11 \pm 6 anni), affetti da AIG sistemica diagnosticata secondo i criteri ILAR (1), seguiti c/o il Centro di Riferimento di Reumatologia Pediatrica dell'AOU Federico II. Il Canakinumab è stato somministrato sottocute, ogni 4 settimane, al dosaggio di 4mg/Kg. I pazienti erano tutti non responsivi ai precedenti trattamenti (cortisonico sistemico, ciclosporina, methotrexate e FANS) o con scarsa tolleranza alla terapia con Anakinra (somministrazione giornaliera). L'efficacia della terapia è stata valutata secondo i criteri ACR 30 (2), in relazione alla tollerabilità ed alla comparsa di effetti collaterali (reazioni al sito

d'iniezione, infezioni).

Risultati

Alla prima somministrazione tutti i pazienti hanno risposto positivamente (scomparsa di febbre, rash, linfadenomegalia, epatosplenomegalia e negativizzazione o miglioramento di almeno il 30% dell'obiettività articolare). La PCR si è negativizzata in 8/9 (89%) dopo la prima somministrazione ed in 1/9 (11%) dopo la seconda. Nessuno ha presentato effetti collaterali.

Conclusioni

Anche nella nostra esperienza clinica, il Canakinumab risulta essere un farmaco sicuro, efficace, che garantisce ottima compliance alla terapia.

Bibliografia

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
2. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(7):1202-9.

Corrispondenza

claudia.grande89@gmail.com

Idrocefalia, IUGR e ipotonia... quale diagnosi?

D. Del Buono¹, G. Russo Spina¹, L.Ferrante¹, P. Di Martino¹, R. Pisanti¹, M.Rosa¹, L.Mari¹, A.Umbaldo¹, F. Raimondi¹

1. TIN Federico II, Napoli

Obiettivo

Presentare un caso di caso clinico di patologia metabolica a esordio neonatale.

Caso clinico

Riportiamo il caso di neonata a termine (EG 40 w), di basso peso per l'età gestazionale (SGA), 2240g. Intubata alla nascita per depressione cardiorespiratoria ed estubata dopo poche ore per regolare dinamica respiratoria. All'esame obiettivo la bimba presentava bozze frontali prominenti, fontanella bregmatica e lambdaoidea ampia, diastasi delle suture craniche, orecchie a impianto basso, rime palpebrali strette, ipotonia, piede destro torto, fossetta pilonidale a fondo cieco, ipoglicemie a digiuno. Durante la degenza si riscontravano ventricolomegalia, difetti cardiaci interventricolari multipli, riduzione dello spessore del corpo calloso, inoltre la piccola sviluppava sepsi precoce da *Escherichia Coli*. Veniva riscontrato un aumento degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA) a livello sierico. La diagnosi differenziale si poneva con: spina bifida occulta, adrenoleucodistrofia neonatale e Sindrome di Usher, tutte associate a ipotonia, dismorfismi, nascita con parametri SGA, ventricolomegalia. L'insieme di dismorfismi facciali, ipotonia, anomalie di segnale a livello della sostanza bianca alla RMN encefalo facevano sospettare il deficit perossisomiale di acil-CoA ossidasi che veniva confermata, oltre che dalla determinazione degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA) nel siero, dalla significativa riduzione dell'attività

dell'acil-CoA ossidasi nei fibroblasti.

Discussione

La prevalenza a livello mondiale del deficit di CoA-ossidasi è <1:1000000; la condizione è a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a mutazione del gene ACOX-1 sul cromosoma 17. L'esordio avviene in epoca neonatale. La diagnosi è fatta di solito nel primo anno di vita; talvolta è possibile farla in epoca prenatale mediante analisi biochimiche e/o molecolari sugli amniociti o sui villi coriali. Il decesso avviene in epoca infantile a causa delle complicazioni respiratorie.

Conclusioni

La presentazione clinica del deficit perossisomiale di acil-CoA ossidasi è variabile; è opportuno sospettarla in caso di ipoglicemia a digiuno, ipotonia, difficoltà dell'alimentazione, anomalie della sostanza bianca.

Bibliografia

1. Marzuillo P, Guarino S, Barbi E. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 415-25

Corrispondenza

doddydb@yahoo.it

Valutazione del numero e della qualità degli accessi presso un ambulatorio di pediatria generale svolto in ambito universitario

P. Boemio¹, F. De Seta¹.

1. Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria - Università di Napoli Federico II

Obiettivo

Analisi della richiesta di visite ambulatoriali presso un ambulatorio di pediatria generale svolto in ambito universitario a gestione clinica da parte degli specializzandi in regime di tutoraggio con pediatri di famiglia.

Materiali e metodi

I dati sono stati ricavati dall'analisi statistica di un campione casuale, estratto dal sistema informatico dell'ambulatorio di pediatria generale dell'AOU. Le valutazioni effettuate sono state basate sulle più recenti linee guida internazionali.

Risultati

Su un campione casuale di 100 nuovi accessi (80/100 provenienti da Napoli e provincia), l'82% giungeva all'osservazione per problemi gastroenterologici (il 19% per celiachia), il 18% su richiesta autonoma, l'82% su richiesta del pediatra di famiglia. Uno screening di 1° livello era assente e/o incompleto nel 36% dei pazienti. Nell'8% dei casi era stato effettuato un trial terapeutico adeguato, nel 53% dei casi inadeguato. Il 38% dei pazienti non ha esibito i dati necessari per una valutazione completa (per esempio una curva di crescita ponderale). Il 28% delle richieste era inappropriato. Nel 6% dei casi alla valutazione ambulatoriale è seguito un DH ma mai un ricovero. Nel 50% dei casi sono stati prescritti esami di approfondimento. Solo nel 58% dei casi il sospetto diagnostico iniziale è stato confermato. La terapia iniziale

prescritta è stata modificata nel 60% dei casi.

Conclusioni

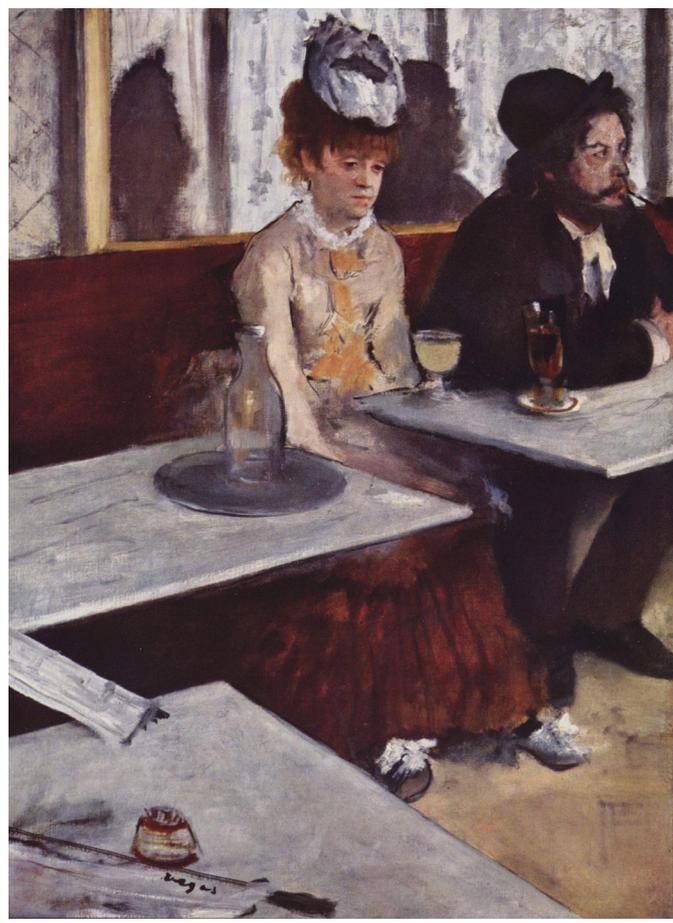
L'ambulatorio svolto non è paragonabile a quello della pediatria di famiglia ed ha caratteristiche peculiari. Si osserva una elevata inappropriata delle richieste di valutazione per problemi spesso inesistenti e/o gestibili dalla pediatria territoriale, il che si ripercuote negativamente sia sulle liste di attesa che sulla spesa sanitaria regionale e del singolo. Appare necessaria la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi per ridurre gli accessi impropri, migliorando il rapporto costo-efficacia e rendendo più omogenea l'offerta delle cure primarie. D'altra parte la collaborazione tra PdF e specializzando ha importanti risultati sulla formazione di questi ultimi dando un collegamento tra realtà territoriale e istituzioni.

Corrispondenza

pasquale.boemio1986@gmail.com

Narrare l'immagine

Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte
Impressioni a cura di Giacomo Toffol e Claudia Mandato



EDGAR DEGAS (1834 - 1917)
L'assenzio (L'absinthe o Dans un café)
1875-1876, Paris, Musée d'Orsay

L'absinthe (o Dans un café), conservato al Musée d'Orsay di Parigi, è senza dubbio uno dei quadri più famosi e allo stesso tempo più discussi di Edgar Degas, borghese solido e colto, pittore originale e innovatore, il cui sguardo eccezionalmente acuto ha consentito di cogliere il cuore della vita moderna con un'immediatezza e una libertà di approccio senza precedenti. Pur prendendo parte a ben sette delle otto mostre impressioniste allestite a Parigi, Degas può essere considerato parte del movimento solo marginalmente. Egli non ha mai mostrato particolare interesse per il paesaggio, né per i giochi di luce tanto cari dagli impressionisti; all'en plein air ha prediletto il lavoro in atelier con i modelli, e all'immediatezza esecutiva ha favorito l'uso del disegno, praticato in modo appassionato e costante. Nonostante l'apparente spontaneità, la sua opera è dunque, senza eccezioni, preceduta da un grande lavoro preparatorio (erede della formazione classica, degli studi alla Scuola di Belle Arti di Parigi e degli anni trascorsi a studiare l'arte rinascimentale in Italia). «La mia arte – asseriva infatti il pittore – non ha nulla di spontaneo, è tutta riflessione».

Ciò che ha accomunato Degas agli impressionisti è stato piuttosto il gusto innovativo e informale nel dipingere la realtà, per di più con piglio e insolita libertà compositiva. Il pittore, più che fissare sulla tela l'impressione della visione ottica, sembra voler cogliere istanti di sensazioni psicologiche, istantanee dell'animo umano, attitudini. Il suo pennello scava in ciò che osserva, ne restituisce l'anima, come magistralmente attesta il dipinto presentato, un'opera di crudo realismo che sembra ispirarsi ai romanzi contemporanei di Émile Zola e che occupa un posto singolare nella storia della pittura francese del XIX secolo. Solo alcune indicazioni oggettive: siamo all'interno di un bar, per la precisione il noto «Café de la Nouvelle-Athènes» in place Pigalle, il locale in cui si erano trasferiti i pittori impressionisti dopo gli iniziali incontri presso il «Café Guerbois». Le persone raffigurate sono l'attrice Ellen Andrée e l'incisore Marcellin Desboutin, amici dell'artista. Degas, e qui sta un altro grande frammento di modernità, mette in atto un magistrale espediente visivo: decentra e relega sulla destra le figure, lasciando lo spazio centrale della tela al tavolo scorciato.

Cristina Casoli
ccasol@tin.it

Cosa ho visto, cosa ho sentito

In un caffè desolato, senza decorazioni, siedono allo stesso tavolo ma senza quasi vedersi una donna ed un uomo. La donna è al centro della scena, seduta al bordo del tavolo, l'uomo più defilato. Le loro ombre sono riflesse sulla finestra alle spalle. Davanti a loro, sul tavolo, due bicchieri. Una caraffa, già vuota, su un altro tavolo alla loro destra. In primo piano, in angolo, lo scorcio di un terzo tavolino con degli oggetti. Forse una perla all'orecchio della donna, nessun altro gioiello. Una pipa in bocca all'uomo. Gli sguardi della coppia non si incontrano, sono fissi nel vuoto, assenti. In un caffè si può ridere, scherzare, parlare ed ascoltare. Si può incontrare gente nuova, ma anche affogare un dispiacere nella solitudine e nel silenzio. Le due persone di questo dipinto non guardano nulla o nessuno, i loro sguardi non si incrociano, i loro corpi non si sfiorano. Non credo siano una coppia, probabilmente nemmeno si conoscono, si trovano seduti uno in fianco all'altra come per caso. La donna è triste, probabilmente depressa. Le spalle cadenti e le sue braccia inerti sul grembo danno l'idea della resa. L'uomo sembra preoccupato ed al contempo irritato. Probabilmente entrambi hanno cercato soccorso all'interno del caffè, forse sono entrati sperando di trovare qualcuno con cui parlare, con cui sfogarsi. Per prima è entrata la donna, che ha già finito la sua caraffa di assenzio ed è un po' ubriaca. L'uomo è entrato dopo, immerso nelle sue preoccupazioni. Si è seduto vicino alla donna, che si è subito spostata di lato, non voleva essere importunata. E così sono rimasti, muti, immobili, ognuno chiuso nella propria solitudine.

Giacomo Toffol

In uno scorcio dell'interno di un caffè sono seduti un uomo ed una donna. L'ambiente è scarno, solo le pareti e le tende sono decorate. La donna è seduta al limite del tavolo ed il suo bicchiere, come quello dell'uomo, è ancora pieno. Sul tavolo accanto alla donna c'è una sola bottiglia vuota, mentre su un terzo tavolo ad angolo si scorgono altri oggetti. La donna, che è la figura centrale dell'opera, è vestita in modo curato, ma la sua postura è dimessa, come a sentire il peso di un dolore o di una delusione. Anche la sua espressione lascia trasparire tristezza o forse rassegnazione, lo sguardo è perso nel vuoto e la bocca è leggermente contratta. Questa donna sembra credere che la sua tristezza non possa avere soluzione. L'uomo è distante, anche fisicamente. Il suo atteggiamento non esprime tristezza, ma preoccupazione o rabbia. Lo sguardo è alla ricerca di qualcosa o qualcuno, la pipa è serrata tra le labbra e si direbbe pronto ad alzarsi ed agire. Nei suoi occhi si percepisce anche la paura che nasce forse dalla consapevolezza di non poter risolvere il loro problema. L'uomo non cerca di consolare la donna dalla sua ferita profonda, ma l'abbandona in una solitudine, che è forse l'aspetto più drammatico della scena. Traspare in quest'opera la fragilità umana rispetto ad eventi della vita che sono indipendenti dalla volontà e per i quali non c'è soluzione, che ciascuno elabora secondo la propria capacità. Colpisce infine la straordinaria capacità dell'artista di far partecipare l'osservatore al dramma dei protagonisti.

Claudia Mandato