

Newsletter pediatrica pag. n.2

Violenza sessuale sotto i 12 anni: report da un centro di riferimento londinese

Documenti pag. d.1

Diagnosi, trattamento e follow-up della malattia di Kawasaki: le raccomandazioni 2017 dell'Associazione Americana di Cardiologia

Ambiente & Salute pag. a&s.1

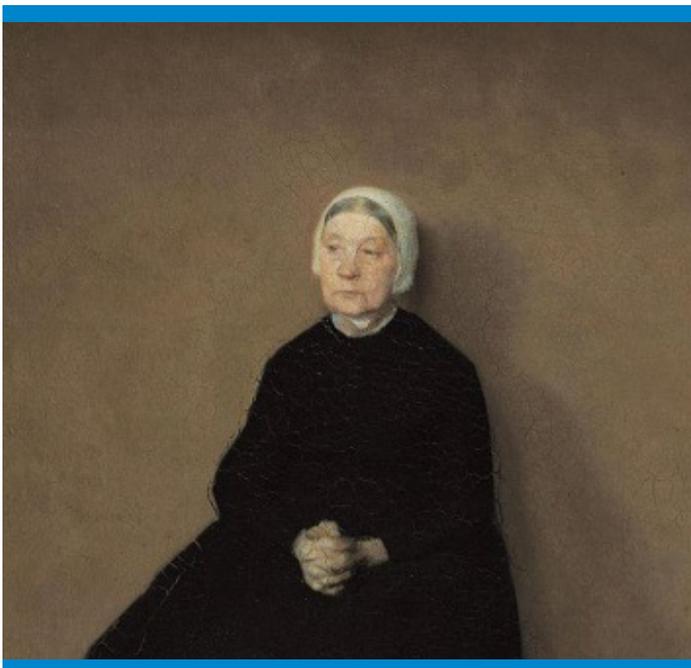
Cambiamento climatico: il ruolo del suolo per contrastare l'aumento dei gas serra

L' articolo del mese pag. am.1

Dalla sindrome feto alcolica allo spettro dei disordini feto alcolici

Narrare l'immagine pag. ni.1

Vilhelm Hammershøi, An Old Woman, 1886



*Vilhelm Hammershøi, An Old Woman, 1886  
Copenhagen, The Hirschsprung Collection (particolare)*

## Newsletter pediatrica

- n.1 Corticosteroidi inalatori quotidiani ed intermittenti nei bambini in età prescolare con wheezing ricorrente. Una metanalisi
- n.2 Violenza sessuale sotto i 12 anni: report da un centro di riferimento londinese
- n.3 *Lactobacillus paracasei* CBA L74 e malattie infettive minori: risultati di uno studio randomizzato controllato italiano
- n.4 Secondo uno studio di non inferiorità per l'otite media acuta è meglio l'amoxicillina-ac. clavulanico per 10 giorni invece di 5 nei bambini di 6-23 mesi
- n.5 Le visite domiciliari nel primo anno di vita possono ridurre l'accesso ai servizi sanitari. Risultati di un RCT
- n.6 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate aprile-giugno 2017

**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

**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](http://www.acp.it/pagine-elettroniche)

**Redazione**  
[redazione@quaderniacp.it](mailto:redazione@quaderniacp.it)

## Documenti

- d.1 Diagnosi, trattamento e follow-up della malattia di Kawasaki: le raccomandazioni 2017 dell'Associazione Americana di Cardiologia  
Commento a cura di Martina Fornaro e Enrico Valletta
- d.2 Disuguaglianze e prima infanzia. Interventi precoci per un futuro in salute  
Commento a cura di Chiara Saraceno
- d.3 LA SALUTE DEI BAMBINI IN ITALIA. DOVE VA LA PEDIATRIA? IL PUNTO DI VISTA E LE PROPOSTE DELL'ACP  
Garantire ai bambini con bisogni speciali cure di buon livello con percorsi integrati  
Commento a cura di Massimo Farneti

**Presidente acp**  
*Federica Zanetto*

## Ambiente & Salute

- a&s.1 Cambiamento climatico: il ruolo del suolo per contrastare l'aumento dei gas serra
- a&s.2 Progetto TENDR: una chiamata all'azione per ridurre l'esposizione del feto e del bambino alle sostanze chimiche tossiche interferenti con lo sviluppo del SNC

## L' Articolo del Mese

- am.1 Dalla sindrome feto alcolica allo spettro dei disordini feto alcolici

## Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (2° parte)  
Tabiano XXVI: Nessun dorma

## Narrare l'immagine

- ni.1 Vilhelm Hammershøi, *An Old Woman*, 1886  
Descrizione a cura di Cristina Casoli  
Impressioni di M.L. Tortorella e S. Conti Nibali

# Corticosteroidi inalatori quotidiani ed intermittenti nei bambini in età prescolare con wheezing ricorrente. Una metanalisi

Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al.

Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis

Pediatrics 2016;137 (6): e20154496

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Metanalisi con la raccolta delle prove degli effetti di corticosteroidi inalatori (CSI) somministrati quotidianamente, corticosteroidi inalatori somministrati in maniera intermittente e montelukast (MLK) nel prevenire le esacerbazioni severe fra i bambini in età prescolare con wheezing ricorrente.

### Popolazione

Sono stati inclusi studi randomizzati controllati i cui partecipanti fossero bambini di età inferiore a 6 anni con asma o wheezing ricorrente, definito come presenza di 2 o più episodi nell'ultimo anno. Sono stati esclusi gli studi i cui partecipanti erano solo bambini con età inferiore ai 2 anni. Sono stati inclusi gli studi che avessero come outcome primario severe esacerbazioni che necessitavano dell'utilizzo di corticosteroidi per via sistemica (orale o intravenosa). La ricerca degli studi è stata fatta in 3 database (Medline, Embase e CENTRAL) dal loro inizio al febbraio 2015. Sono inoltre stati esaminati gli abstract delle Pediatric Academic Societies (2002-2014), gli atti dei convegni dell'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (1996-2015), le bibliografie degli articoli inclusi, le prime 200 citazioni di Google Scholar. Sono stati valutati 3.982 lavori, di cui solo 123 sono risultati eleggibili. Di questi 22 comprendenti un totale di 4.550 bambini, sono stati inclusi nella analisi qualitativa e quantitativa.

### Intervento / Controllo

15 studi comparavano la terapia giornaliera con corticosteroidi inalatori vs placebo, 6 studi confrontavano l'uso intermittente di CSI vs placebo, 2 studi confrontavano l'uso quotidiano di CSI vs l'uso intermittente di CSI, 2 studi confrontavano qualunque tipo di utilizzo di CSI vs qualunque regime di utilizzo del MLK.

### Outcome/Esiti

*Outcome primario:* rischio di riacutizzazioni severe tali da richiedere l'uso di corticosteroidi per via sistemica.

*Outcome secondario:* evidenziare gli effetti di queste strategie preventive su specifici fenotipi di bambini con wheezing ricorrente in età prescolare.

### Tempo

Fino a Febbraio 2015.

## Risultati principali

I 15 studi che confrontano i CSI quotidiani a dosi medie con placebo hanno mostrato una riduzione degli episodi di riacutizzazione (RR 0.70, IC 95% 0.61, 0.79, NNT=9). L'analisi per sottogruppi mostra, nei bambini con asma persistente, una maggiore efficacia dei CSI quotidiani rispetto al placebo (RR 0.56, IC 95% 0.46, 0.70, NNT=11) e un unico studio anche rispetto al MLK (RR 0.59, IC 95% 0.38, 0.92). Nei bambini con asma intermittente o wheezing virale 5 studi hanno mostrato una riduzione delle riacutizzazioni con CSI intermittenti ad alte dosi rispetto al placebo (RR 0.65, IC 95% 0.51, 0.81, NNT=6).

## Conclusioni

Questa meta-analisi rileva una forte evidenza a favore dell'utilizzo di CSI somministrati giornalmente nel prevenire le esacerbazioni nei bambini in età prescolare affetti da wheezing ricorrente, in particolare nei bambini con asma persistente. Nei bambini con asma intermittente o virus-indotto l'evidenza supporta maggiormente l'utilizzo intermittente di CSI ad alte dosi (**Box**) per prevenire le esacerbazioni.

## Altri studi sull'argomento

Nella linea guida internazionale Globale Initiative for Asthma 2016 [1] si raccomanda l'uso quotidiano di CSI a basse dosi come prima linea di intervento nei bambini con asma persistente. L'uso degli antileucotrieni viene considerata una opzione meno efficace da riservare ai casi con difficoltà inalatorie. Per i bambini con wheezing intermittente virus indotto, non sufficientemente controllato dalla somministrazione di beta agonisti a breve durata d'azione, viene indicata la possibilità dell'utilizzo intermittente di CSI. In altre linee guida, come quella britannica del 2016 [2] e australiana del 2016 [3], viene indicato l'uso di CSI inalatori a basse dosi come prevenzione delle riacutizzazioni nell'asma persistente, mentre non vi è nessuna indicazione per l'uso intermittente di CSI nei casi di wheezing intermittente postvirale. Una recente revisione sistematica [4] riporta l'uso giornaliero di CSI come strategia di maggiore efficacia per i bambini in età prescolare con asma persistente. Per i bambini affetti da wheezing intermittente postvirale si riscontra come un uso intermittente di CSI ad alte dosi all'esordio dei sintomi sia efficace nel ridurre la necessità di corticosteroidi per via sistemica, mentre non si rileva nessuna efficacia con l'uso intermittente di CSI a basse dosi. Anche in questa revisione si evidenzia la minore efficacia degli antileucotrieni rispetto ai CSI usati continuativamente nelle prevenzione delle riacutizzazioni in caso di asma.

## Che cosa aggiunge questo studio

Questa revisione conferma la validità nei bambini di età prescolare della terapia continuativa con CSI per prevenire le esacerbazioni in caso di asma persistente e afferma la validità dell'uso intermittente di CSI ad alte dosi per prevenire le riacutizzazioni dovute a virus delle prime vie respiratorie.

## Commento

### Validità interna

Revisione ben condotta e che rispetta tutti i criteri per valutare la qualità delle revisioni sistematiche e metanalisi.

**Disegno dello studio:** la revisione è dichiaratamente condotta in accordo col PRISMA. Sono stati correttamente valutati sia i rischi di bias che l'eterogeneità. Sono state inoltre condotte analisi per sottogruppi ben definite e dettagliate. Nonostante siano stati esclusi gli studi che riguardavano solo bambini di età inferiore ai 2 anni, in molti degli studi considerati erano compresi anche bambini di età inferiore a tale età, che quindi avrebbero potuto essere casi di bronchiolite. Non è stato registrato il protocollo.

**Esiti:** gli esiti sono stati ben definiti e sono clinicamente rilevanti.

**Conflitto di interesse:** due autori dichiarano di avere avuto in passato rapporti con case farmaceutiche.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione studiata è simile a quella che affrisce nei nostri ambulatori. La revisione distingue 2 fenotipi: asma persistente e wheezing intermittente postvirale, con la possibilità di differenziare l'intervento terapeutico. Si deve però tenere conto che tale distinzione non è sempre facilmente riconoscibile in clinica e che spesso è presente il passaggio da un fenotipo all'altro. Sarebbe necessario individuare ulteriori criteri per definire i 2 fenotipi. Sarebbero necessari studi per meglio definire i dosaggi ottimali di CSI, la durata della terapia e il rischio di effetti collaterali, soprattutto nel caso di virus per poter limitare l'esposizione agli steroidi.

**Tipo di intervento:** l'intervento è assolutamente fattibile e già attuato nella nostra realtà sia ambulatoriale che ospedaliera.

1. Global Initiative for Asthma – Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 153 • British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. September 2016
3. Australian Asthma Handbook 1.2. 2016. [www.astmahandbook.org.au](http://www.astmahandbook.org.au)
4. Castro-Rodriguez JA, Custovic A, Ducharme FM. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Res Pract.* 2016;2:5

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Modena:

Robertina Bosi, Chiara Bussetti, Jennifer Chiarolanza, Sara Denti, Nicola Guaraldi, Francesca Lami, Claudio Mangialavori, Silvia Marchi, Maila Massari, Miriam Prodi, Alice Motta, Cristiano Rosafio, Giulia Tacconi, Giulia Tediosi.

## Box

### CSI ad alte dosi negli studi valutati dalla metanalisi

- Budesonide 1mg BID per aerosol
- Budesonide 0.8mg BID con distanziatore
- Budesonide 1.6mg BID con distanziatore
- Budesonide 0.4mg QID con distanziatore
- Fluticasone 750µg BID con distanziatore
- Beclometasone 750µg TID con distanziatore

# Violenza sessuale sotto i 12 anni: report da un centro di riferimento londinese

Morgan L, Khadr S, Bewley S.

Child sexual assault reported to an acute sexual assault referral centre in London

Arch Dis Child 2017;102:165-169

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Descrivere le caratteristiche demografiche (età, sesso, etnia) e relative all'aggressione (uso di alcol e droghe in concomitanza all'evento, tipo di violenza, tipo di relazione col violentatore, violenza aggiuntiva, minacce verbali, presenza di lesioni) di bambini accompagnati a un centro di riferimento sulla violenza sessuale a Londra entro una settimana dall'evento. Una serie di casi (Glossario).

### Popolazione

176 bambini di età fino a 12 anni (141 femmine e 35 maschi) valutati presso il centro di riferimento Haven Camberwell (uno dei tre centri di riferimento per la violenza sessuale acuta presenti a Londra).

### Tempo

Casi valutati dal 1-1-2008 al 31-12-2013.

## Risultati principali

Delle 3.071 persone valutate dal centro di riferimento nel periodo considerato, 176 erano bambini di cui 141 (80%) femmine. La maggior parte dei casi (n.153, 86.9%) aveva denunciato l'aggressione alla polizia.

*Distribuzione per età:* per le femmine c'è un piccolo picco tra i 2 e i 4 anni e una punta sui 12 anni, mentre per i maschi la scarsa numerosità non consente di evidenziare differenze di distribuzione per età. Gli abusanti erano casualmente conosciuti dalla vittima nella metà dei casi (49%) e l'aggressione familiare veniva riportata nel 31% dei casi. Per il 43% dei maschi e per il 28% delle femmine l'aggressore aveva meno di 16 anni. La violenza familiare all'interno delle mura domestiche veniva riportata nel 17% dei casi. Le difficoltà di apprendimento erano presenti nel 26% dei maschi e nel 14% delle femmine. Il tipo di violenza riportata è descritto secondo le definizioni del Sexual Offences Act:

1. stupro: corrisponde alla penetrazione del pene in vagina, ano o bocca senza il consenso della vittima (59 bambine e 21 bambini nel report);
2. aggressione mediante penetrazione: corrisponde alla penetrazione di ano o vagina con qualche parte del corpo o oggetto se la penetrazione è sessuale e la persona non è consenziente (31 bambine e 8 bambini nel report);
3. aggressione sessuale: qualsiasi tipo di tocco intenzionalmente sessuale in soggetto non consenziente (23 bambine e

6 bambini nel report). Il Sexual Offences Act specifica che un bambino sotto i 13 anni non ha la capacità legale di acconsentire a qualsiasi tipo di attività sessuale. Lesioni extragenitali sono state rilevate nel 14% ed ano genitali nel 17% dei casi (per una definizione generale di abuso sessuale vedi Box).

## Conclusioni

Lo studio fornisce un'importante panoramica dei bambini che si rivolgono a un centro di riferimento per un esame medico-legale entro una settimana da una riferita aggressione sessuale. Tra le vittime afferenti al centro le difficoltà di apprendimento e la violenza domestica risultavano relativamente alte, mentre l'uso di alcol e droghe era raro. I presunti perpetuatori erano solitamente conosciuti dalla vittima. Un grande numero di aggressori era giovane (39 sotto i 16 anni per le femmine e 15 anni per i maschi). Non erano comuni altri tipi di maltrattamento associati alla violenza sessuale così come lesioni o ferite.

## Altri studi sull'argomento

Uno studio analogo su una serie di 331 bambini valutati in un centro specializzato per riferita o sospetta violenza sessuale ha evidenziato come il riscontro di segni genitali significativi sia correlato al tempo dell'esame. Il rapido accesso a un centro medico-legale è importante per documentare i segni di violenza e le eventuali lesioni ano genitali, ma anche per rassicurare la vittima e permettere l'avvio di un processo di guarigione [1]. Una casistica relativa a casi di abuso sessuale con penetrazione nei bambini ha documentato come nel 23% dei casi l'autore della violenza avesse un'età tra gli 11 e i 16 anni [2]. Questo dato è risultato anche più elevato in altre casistiche [3]. Tra i dati della letteratura si segnala il rischio aumentato di violenza nei bambini con disabilità, soprattutto mentale [4].

## Che cosa aggiunge questo studio

Documenta le difficoltà di apprendimento tra i fattori associati alla violenza sessuale e, per quanto riguarda gli autori, l'elevata percentuale di minori sotto i 16 anni.

## Commento

### Validità interna

I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo e che la maggior parte delle informazioni è autoriportata o fornita dai caregivers, pertanto non è possibile verificarne l'accuratezza. La valutazione

dei casi è stata eseguita secondo un protocollo standardizzato.

### Trasferibilità

Il Ministero della Salute nel 2010 ha realizzato il volume "L'abuso sessuale nei bambini prepuberi. Requisiti e raccomandazioni per una valutazione appropriata". Il testo, rivolto a tutti i professionisti che lavorano con i bambini, offre strumenti diversi per un corretto approccio ai minori con sospetto di abuso sessuale: un percorso diagnostico, un modello di cartella clinica e refertazione, una trattazione della segnalazione all'autorità giudiziaria. La formazione degli operatori, al di fuori di contesti specializzati, non è tuttavia standardizzata e la presenza di centri di riferimento variabile nelle realtà locali. I dati degli abusi sessuali sui minori in Italia sono spesso incompleti e frammentati. Mancano registri regionali o nazionali e pertanto, dati ufficiali testimonianti la prevalenza e la descrizione del fenomeno in Italia.

1. Watkeys JM, Price LD, Upton PM, et al. The timing of medical examination following an allegation of sexual abuse: is this an emergency? *Arch Dis Child.* 2008;93(10):851-6
2. Cutland M, Castle K, Thomas A. A review and audit of penetrative and forensic child sexual abuse cases. *Arch Dis Child* 2013;98(Suppl 1):A1-A117
3. Rao V. Children who sexually abuse other children. A survey of young and teenage sexual offenders over a 10 year period. *Arch Dis Child* 2012;97(Suppl 1): A97-A97
4. Jones L, Bellis MA, Wood S, et al. Prevalence and risk of violence against children with disabilities: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet.* 2012; 380(9845):899-907

### Glossario

**Serie di casi:** una raccolta di pazienti con caratteristiche comuni utilizzata per descrivere alcuni aspetti clinici, patofisiologici od operativi della malattia, del trattamento o delle procedure diagnostiche. Alcuni sono simili ai case report che raccolgono più casi e condividono lo stile del disegno. Il numero dei soggetti non attenua la limitazione del disegno. Una serie di casi non include un gruppo di confronto ed è spesso basato sui casi prevalenti e su un campione di convenienza. Bias di selezione e di confondimento limitano in modo importante la potenza dello studio nel caso ci sia l'intenzione di valutare una inferenza causale.

**Da:** Porta M. *A Dictionary of Epidemiology, 6th edition.* New York, 2014

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

*Paolo Brutti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Franco Raimo, Mara Tommasi.*

## Box

Vi proponiamo una definizione di abuso sessuale già pubblicata nell'articolo: *L'abuso sessuale: qualche appunto per il pediatra delle cure primarie. Quaderni ACP 2014;21(2):70-73*

Qualsiasi completato o tentato (non completato) atto sessuale, rapporto sessuale, o sfruttamento (cioè interazione sessuale senza contatto) di un bambino da parte di un caregiver.

### Atto sessuale

Include il contatto con penetrazione, anche lieve, tra la bocca, pene, vulva, ano del bambino e un altro individuo. Atti sessuali includono anche la penetrazione, per quanto lieve, dell'apertura anale o genitale da parte di una mano, un dito o un altro oggetto.

*Il contatto genitali con genitali comprende:* pene con vulva; pene con ano; pene con pene.

*Il contatto bocca con genitali comprende:* bocca con pene; bocca con ano; bocca con vulva.

Gli atti sessuali possono essere eseguite da parte del caregiver sul bambino o dal bambino sul caregiver. Un caregiver può anche forzare o costringere un bambino a compiere un atto sessuale con un altro individuo (bambino o adulto).

### Abuso sessuale per contatto

Include l'intenzione di toccare, o direttamente o attraverso l'abbigliamento, i seguenti organi: **genitali** (pene e vulva), **ano**, **inguine**, **seno**, **interno coscia**, **glutei**. Questo tipo di contatto sessuale non comporta l'atto della penetrazione.

L'abuso sessuale per contatto può essere effettuato dal caregiver sul bambino o dal bambino sul caregiver o può verificarsi anche tra il bambino e un altro individuo (adulto o bambino) con la forza o coercizione da parte di un caregiver. L'abuso sessuale per contatto non comprende gli atti di manipolazione dei genitali richiesti per le normali cure o per le necessità quotidiane del bambino.

### Abuso sessuale senza contatto

Questa forma di abuso non prevede il contatto fisico di natura sessuale tra il caregiver e il bambino e può includere:

1. Esposizione di un bambino ad atti di attività sessuale (ad esempio, pornografia, atti di voyeurismo da parte di un adulti; esposizione intenzionale di un bambino ad atti di esibizionismo).
2. Riprese video di un bambino in situazioni sessuali (ad esempio, raccolta di immagini, sia fotografiche che video, di un bambino in un atto sessuale).
3. Le molestie sessuali su un bambino (per esempio: una contropartita; la creazione di un ambiente ostile a causa di commenti o di attenzione di natura sessuale da parte di un caregiver verso un bambino).
4. La *prostituzione* di un minore (ad esempio, impiegando, utilizzando, persuadendo, inducendo, seducendo, incoraggiando, permettendo, o lasciando che un bambino si impegni o assista altre persone nella prostituzione) o il *traffico sessuale* (l'atto di trasporto dei bambini attraverso i confini internazionali con l'inganno per l'attività sessuale forzata, come prostituzione o schiavitù sessuale).

**Da: Child maltreatment surveillance. Uniform definitions for public health and recommended data elements. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2008.**

# Lactobacillus paracasei CBA L74 e malattie infettive minori: risultati di uno studio randomizzato controllato italiano

Nocerino R, Paparo L, Terrin G, et al.

Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial

Clin Nutr. 2017;36(1):118-125

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Trial clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, con l'obiettivo di valutare la frequenza di infezioni comuni in bambini frequentanti comunità educative (asilo nido o scuola materna) durante l'utilizzo di specifici alimenti fermentati con il batterio *L. paracasei* CBA L74.

### Popolazione

Bambini sani di età compresa tra 12-48 mesi che frequentano asilo nido e scuola materna per almeno 5 giorni la settimana, reclutati da pediatri di libera scelta in Italia.

*Criteri di esclusione:* età inferiore ai 12 mesi o superiore ai 48 mesi, malattie croniche, difetti cardiaci congeniti, malformazioni del tratto respiratorio, urinario o gastrointestinale, interventi chirurgici del tratto respiratorio, urinario o gastrointestinale, allergia alimentare comprovata o sospetta, malnutrizione, uso di probiotici, antibiotici o immunostimolatori nelle 2 settimane precedenti l'arruolamento.

### Intervento

Supplementazione quotidiana per 3 mesi durante la stagione invernale di 7 g di prodotto dietetico in polvere derivato rispettivamente da: gruppo A (allocati 144 bambini): latte di mucca fermentato con *L. paracasei* CBA L74 (5.9x 10<sup>9</sup> UFC/g); gruppo B (allocati 144 bambini): riso fermentato con *L. paracasei* CBA L74 (5.9x 10<sup>9</sup> UFC/g).

### Controllo

Gruppo C (allocati 144 bambini): placebo ovvero maltodestrine, di simile contenuto energetico e confezione.

### Outcome/Esiti

*L'outcome principale* è la proporzione di bambini che presentavano almeno un episodio di infezione di comunità (CID). La diagnosi è stata posta dal pediatra di famiglia secondo definizioni standardizzate.

*Outcome secondari:* proporzione di bambini con CID ricorrenti ( $\geq 3$  episodi), numero totale di CID, uso di farmaci (antipiretici, antibiotici, steroidi), visite in Pronto Soccorso, visite dal pediatra di famiglia e ospedalizzazioni. Inoltre è stato confrontato il dosaggio di marker fecali dell'immunità innata ( $\alpha$  e  $\beta$ -defensine e cathelicidina LL-37) e acquisita (IgA secretorie). È stata registrata la comparsa di eventi avversi.

## Tempo

Lo studio si è svolto da Gennaio a Marzo 2012.

## Risultati principali

Sono stati arruolati 391 bambini (età media 32 mesi) di cui 377 (193 maschi) hanno completato lo studio (137 nel gruppo A, 118 nel gruppo B, 122 nel gruppo C). Al momento dell'arruolamento non presentavano sintomi di infezioni respiratorie e non erano febbrili. Nessuno di loro era stato vaccinato contro il rotavirus e contro l'influenza. L'analisi dei risultati è stata condotta secondo l'intention-to-treat per l'outcome primario, assegnando l'evento peggiore (un episodio di CID) ai 14 bambini con dati mancanti. La proporzione dei bambini che si sono ammalati è risultata essere minore nei due gruppi di intervento (51.8% nel gruppo A, 65.9% nel gruppo B) rispetto al gruppo placebo (80.3%): la riduzione del numero di episodi è stata quantificata come absolute risk difference ed è risultata essere -29% (IC 95% -39%, -18%,  $p < 0.001$ ) confrontando il gruppo A con il gruppo C e -14% (IC 95% -25%, -4%,  $p < 0.01$ ) se il confronto era fra il gruppo B e il gruppo C. Questi risultati corrispondono ad un NNT=3 per il gruppo A e NNT=7 per il gruppo B vs gruppo C. la proporzione di bambini che ha presentato almeno un episodio di gastroenterite acuta è risultata minore nei due gruppi di intervento (13.1% nel gruppo A, 19.5% nel gruppo B) rispetto al gruppo placebo (31.1%). Durante il periodo di studio la probabilità di ricevere un trattamento farmacologico è stato significativamente più basso nei due gruppi di intervento rispetto al gruppo placebo (gruppo A: OR 0.26, IC 95% 0.15, 0.43; gruppo B: OR 0.55, IC 95% 0.33, 0.91). Inoltre il 37% dei bambini nel gruppo C ha presentato infezioni ricorrenti contro il 10% del gruppo A e 22% del gruppo B ( $p < 0.001$ ). Inoltre, sono risultati aumentati alcuni indicatori dell'immunità acquisita e innata nei due gruppi di intervento rispetto al gruppo placebo a 3 mesi rispetto ai valori di base, mentre si è osservata una correlazione negativa tra la presenza di questi indicatori ed il rischio di malattie infettive.

## Conclusioni

L'uso di prodotti alimentari fermentati con *L. paracasei* CBA L74 può essere raccomandato come una strategia valida nella prevenzione di malattie infettive nei bambini che frequentano asili e scuole dell'infanzia, agendo verosimilmente attraverso la stimolazione dell'immunità innata e acquisita.

## Altri studi sull'argomento

La ricerca oggetto di questa scheda è rivolta all'esame di una efficacia sulla salute del bambino di un alimento fermentato. In questo caso l'alimento non è arricchito con un probiotico, ma viene utilizzato un batterio per favorire la fermentazione del latte (di riso o di vacca) e successivamente viene inattivato, pur rimanendo presente nell'alimento. Il batterio si ritrova intero ma non vivo nell'alimento finale: in questo caso non possiamo parlare di alimenti con probiotici ma di alimenti funzionali. Questa particolare categoria di alimenti non ha un riconoscimento ufficiale da parte degli enti governativi e manca una legislazione ad hoc. Una definizione e descrizione di questi alimenti è offerta dal **Glossario [1-3]**. Una pubblicazione del 2014 ha descritto gli effetti nella sperimentazione in vitro e in vivo degli alimenti prodotti utilizzando il *L. paracasei* CBA L74, sottolineando la capacità, dopo aver assimilato questi prodotti, di favorire la inibizione della produzione di citokine proinfiammatorie ma non di quella antinfiammatorie. Questi effetti sarebbero causati non dal batterio inattivato ma dalle componenti metaboliche prodotte dai processi della fermentazione. Sarebbe presente, inoltre, una particolare sensibilità alla protezione dell'apparato enterico verso i microrganismi patogeni enterici. La presenza del batterio inattivo, ossia morto, offre una garanzia e una ulteriore sicurezza per l'alimentazione umana [4]. Una revisione sistematica aggiornata al giugno 2015 sull'utilizzo di formule a base di latte fermentato indica l'assenza di chiari benefici (prevenzione allergia, crescita, diarrea acuta), sebbene non possano essere esclusi miglioramenti sulla sintomatologia gastrointestinale (sonno disturbato, rigurgiti, singhiozzo, coliche). La revisione documenta inoltre l'assenza di effetti negativi sulla salute [5]. Uno studio prospettico ha misurato gli effetti di una supplementazione di latte fermentato tre volte al giorno dalla nascita per 6 settimane con *L. casei* DN114001 vivo rispetto a un gruppo di controllo che assumeva lo stesso latte fermentato ma con la presenza dei batteri inattivati. Su 104 madri partecipanti, il trial ha provato che l'assunzione da parte della mamma del latte fermentato con la presenza dei probiotici era associata a una più bassa incidenza di disturbi gastrointestinale e a un minore utilizzo di farmaci nel lattante dai 2 ai 6 mesi di vita. Non sono state tuttavia rilevate differenze nello stato immunitario tra i due gruppi [6].

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio propone l'utilizzo e un possibile meccanismo d'azione di un alimento fermentato con batteri, presenti ma non vitali nel prodotto finale, per prevenire le comuni infezioni dell'età pediatrica.

## Commento

### Validità interna

Revisione ben condotta e che rispetta tutti i criteri per valutare la qualità delle revisioni sistematiche e metanalisi.

**Disegno dello studio:** studio randomizzato in doppio cieco con randomizzazione a blocchi generata a computer. Gli autori hanno dichiarato la cecità dei ricercatori, genitori, bambini, pediatri e del valutatore degli outcome. Non è riportato il numero dei pediatri coinvolti, la loro collocazione geografica, i loro conflitti di

interesse e quanti casi tra gli eligibili abbiano effettivamente partecipato. Non sono descritti i casi che hanno rifiutato di partecipare dopo la randomizzazione (41/432) né i persi al follow-up, comunque limitati. L'analisi per l'outcome primario è stata effettuata per intention to treat, non è specificato se anche per gli outcome secondari. Manca un gruppo di controllo senza somministrazione di placebo o di alimento con probiotico, necessario per comprendere l'effetto placebo. È stata eseguita un'analisi per valutare l'effetto di alcune variabili sull'outcome primario. La valutazione della aderenza al protocollo si è basata sul peso delle confezioni restituite e sulle note dei genitori. Il supporto di un "clinical trial monitor" indipendente non è stato ben descritto. Il trial è stato registrato presso il **National Institutes of Health (Box)**. L'outcome primario registrato è la valutazione dell'efficacia del latte o riso fermentato somministrato giornalmente per tre mesi sulla comparsa delle comuni infezioni respiratorie e gastrointestinali e sulla comparsa di sintomi respiratori e gastrointestinali in bambini di 12-48 mesi frequentanti una comunità scolastica. Nel registro non sono indicati outcome secondari. Il tempo dell'intervento indicato nel protocollo registrato è da febbraio 2013 a giugno 2013, data finale per la raccolta dei dati per l'outcome primario.

**Esiti:** l'outcome primario si basa su una diagnosi di malattia infettiva posta dal pediatra sulla base di criteri così ampi da risultare non significativi; ad esempio la gastroenterite era definita dalla presenza di 3 o più scariche morbide/liquide in 24 ore con o senza febbre o vomito. L'infezione delle alte vie respiratorie si poneva anche con un solo sintomo (rinorrea, tosse, faringodinia, afonia, respiro corto, otalgia, otorrea, estroflessione della membrana timpanica con o senza iperemia) in assenza o presenza di uno o più sintomi generali (febbre, cefalea, agitazione, mialgia, irritabilità). Oltre alla difficoltà di definire un quadro infettivo in base a una eterogeneità e scarsa specificità dei sintomi sopraindicati, la ricerca avrebbe potuto considerare un periodo di follow-up successivo all'interruzione della somministrazione dell'alimento in modo da conoscere possibili differenze significative dello stato di salute tra i tre gruppi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato con fondi del Ministero della Salute e dell'azienda Heinz Italia SpA. Gli autori dichiarano di non avere rapporti finanziari relativi a questo articolo e di non avere conflitti di interesse direttamente correlati al contenuto del lavoro.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** i bambini presi in esame sono sovrapponibili a quelli che comunemente afferiscono ai nostri ambulatori. **Tipo di intervento:** l'intervento è stato realizzato in Italia in un ambiente di cure primarie. La mancata definizione delle malattie infettive riduce il riconoscimento di una reale efficacia clinica dell'intervento. Potrebbe essere riproposto dopo ulteriori conferme di efficacia e della valutazioni di eventuali effetti indesiderati attraverso trial indipendenti e non finanziati dall'industria.

1. Food and Agriculture Organization and World Health Organization Expert Consultation. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization; 2001.
2. Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, et al. Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Br J Nutr.* 1999;81:1-27.
3. The European Food Information Council (eufic). Functional food. 08 June 2006.
4. Zagato E, Mileti E, Massimiliano L, et al. Lactobacillus paracasei CBA L74 metabolic products and fermented milk for infant formula have anti-inflammatory activity on dendritic cells in vitro and protective effects against colitis and an enteric pathogen in vivo. *PLoS One.* 2014;9(2):e87615
5. Szajewska H, Skórka A, Pieścik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2015;174(11):1413-20
6. Ortiz-Andrellucchi A, Sánchez-Villegas A, Rodríguez-Gallago C, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with Lactobacillus casei DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr.* 2008;100(4):834-45

## Box

### Perché la registrazione di un trial avviene prima della sua esecuzione.

Le riviste scientifiche più importanti normalmente pubblicano articoli originati da trial che vengono effettuati solo dopo l'approvazione da parte di un comitato etico e la registrazione ad un apposito registro pubblico, disponibile alla consultazione su un sito web e gestito da un ente no-profit o governativo, come ad esempio [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) o [WHO International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](http://WHOInternationalClinicalTrialsRegistryPlatform.org) seguendo regole ben definite per la compilazione degli item del registro stesso (icmje recommendations clinical trial registration). Di norma nel registro, compilato prima dell'esecuzione del trial, tra i diversi dati utili per la definizione della ricerca, vengono indicati gli outcome primari e secondari e i metodi statistici che saranno impiegati nell'analisi dei dati raccolti dai ricercatori. Questa dichiarazione di intenti, prima di effettuare un trial è una garanzia di trasparenza e un impegno da parte dei ricercatori di non modificare l'esecuzione dello studio durante lo svolgimento del trial. In questo modo si riduce il rischio di una manipolazione dei dati nel corso o alla fine dello studio, scegliendo ad esempio degli outcome che a una analisi a posteriori risultano significativi in modo da far risaltare un miglioramento dell'esito.

## Glossario

### Probiotico

Microrganismo vivo che, se somministrato in adeguate quantità, conferisce un beneficio alla salute all'ospite [1].

### Alimento funzionale

Non sono presenti definizioni governative o di agenzie pubbliche per la salute per questa categoria di alimenti. Una definizione del European Commission's Concerted Action on Functional Food Science in Europe (FuFoSE), coordinata dall'International Life Science Institute (ILSI) indica che: un cibo può essere considerato come "funzionale" se è stato pienamente dimostrato che esso porta a beneficio a una o più funzioni specifiche del corpo, oltre gli effetti di una adeguata nutrizione, in modo rilevante per il miglioramento dello stato di salute, del benessere o per la riduzione di rischio per una malattia. Gli alimenti funzionali devono dimostrare i loro effetti in quantità che normalmente possono essere consumate nella dieta, pertanto essi non possono essere pillole, capsule ma parti di un normale modello di dieta [2]. Il concetto di alimento funzionale è stato utilizzato in Giappone per la prima volta negli anni '80 del secolo scorso con il riconoscimento che un miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita era correlato alla presenza di alimenti che in modo specifico potevano promuovere la salute o ridurre il rischio di comparsa di malattie. Gli alimenti funzionali più utilizzati sono il latte a basso contenuto di grasso, latticini arricchiti con probiotici o acidificati, caffè, the, cereali, prodotti con basso contenuto di colesterolo, vino rosso, prodotti a base di soia, succhi di frutta, pesce con acidi grassi omega-3. La componenti "attive" nei cibi funzionali possono essere minerali, vitamine, antiossidanti, acidi grassi, fibre, prebiotici, sostanze fitochimiche, probiotici [3].

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Paolo Brutti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Franco Raimo, Mara Tommasi.

# Secondo uno studio di non inferiorità per l'otite media acuta è meglio l'amoxicillina-ac. clavulanico per 10 giorni invece di 5 nei bambini di 6-23 mesi

Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al.

Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children

N Engl J Med. 2016; 375: 2446-2456

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire la non inferiorità della terapia antibiotica breve (5 giorni) con amoxicillina e acido clavulanico nel trattamento dell'otite media acuta attraverso uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, confrontandola con una terapia standard di 10 giorni nei bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 2 anni (trial registrato in [Clinicaltrials.gov: NCT01511107](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01511107)).

### Popolazione

Sono stati considerati eleggibili bambini tra 6 e 23 mesi, che avevano ricevuto almeno due dosi di vaccino anti-pneumococco coniugato, con otite media acuta (OMA) definita in base ai seguenti criteri:

- sintomi nelle 48 ore precedenti con uno score maggiore di 3 in base a AOM-SOS (scala semiquantitativa costituita da sette segni: toccarsi le orecchie, pianto, irritabilità, disturbi del sonno, riduzione delle attività, diminuzione dell'appetito e febbre);
- essudato a livello dell'orecchio medio;
- moderato o marcato rigonfiamento della membrana timpanica (MT) o leggero rigonfiamento associato ad otalgia o eritema della MT.

Criteri di esclusione:

- perforazione timpanica;
- altra patologia concomitante;
- allergia ad amoxicillina;
- trattamento con più di una dose di antibiotico nelle precedenti 96 ore.

### Intervento

Trattamento per via orale con amoxicillina alla dose di 90 mg/kg/die e acido clavulanico alla dose di 6.4 mg/kg/die per 5 giorni seguiti da 5 giorni di placebo (5-day group) in due somministrazioni giornaliere. 257 bambini.

### Controllo

Trattamento con amoxicillina alla dose di 90 mg/kg/die e acido clavulanico alla dose di 6.4 mg/kg/die per 10 giorni (10-day group) in due somministrazioni giornaliere. 258 bambini.

### Outcome/Esiti

*Esito principale:* differenza nella percentuale di fallimento terapeutico tra i due gruppi definito come peggioramento dei sintomi o dei segni otoscopici di infezione (in particolare la MT

estroflessa) o la non completa o solo parziale risoluzione dei segni e sintomi di OMA alla fine del trattamento.

*Esiti secondari:*

1. diminuzione dei sintomi a 6-14 giorni;
2. tasso di ricorrenza dell'OMA;
3. outcome nella terapia delle recidive;
4. giorni totali di terapia antibiotica durante la stagione delle infezioni respiratorie;
5. tasso di colonizzazione naso faringea con batteri resistenti,
6. uso di altri servizi sanitari;
7. numero di giorni di assenza dal lavoro dei genitori per la malattia del figlio;
8. grado di soddisfazione dei genitori.

### Tempo

Lo studio è stato condotto dal gennaio 2012 al settembre 2015. Il periodo di follow-up è stato di 4.4±2.0 mesi nel gruppo intervento e di 3.9±2.2 mesi nel gruppo controllo e prevedeva un contatto telefonico con i genitori al 4°, 5° o 6° giorno; una visita al termine della terapia antibiotica (giorno 12°, 13° o 14°) e una valutazione ogni 6 settimane dal 1 ottobre fino al 31 maggio (stagione delle infezioni respiratorie).

### Risultati principali

I bambini appartenenti al 5-day group hanno avuto una percentuale di fallimento clinico maggiore rispetto a quelli del 10-day group (34% vs 16%; differenza pari a 17% - dati non arrotondati - con IC 95% 9, 25%), non soddisfacendo i criteri statistici stabiliti a priori della non inferiorità della terapia breve. La percentuale di dimezzamento dello score sintomatologico al termine della terapia antibiotica era significativamente minore nel 5-day group (80% vs 91%, p=0.003). La media dello score dei sintomi tra 6° e 14° giorno non differiva in modo statisticamente significativo tra i due gruppi (1.61 vs 1.34; p=0.07), ma quella tra 12° e 14° giorno era significativamente maggiore nel 5-day group (1.89 vs 1.20; p=0.001). Nei due gruppi il fallimento terapeutico è risultato correlato all'esposizione del bambino a 3 o più bambini per più di 10 ore settimanali (p=0.02) e alla presenza di otite bilaterale (p<0.001). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il rischio di ricorrenza, gli eventi avversi indagati (diarrea e dermatite) e la colonizzazione naso-faringea da parte di batteri resistenti. È stato riscontrato un rischio di ricorrenza maggiore nei bambini che, dopo terapia antibiotica, presentavano persistenza di un essudato a livello dell'orecchio medio (48% vs 29%; p<0.001) indipendente dal tipo di terapia effettuata e dal fallimento terapeutico. Il numero

dei giorni di terapia antibiotica nella stagione invernale somministrati per altra ragione (con esclusione dei casi indice) è stato significativamente maggiore nel 5-day group ( $p=0.05$ ). Infine non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di accessi ai presidi sanitari, numero dei permessi lavorativi richiesti dai genitori per la malattia del figlio e grado di soddisfazione dei genitori.

## Conclusioni

Nei bambini tra i 6 mesi e i 2 anni la terapia antibiotica breve di 5 giorni con amoxicillina e acido clavulanico nella OMA ha un esito meno favorevole rispetto alla terapia classica di 10 giorni; inoltre né gli eventi avversi né lo sviluppo di resistenza antibiotica risultano minori.

## Altri studi sull'argomento

L'OMA è tra le principali cause di utilizzo di antibiotici, e quindi di sviluppo di resistenza batterica agli stessi. Per ridurre il progressivo aumento di tale resistenza (oltre ad effetti collaterali e costi), nella gestione dell'OMA, alla luce della frequente tendenza alla risoluzione spontanea, la prima strategia adottata è stata l'introduzione in casi selezionati della pratica della vigile attesa. Secondariamente, visto che fattori di rischio per lo sviluppo di resistenza sono le dosi di antibiotico insufficienti e la lunga durata della terapia, il contrasto all'avanzare della resistenza stessa è proseguito con l'ottimizzazione dei regimi terapeutici. Diverse linee guida (LG) sono attualmente disponibili e nella maggior parte dei casi concordano nella pratica della vigile attesa e, in caso di antibiotico terapia, nell'uso dell'amoxicillina come molecola di 1° scelta [1-5]. Meno accordo c'è invece sulla durata del trattamento. Tradizionalmente la terapia dell'OMA veniva raccomandata per 10 giorni. Successivamente diversi studi hanno proposto regimi terapeutici abbreviati, nella maggior parte dei casi della durata di 5 giorni, dimostrandone la non inferiorità rispetto al trattamento standard. Rimane però il dubbio sull'efficacia della terapia breve nei casi con otorrea o OMA ricorrenti e nei bambini minori di 2 aa (peraltro quelli più a rischio di ospitare batteri resistenti), nei quali parte degli studi ha dimostrato un seppur lieve beneficio della terapia standard. Tanto che le varie LG differiscono tra loro in particolare per la durata dell'antibiotico terapia: alcune hanno adottato regimi terapeutici abbreviati a 5 giorni indipendentemente dall'età (Finlandia, Germania, Svezia, UK, Scozia, Australia), alcune trattamenti di 7 giorni (Olanda, Sud Africa), mentre altre terapie differenziate in base all'età del soggetto, solitamente 5 giorni nei bambini maggiori di 2 aa e 10 giorni nei più piccoli (Italia, Canada, Francia, USA, Lussemburgo).

## Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio non ha dimostrato la non inferiorità del trattamento breve nell'ottenere la guarigione clinica dell'OMA in bambini di 6-12 mesi. Non sono presenti differenze negli effetti collaterali tra i due gruppi alla fine della terapia.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** la randomizzazione è stata compiuta sulla base dell'età (6-11 mesi; 12-17 mesi e 18-23 mesi) e del contatto

con altri bambini (più di 3 bambini per più di 10 ore settimanali). I gruppi risultano essere composti da bambini con caratteristiche sovrapponibili. La cecità è stata correttamente garantita. L'arruolamento è stato interrotto prima del raggiungimento del numero di bambini (300 per gruppo) previsto dal disegno dello studio verosimilmente per il conseguimento dell'outcome primario, secondo il quale il trattamento breve risultava tanto inferiore da non poter essere modificato ampliando la numerosità campionaria (rendendo il proseguimento dello studio eticamente non accettabile). L'esecuzione di un'analisi ad interim non viene però indicata nel disegno dello studio descritto nell'articolo. In merito all'intervento la scelta di utilizzare come antibiotico l'amoxicillina+clavulanato è discutibile. Le LG dell'AAP (come la maggior parte delle altre LG) suggeriscono l'uso come antibiotico di prima scelta dell'amoxicillina semplice, riservando l'associazione con il clavulanato solo ai casi di congiuntivite purulenta o terapia con amoxicillina nei 30 giorni precedenti all'episodio da trattare. Pertanto la scelta di trattare indiscriminatamente tutti i pazienti con amoxicillina protetta non sembra razionale in riferimento alla letteratura. I pazienti persi al follow-up sono stati l'11% nel gruppo 10-day e il 15% nel gruppo 5-day. L'aderenza al trattamento è ben specificata: l'89% dei pazienti ha ricevuto almeno l'80% delle dosi previste. L'analisi statistica è stata eseguita secondo intention to treat modificata, in quanto non si è provveduto all'imputazione dei dati mancanti nei persi al follow-up. L'esito dell'analisi per protocollo è stato dichiarato sovrapponibile, anche se i dati non sono stati specificati. La scelta di eseguire uno studio di non inferiorità non è chiaramente spiegata dagli autori.

**Esiti:** l'outcome primario si basa su una definizione di fallimento clinico poco oggettivabile ed operatore dipendente. La scelta di non tenere conto della persistenza o risoluzione dell'effusione (fattore associato al rischio di ricorrenza) è discutibile. Infine se si considera il disegno dello studio (NCT01511107), gli obiettivi secondari indagati e commentati sono solo 9 sui 21 dichiarati dagli autori.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano l'assenza di supporto commerciale per questo studio, ma presentano comunque conflitti di interesse, dichiarati nell'articolo, con case farmaceutiche produttrici di amoxicillina+clavulanato.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** trasferibile anche nella nostra realtà clinica.

**Tipo di intervento:** considerato l'esito dello studio ed il tipo di farmaco utilizzato, non è un intervento proponibile nella nostra attività ambulatoriale.

1. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964-99
2. Società Italiana di Pediatria. Marchisio P, Principi N, Bellussi L. Otitis media acuta: dalla diagnosi alla prevenzione. Linee guida della Società Italiana di Pediatria 2010
3. Regione Emilia Romagna. Di Mario S, Gagliotti C, Moro ML. Dossier n. 254/2015 - Otitis media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna 2015
4. Kozyrskyj AL, Klassen TP, Moffatt M, et al. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (9): CD001095
5. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute middle ear infection (acute otitis media) in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (6): CD000219

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano, Parma e Ravenna

**Gruppo di lettura di Milano:**

Valeria Casotti, Riccardo Cazzaniga, Valentina Decimi, Gian Piero Del Bono, Marta Gozzi, Alessandra Lazzarotti, Giuseppe Lietti, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Francesca Sala, Francesca Santus, Maria Teresa Tartero, Federica Zanetto.

**Gruppo di lettura di Parma:**

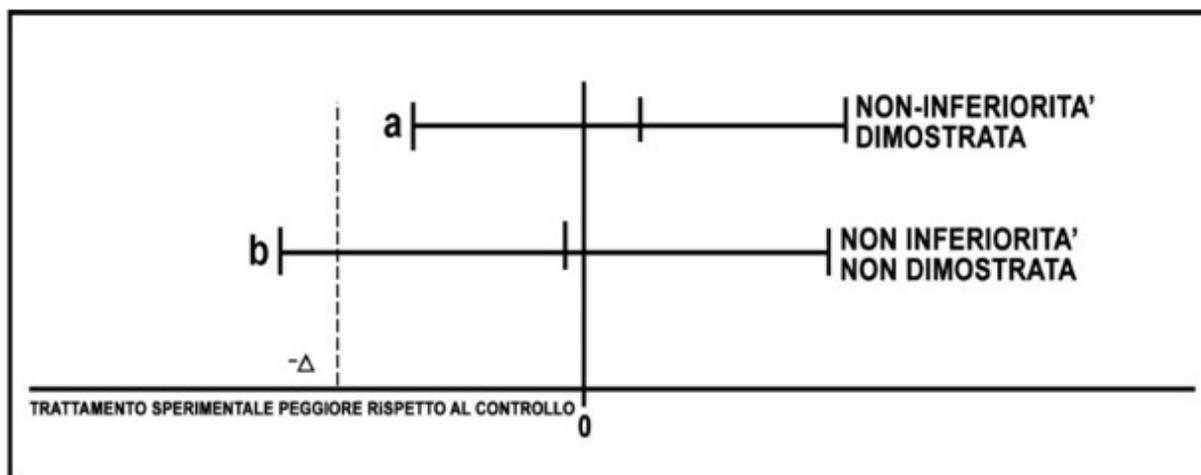
Sandra Mari, Maria Cristina Cantù, Maria Teresa Bersini, Musetti Manuela, Seletti Luisa, Maria Chiara Parisini, Maddalena Marchesi, Francesca Manusia.

**Gruppo di lettura di Ravenna:**

Luca Casadio, Sara Dal Bo, Alfredo Di Caro, Massimo Farneti, Nadia Foschi, Vanna Graziani, Martina Mainetti, Federico Marchetti, Sara Pusccheddu, Giovanna Valmori, Lucia Vignutelli, Elena Zamuner, Annalisa Martini, Marcella De Logu, Carlotta Farneti.

Figura. Lo zero rappresenta l'effetto terapeutico del farmaco di riferimento:  $-\Delta$ , rappresenta la perdita di efficacia accettabile per stabilire la "non-inferiorità"; a e b, rappresentano l'effetto terapeutico e i limiti di confidenza al 95% di due prodotti sperimentali.

Da: Garattini S, Bertele V. Non eticità dei trial di non inferiorità. R&P 2008; 24: 61-67, modificato



## Glossario

### Gli studi di non inferiorità

Per valutare l'efficacia di un nuovo farmaco o dispositivo medico, accanto agli studi di superiorità, possono essere svolti dei trial di equivalenza o di non inferiorità; questi ultimi sono differenti per disegno, definizione della soglia di equivalenza, dimensionamento e analisi statistica.

Gli studi di **superiorità** hanno l'obiettivo di stabilire la superiorità di un nuovo trattamento rispetto a un trattamento standard o al placebo. In questi studi l'ipotesi nulla è un'ipotesi semplice, di uguale efficacia dei trattamenti: poste uguali caratteristiche nella popolazione target, se i trattamenti sono ugualmente efficaci ci si attende lo stesso numero di successi terapeutici. Stabilire la superiorità significa rigettare l'ipotesi nulla, dimostrando che i due trattamenti non hanno la stessa efficacia.

Gli studi di **equivalenza** introducono un concetto di equivalenza pari a un intervallo simmetrico intorno allo zero (margine di equivalenza  $-\Delta +\Delta$ ) entro cui deve ricadere la differenza tra i parametri affinché due trattamenti possano ritenersi equivalenti. Negli ultimi anni si è verificata una crescita degli studi di **non-inferiorità**, particolarmente in cardiologia, malattie infettive, oncologia; tuttavia è ancora difficile stabilire con esattezza il numero di questi studi, sia perché il disegno dello studio non è sempre adeguatamente riportato, sia perché i termini "equivalenza" e "non-inferiorità" a volte sono utilizzati in modo non appropriato. Gli studi di non inferiorità valutano se un nuovo trattamento ha un'efficacia clinicamente non inferiore al trattamento di controllo; l'obiettivo è dimostrare che il nuovo trattamento non sia peggiore del trattamento di controllo considerando un margine di tolleranza, piccolo e predefinito. Questa quantità è indicata come margine di non-inferiorità, espressa dall'intervallo  $-\Delta +\infty$ , dove  $\Delta$  corrisponde alla differenza minima clinicamente rilevante; su questo valore si basa il calcolo della dimensione del campione (**Figura**). La scelta di questo intervallo è ovviamente cruciale per valutare la qualità di uno studio, ed è largamente arbitraria. Questo intervallo può essere scelto in base ad un criterio clinico o in base ad un criterio statistico. Nel primo caso la differenza tra i due trattamenti deve rientrare all'interno di un valore considerato clinicamente rilevante. Nel secondo caso l'intervallo considerato valido viene calcolato in base a stime ottenute da precedenti studi. L'ipotesi nulla parte dalla posizione di inferiorità: lo scopo è stabilire se i risultati supportano l'ipotesi nulla o forniscono elementi a sostegno dell'alternativa, vale a dire che esiste la "non-inferiorità". Per le sue caratteristiche lo studio di non inferiorità presenta un elevato rischio di bias, ed apre questioni anche dal punto di vista etico.

I punti critici da considerare sono i seguenti:

- Giustificazione della domanda di non inferiorità: il rationale del quesito di ricerca deve essere forte (ad esempio, una nuova molecola dal costo molto basso, oppure un farmaco con effetti collaterali molto inferiori).
- Scelta del trattamento di controllo o comparator, che deve corrispondere al trattamento "gold standard", di provata efficacia; se così non fosse si rischierebbe di dichiarare il nuovo trattamento "non inferiore" a un trattamento di per sé poco efficace.
- Scelta dell'esito principale: l'endpoint primario dovrebbe essere quello clinicamente più importante e adeguato a stabilire la non inferiorità.
- Scelta del margine di non inferiorità: andrebbe sempre motivata nel protocollo e condivisa tenendo anche conto del parere dei pazienti; un valore di  $\Delta$  elevato tende ad attenuare la differenza tra i trattamenti.
- Criteri di valutazione: a differenza degli studi di superiorità, dove l'analisi per intenzione a trattare (ITT) che valuta tutti pazienti randomizzati è quella preferibile, negli studi di non inferiorità è importante che sia eseguita anche l'analisi per protocollo, che include solo i pazienti che hanno completato lo studio secondo randomizzazione.

Infine l'aspetto etico: alcuni autori sottolineano come, proprio per la non rilevanza della domanda posta dallo studio di non inferiorità, non sia etico procedere alla randomizzazione affidando al caso la possibilità per un paziente di ricevere un trattamento che potrebbe essere inferiore a quello standard; ciò particolarmente per le malattie gravi. Un altro aspetto riguarda il "consenso informato" a partecipare allo studio: poiché il modello è identico a quello degli studi di superiorità, ma gli obiettivi sono differenti, ci si chiede se i pazienti siano realmente informati delle caratteristiche di questi studi e del fatto che potrebbero ricevere un trattamento meno efficace o meno sicuro di quelli disponibili.

Il documento **CONSORT (Consolidated Standards for Reporting of Trials)** nell'ultima edizione del 2010, tradotta e disponibile in italiano sul sito di GIMBE, ha aggiornato le indicazioni per una corretta presentazione dei dati relativi agli studi di equivalenza e non-inferiorità. Partendo dalla considerazione che non sarebbe etico confrontare trattamenti efficaci con un placebo, afferma che i trial di non inferiorità sono giustificati quando un trattamento standard potrebbe essere sostituito da un altro di pari efficacia, ma con altri vantaggi, ad esempio di costo, invasività, rischi o facilità di somministrazione. In questo senso si è espresso anche il Comitato Nazionale per la Bioetica raccomandando "che gli studi di non-inferiorità siano illustrati con maggior trasparenza e analizzati con attenzione da parte dei Comitati etici, che devono vigilare in modo particolare affinché gli interessi del paziente non siano subordinati ad altri interessi, inclusi quelli commerciali dello sponsor". Ad oggi gli studi di superiorità rappresentano il gold standard della ricerca clinica; in alcune limitate situazioni è considerato accettabile condurre uno studio di non-inferiorità; le raccomandazioni attuali non garantiscono che il disegno dello studio sia appropriato per il quesito di ricerca e che tutti i punti critici siano rispettati, pertanto è fondamentale che il lettore abbia gli strumenti per interpretare correttamente le conclusioni di questo tipo di studi.

1. Liberati A, D'Amico R. Commentary: The debate on non-inferiority trials: 'when meta-analysis alone is not helpful'. *Int J Epidemiol* 2010;39(6):1582-3
2. Garattini S, Bertele V. Non eticità dei trial di non inferiorità. *R&P* 2008; 24: 61-67
3. Rehal S, Morris TP, Fielding K, et al. Non-inferiority trials: are they inferior? A systematic review of reporting in major medical journals. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012594
4. Soonowala D, Middleburg RA, Egger M et al. Efficacy of experimental treatments compared with standard treatments in non-inferiority trials: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Epidemiol* 2010;39: 1567-81
5. Gøtzsche PC. Lessons from and cautions about non inferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006; 295: 1172-4

# Le visite domiciliari nel primo anno di vita possono ridurre l'accesso ai servizi sanitari. Risultati di un RCT

Kilburn M.R., Cannon J.S.

Home Visiting and Use of Infant Health Care: A Randomized Clinical Trial

Pediatrics. 2017;139(1). pii: e20161274

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Trial clinico controllato randomizzato con l'obiettivo di verificare se un servizio universale di visite domiciliari, First Born Program (FBP), effettuato da un gruppo di professionisti sanitari e non, riduce l'uso di assistenza sanitaria per il bambino nel primo anno di vita.

### Popolazione

244 primipare (unico criterio di inclusione) residenti nella contea di Santa Fe (New Mexico), nella quale opera un programma di home visiting (FBP).

### Intervento

138 madri arruolate sono state inserite nell'FBP, un programma che mira a promuovere la salute e lo sviluppo dei bambini, e ad implementare le competenze genitoriali nelle seguenti aree: allattamento materno, sicurezza dell'ambiente domestico, sviluppo relazionale, modalità di accesso alle risorse della comunità. Si tratta di un progetto gratuito rivolto a tutta la popolazione ma, per carenza di risorse, offerto mediante estrazione casuale tra tutte le famiglie che lo richiedono, a 100 dei 600 nati annualmente nel distretto. Le famiglie vengono coinvolte in un periodo compreso tra la gravidanza ed i primi due mesi di vita del bambino, e vengono seguite per i primi tre anni di vita. Il progetto prevede 40 visite a cadenza settimanale durante il primo anno di vita ed un numero ridotto nel secondo e terzo anno. Prevede un sostegno ai genitori che si esplicita mediante delle visite domiciliari effettuate sia da operatori sanitari (infermieri o altre figure professionali) sia da operatori volontari non professionali, appositamente formati. La prima di queste figure effettua una visita domiciliare dopo il parto, fornendo le indicazioni mediche necessarie, e resta disponibile a seguire la famiglia in caso di problemi medici. La seconda figura è un volontario generalmente con un alto livello scolastico e con qualifica di formatore ottenuta all'interno del progetto con un percorso di almeno 120 ore di studio e di 80 ore di pratica, e si occupa delle componenti non mediche del sostegno ai genitori.

### Controllo

106 famiglie alle quali non viene applicato il programma FBP.

### Outcome/Esiti

Accesso in pronto soccorso, ricovero ospedaliero, ricorso al medico per incidenti, più di 9 accessi ai servizi di cure primarie nel primo anno di vita (8 è ritenuto un numero adeguato per i con-

trolli del primo anno). Dati raccolti mediante interviste ai genitori a 12 -15 mesi di età del bambino.

### Tempo

Bambini nati dal 4 Giugno 2011 al 31 Ottobre 2013. L'ultima intervista è stata effettuata in Dicembre 2014.

### Risultati principali

I bambini le cui famiglie sono state seguite dal FBP avevano un terzo di meno di probabilità di essere visitati in ospedale durante il loro primo anno di vita. (media gruppo controllo MC = 0.42, media del gruppo trattato MT = 0.28,  $p=0.02$ ) ed una significativa minor probabilità di essere visitati più di 8 volte dal pediatra di cure primarie (MC=0.49, MT=0.29,  $p<0.001$ ). Una piccola differenza, anche se non statisticamente significativa, si evidenzia anche nella possibilità di essere vittime di incidenti che richiedano cure mediche (rispettivamente 0.06 vs 0.09). Risultati analoghi si ottenevano analizzando solo le famiglie con maggior disagio socio economico partecipanti allo studio.

### Conclusioni

Secondo gli autori questo studio dimostra l'efficacia del programma basato su interventi domiciliari da parte di personale formato anche se non professionale. Le analisi effettuate hanno permesso di dimostrare l'efficacia del progetto indipendentemente dalle famiglie che non lo hanno utilizzato integralmente.

### Altri studi sull'argomento

Una revisione aggiornata delle prove di efficacia dei programmi di home visit a cura del Dipartimento della Salute USA dimostra una efficacia di 19 programmi con un rapporto costo/beneficio sostenibile da parte della comunità. Gli esiti primari analizzati sono: salute materna, funzione genitoriale, autosufficienza economica, risorse della comunità, salute del bambino, sviluppo del bambino, maltrattamento, criminalità; 10 programmi di home visit presentano prove di efficacia sugli esiti di salute nel bambino [1]. Una revisione Cochrane pubblicata nel 2013 (12 RCT, oltre 12.000 madri), che ha confrontato varie modalità di home visit (con pochi o molti accessi domiciliari, con diverse tipologie di servizi e operatori coinvolti), ha concluso che pur essendoci alcune evidenze che questi servizi possano ridurre l'utilizzo dei servizi sanitari da parte delle famiglie, non vi sono dimostrazioni a vantaggio o svantaggio della tipologia di servizi offerti [2]. Il modello di home visit probabilmente più conosciuto è il Nurse Family Partnership che ha dimostrato una efficacia nella riduzione del maltrattamento infantile. Questo programma prevede circa 30 visite domiciliari da parte di infermiere specia-

lizzate verso famiglie a rischio (la partecipazione è volontaria) fino al compimento dei 2 anni del bambino e ha un costo di circa 11.000 \$ per famiglia [3]. Un intervento di home visit da parte di infermiere specializzate su madri adolescenti a rischio ha evidenziato a 1 anno dalla nascita del bambino un minor numero di ospedalizzazioni e una migliore percentuale di immunizzazione vaccinale nel bambino; il gruppo di confronto partecipava a dei focus group [4]. Un programma di home visit neozelandese simile al Nurse Family Partnership, Early Start, ha dimostrato al follow-up a 36 mesi di vita del bambino un miglioramento nell'utilizzo dei servizi sanitari pediatrici da parte delle famiglie afferenti al programma (n. 220) rispetto a un gruppo di famiglie di controllo (n. 223) senza rilevare miglioramenti nello stato di salute dei bambini [5]. Un RCT pubblicato nel 2013 ha valutato un intervento basato su un ridotto numero di visite domiciliari in una popolazione universale (Durham Connects, da 3 e 7 visite effettuate tra la terza e la dodicesima settimana dopo la nascita da parte di infermiere, arruolamento di 449 famiglie in North Carolina) e ha dimostrato una riduzione del 50% delle visite effettuate in pronto soccorso nel primo anno di vita [6]. Il costo dell'intervento è di 700 \$ per famiglia. Un altro studio del 2013 dimostra che non vi sono differenze tra gruppo intervento (24 home visit da parte di una infermiera con uno specifico programma di sostegno verso la madre) e gruppo di controllo (8 home visit) in una popolazione di basso livello socioeconomico in riferimento alle condizioni di salute infantile. In particolare non ci sono state differenze su vaccinazioni, ricoveri e otiti così come nella diagnosi di malattie respiratorie infettive documentate da visite mediche [7]. Segnaliamo che l'argomento Home visit è già stato trattato in una Newsletter pediatrica del 2005: Interventi di carattere socio-sanitario in donne e bambini svantaggiati [8].

### Che cosa aggiunge questo studio

Un programma di home visit che contempla anche la partecipazione di personale volontario purché addestrato può essere efficace in alcune misure di esito sulla salute infantile. Dei vari esiti socio sanitari che possono beneficiare di un intervento di home visiting, questo studio fornisce informazioni per quanta riguarda l'utilizzo dei servizi sanitari per il bambino da parte dei genitori.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** tra i punti di debolezza dello studio si segnalano: la mancata definizione degli eventuali servizi offerti al gruppo di controllo; la non dichiarata cecità di chi ha condotto l'analisi; il mancato utilizzo dei dati amministrativi (accessi e ricoveri ospedalieri, accessi dal medico di cure primarie) per misurare gli esiti, basati solo sul ricordo anamnestico dei genitori (recall bias). Il 21% del gruppo di trattamento ha rifiutato

l'intervento. Gli esiti sono stati misurati usando l'ITT analysis e il contamination-adjusted intention-to-treat model (CA-ITT), un sistema per ridurre la sottostima dei risultati legata alla non aderenza dei soggetti al trattamento assegnato. Sarebbe stato interessante ricevere informazioni anche sugli altri obiettivi del programma non riportati nell'articolo (durata allattamento, sicurezza nell'ambiente domestico, etc).

**Esiti:** rilevanti e chiaramente descritti.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di non avere rapporti finanziari relativi a questo articolo. Lo studio è stato finanziato da fondazioni private.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** si tratta di una popolazione simile a quella che afferrisce agli studi pediatrici italiani.

**Tipo di intervento:** l'intervento di sostegno ai genitori mediante visite domiciliari viene effettuato con modalità diverse anche in varie zone italiane senza attualmente una misurazione di efficacia pubblicata su riviste scientifiche. L'utilizzo di personale non professionista in aggiunta a personale sanitario, proposto dallo studio, potrebbe essere una valida modalità per incrementarne la diffusione.

1. Sama-Miller E, Akers L, Mraz-Esposito A, et al. Home Visiting Evidence of Effectiveness Review: Executive Summary. Office of Planning, Research and Evaluation, Administration for Children and Families, U.S. Department of Health and Human Services. Washington DC, 2016
2. Yonemoto N, Dowswell T, Nagai S, et al. Schedules for home visits in the early postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 23;(7):CD009326
3. <http://www.nursefamilypartnership.org/>
4. Koniak-Griffin D, Anderson NL, Brecht ML, et al. Public health nursing care for adolescent mothers: impact on infant health and selected maternal outcomes at 1 year postbirth. *J Adolesc Health.* 2002;30(1):44-54
5. Fergusson DM, Grant H, Horwood LJ, et al. Randomized trial of the Early Start program of home visitation. *Pediatrics.* 2005;116(6):e803-9
6. Dodge KA, Goodman WB, Murphy RA, et al. Randomized controlled trial of universal postnatal nurse home visiting: impact on emergency care. *Pediatrics* 2013; 132(Suppl 2): S140-6
7. Meghea CI, Li B, Zhu Q, et al. Infant health effects of a nurse-community health worker home visitation programme: a randomized controlled trial. *Child Care Health Dev.* 2013;39(1):27-35
8. Newsletter pediatrica 2005;2(6):25

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo:

Claudia Grossi, Barbara Andreola, Valentina Savio, Silvia Cavinato, Laura Todesco, Patrizia Bonin, Paolo Schievano, Giacomo Toffol, Maria Luisa Zuccolo.

## Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (aprile-giugno 2017)

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 2017. 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-giugno 2017 (Issue 4- 6 2017)

1. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis
2. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy
3. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis
4. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease
5. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants
6. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage
7. Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever
8. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for tracheal intubation in children (excluding neonates)
9. Vaccines for the common cold
10. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy
11. Avoidance versus use of neuromuscular blocking agents for improving conditions during tracheal intubation or direct laryngoscopy in adults and adolescents
12. Family therapy for autism spectrum disorders
13. Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation
14. Oral calorie supplements for cystic fibrosis
15. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis
16. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies
17. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women
18. Exercise interventions for cerebral palsy
19. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section
20. Focal laser treatment in addition to chemotherapy for retinoblastoma
21. Incentives for preventing smoking in children and adolescents
22. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy
23. Mass media interventions for preventing smoking in young people

24. Early versus delayed appendicectomy for appendiceal phlegmon or abscess
25. Management for intussusception in children

### Revisioni sistematiche di area pediatrica aggiornate aprile-giugno 2017 (Issue 4-6 2017)

1. Iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy for patients with newly diagnosed high-risk neuroblastoma
2. Assessment and support during early labour for improving birth outcomes
3. Lay-led and peer support interventions for adolescents with asthma
4. Routine oro/nasopharyngeal suction versus no suction at birth
5. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma
6. Magnesium for treating sickle cell disease
7. Autologous hematopoietic stem cell transplantation following high-dose chemotherapy for nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas
8. Patient-controlled analgesia with remifentanyl versus alternative parenteral methods for pain management in labour
9. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy
10. Asthma education for school staff
11. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants
12. Infant pacifiers for reduction in risk of sudden infant death syndrome
13. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum
14. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease

### Revisioni sistematiche di area pediatrica ritirate aprile-giugno 2017 (Issue 4-6, 2017)

1. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy

Questa revisione pubblicata il 25 maggio 2017 è stata ritirata a causa di un errore nella raccolta dei dati con la possibile conseguenza in una alterazione delle conclusioni. La revisione sarà pubblicata dopo una revisione degli autori e un percorso di peer review.

## Aspirazione naso/orofaringea di routine verso nessuna aspirazione alla nascita

Foster J.P. et al.

*Routine oro/nasopharyngeal suction versus no suction at birth*  
The Cochrane Library, 2017

Alla nascita l'aspirazione naso-oro-faringea di routine del liquido amniotico (tinto o meno di meconio) ha effetti sulla morbilità e mortalità? Sono stati selezionati 8 RCT per un totale di 4.011 neonati a termine. Complessivamente non ci sono differenze statistiche significative rispetto a mortalità (RR 2.29, IC 95% 0.94, 5.53, I2 = 0%, 2 studi, 3023 partecipanti), necessità di rianimazione (RR 0.85, IC 95% 0.69, 1.06; I2 = 0%, 5 studi, 3.791 partecipanti), ricovero in terapia intensiva neonatale (RR 0.82, IC 95% 0.62, 1.08; I2 = 27%, 2 studi, 997 partecipanti) e APGAR a 5 minuti (MD -0.03, IC 95% -0.08, 0.02; I2 non valutata, 3 studi, 330 partecipanti). Attualmente non si possono trarre conclusioni definitive a favore o contro questa pratica. Occorrono inoltre studi specifici su neonati pretermine e che valutino outcome di neurosviluppo a lungo termine.

## Supplementazione con multipli micronutrienti durante la gravidanza

Haider B.A. et al.

*Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy*  
The Cochrane Library, 2017

La supplementazione multipla di micronutrienti rispetto alla sola supplementazione di ferro e acido folico è più efficace nei paesi a basso e medio reddito per ridurre i neonati di basso peso per l'età gestazionale (RR 0.88, IC 95% 0.85, 0.91; evidenza di qualità elevata) e i piccoli per l'età gestazionale (RR 0.92, IC 95% 0.86, 0.98; evidenza di qualità moderata). Non si modificano invece altri parametri quali: gli aborti, le nascite premature, i nati morti, la mortalità perinatale, la mortalità neonatale, la mortalità materna, l'anemia materna nel terzo trimestre, la probabilità di parto cesareo. Questa è l'evidenza forte che emerge dalla revisione di 17 studi che hanno analizzato 137.791 donne, di cui 15 effettuati in paesi in via di sviluppo. Dei rimanenti 2 studi eseguiti verso placebo in UK, solo uno ha valutato questi outcome non trovando differenze significative.

## Supplementazione di arginina per prevenire l'enterocolite necrotizzante nei nati pretermine

Shah P.S. et al.

*Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants*  
The Cochrane Library, 2017

La supplementazione di arginina per i neonati pretermine sembra essere efficace nel ridurre l'incidenza dell'enterocolite necrotizzante neonatale (NEC). Questo è quanto emerge da 3 studi di buona qualità che hanno considerato 285 neonati di meno di 34 settimane di età gestazionale. Il rischio relativo di NEC nel gruppo che ha assunto l'arginina rispetto al placebo è stato di 0.38 (RR 0.38, IC 95% 0.23, 0.64; I2 = 27%), con un NNT di 6 (IC 95% 4, 10). I ricercatori non hanno riportato alcun effetto collaterale significativo (es. riduzione della pressione sanguigna e alterazioni del controllo glicemico) direttamente attribuibile a troppa argi-

nina nei primi 28 giorni e uno studio non ha riportato ritardi di sviluppo a lungo termine (36 mesi). Occorre un ampio studio multicentrico focalizzato sugli stadi più avanzati della NEC, per confermare questi dati.

## Interventi per il mollusco contagioso cutaneo

Van der Wouden J.C. et al.

*Interventions for cutaneous molluscum contagiosum*  
The Cochrane Library, 2017

Qual è la miglior terapia per il mollusco contagioso senza trasmissione sessuale nei soggetti immunocompetenti? Questa revisione è un aggiornamento della precedente del 2009 a cui aggiunge 11 nuovi studi per un totale di 22 di cui 20 su terapia topica e 2 su terapia sistemica, con 1.650 partecipanti in totale. Solo 5 studi sono stati considerati a basso rischio di bias, mentre per gli altri è stato difficile dare un giudizio a causa della frequente mancanza di informazioni in particolare sull'allocatione dei pazienti. Molti trattamenti comuni per il mollusco, come la distruzione fisica, non sono stati adeguatamente valutati, mentre sono stati inclusi trattamenti che non fanno parte della pratica standard. Sono state analizzate le seguenti terapie: imiquimod 5%, criospray, idrossido di potassio al 10%, olio australiano di mirto e limone 10%, crema al benzoin perossido, tretinoina 0.05%, nitrito di sodio 5%, acido salicilico 5%, olio tea tree, olio tea tree con iodio, soluzione al povidone di iodio 10% con 50% di acido salicilico. Eccetto che per gli studi che hanno valutato l'Imiquimod topico (4 studi ampi, di qualità medio-elevata), per tutti gli altri studi analizzati la qualità delle evidenze è bassa, trattandosi di studi piccoli, con elevata perdita al follow-up, senza analisi per intention to treat. Prove di qualità media-alta mostrano che l'imiquimod al 5% non è superiore al suo veicolo nella risoluzione delle lesioni a breve (12 settimane) medio (18 settimane) e lungo termine (28 settimane) e non ci sono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda gli effetti avversi generali. Gli autori concludono che non c'è evidenza di superiorità di un trattamento rispetto ad un altro, pertanto attualmente la risoluzione spontanea è da considerarsi la miglior strategia terapeutica.

## Terapia familiare per i disordini dello spettro autistico

Spain D. et al.

*Family therapy for autism spectrum disorders*  
The Cochrane Library, 2017

La terapia familiare è stata progettata per aiutare i famigliari di soggetti autistici a comprendere situazioni difficili e ad aiutarli a lavorare insieme per sviluppare nuovi modi di pensare e gestire queste difficoltà. È importante sapere se la terapia familiare può essere utile, dato che i sintomi principali dell'autismo e le difficoltà aggiuntive che le persone possono sperimentare hanno spesso un impatto su tutta la famiglia. Attualmente ci sono alcuni studi che hanno indagato i benefici della terapia familiare e che ne hanno dimostrato un beneficio in termini di miglioramento della comunicazione, gestione dello stress e di adattamento psicologico ma senza un confronto in RCT con altri tipi di terapia psicologica o di intervento per i famigliari dei soggetti autistici.

## Incentivi per prevenire l'abitudine al fumo in bambini e adolescenti

Hefler M. et al.

*Incentives for preventing smoking in children and adolescents*  
The Cochrane Library, 2017

Sembra che la competizione tra classi non sia un metodo efficace nel ridurre la percentuale di ragazzi che iniziano a fumare. Questo è quello che emerge dall'aggiornamento di questa revisione che ha analizzato 8 studi, 7 dei quali appartenenti al circuito europeo "Concorso di Classe Smokefree" che coinvolge i ragazzi tra 11 e 14 anni e che premia le classi che hanno almeno un 90% di non fumatori in un periodo di 6 mesi.

## Interventi dei mass media per prevenire l'abitudine al fumo nei giovani

Carson K.V. et al.

*Mass media interventions for preventing smoking in young people*  
The Cochrane Library, 2017

Non si possono trarre conclusioni dall'analisi degli studi che hanno investigato le campagne di prevenzione dell'abitudine al fumo per i giovani attraverso i mass media a causa di incoerenza tra gli studi sia nel design che nei risultati e a causa di questioni metodologiche tra gli studi inclusi. Sono stati selezionati 8 studi, su 52.746 partecipanti. Sette sono stati condotti negli Usa e 1 in Norvegia. Tre su otto studi (17.385) hanno rilevato che l'intervento è stato efficace nel prevenire il fumo nei giovani. I restanti cinque studi non hanno rilevato alcun effetto. Sebbene ci siano stati sovrapposizioni tra i programmi efficaci e quelli inefficaci, le campagne efficaci tendevano a durare più a lungo (minimo 3

anni) e sono state più intense (più tempo di contatto) sia per gli spot (durata minima di quattro settimane su più canali multimediali con 167 e 350 spot TV e radio) sia per le lezioni scolastiche (minimo otto lezioni per grado). L'implementazione di componenti combinati scolastici (ad esempio poster a scuola) e l'utilizzo di messaggi multimediali ripetitivi consegnati da più canali (ad esempio giornali, radio, televisione) sembrano contribuire alle campagne di successo. Sono necessari studi metodologicamente rigorosi che indagano anche l'effetto dei social media e le nuove forme di tecnologia come parte delle campagne di prevenzione dell'abitudine al fumo nei giovani.

## Trattamento per l'invaginazione intestinale

Gluckman S. et al.

*Management for intussusception in children*  
The Cochrane Library, 2017

Qual è la gestione migliore per l'invaginazione intestinale? Sono stati individuati 6 RCT per un totale di 822 partecipanti e 3 studi attualmente in corso. La qualità complessiva degli studi è stata giudicata bassa. Due studi hanno evidenziato che il clisma iniziale con aria sarebbe più efficace di un clisma liquido per risolvere l'invaginazione (RR 1.28, IC 95% 1.10, 1.49; 199 partecipanti, evidenza di bassa qualità) e altri due studi hanno evidenziato che la somministrazione di desametasone per os ridurrebbe la ricorrenza dell'invaginazione indipendentemente che questa si sia risolta con un clisma ad aria o con liquido (RR 0.14, IC 95% 0.03, 0.60; 299 partecipanti; evidenza di bassa qualità). Mancano studi che hanno valutato il trattamento chirurgico. Sarà necessario esplorare questi risultati in futuro con studi più ampi e meglio condotti.

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

## Le raccomandazioni dell'Associazione Americana di Cardiologia su diagnosi, trattamento e follow-up a lungo termine della malattia di Kawasaki

*Commento a cura di Martina Fornaro e Enrico Valletta*

*U.O. Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì*

A distanza di tredici anni dalle precedenti linee guida, l'American Heart Association (AHA) aggiorna le conoscenze su diagnosi, trattamento e prognosi della malattia di Kawasaki (MK) [1]. Lungo questo periodo, molti dati sono stati raccolti e molta esperienza è stata accumulata su una patologia infiammatoria che oggi sappiamo interessare le arterie di medio calibro (arterite necrotizzante) in tutti gli organi e tessuti e che ha la sua complicanza più temibile negli aneurismi delle coronarie in fase acuta e nella stenosi coronarica a distanza anche di molti anni. Grande attenzione, quindi, del mondo cardiologico per una malattia "giovane" (la prima pubblicazione in lingua inglese è del 1976), sulla cui patogenesi si conosce ancora troppo poco e che è oggi la causa più frequente di cardiopatia acquisita in età pediatrica oltre che responsabile di un numero imprecisato (ma probabilmente significativo) di cardiopatie ischemiche nell'adulto. Non bisogna, d'altra parte, dimenticare la "paternità" tutta giapponese della MK (l'incidenza è almeno 10 volte superiore rispetto a quella del mondo occidentale) e le recenti linee-guida dei cardiologi giapponesi, frutto di un'indiscutibile esperienza casistica [2]. Sono giapponesi i primi approcci terapeutici con le immunoglobuline endovena (IEV), il trattamento a dosaggio "ridotto" (30-50 mg/kg/die) con acido acetilsalicilico (ASA) (e un po' alla volta anche noi europei siamo andati in quella direzione), gli score per stratificare i pazienti e individuare quelli a più elevato rischio di complicanze, e un più deciso sdoganamento del corticosteroide come farmaco cardine nel trattamento della fase infiammatoria acuta della malattia. Non a caso, per la stesura delle attuali linee-guida, l'AHA ha chiamato a fare parte del panel anche alcuni esperti giapponesi e taiwanesi. Il documento è cospicuo (oltre 70 pagine e 400 voci bibliografiche) e, com'era da attendersi, per buona parte dedicato alla diagnosi, stadiazione del rischio e trattamento (medico e/o interventistico) delle complicanze cardiologiche (aneurismi, trombosi e stenosi delle coronarie e infarto del miocardio) a breve e lungo termine, nel bambino e nell'adulto. A confermare che, in fondo, l'interessamento cardiaco è quello che più preoccupa e che deve guidare tutto il percorso terapeutico; quasi tutti i decessi in corso di MK sono dovuti a complicanze cardiologiche con un picco di mortalità tra i 15 e i 45 giorni dalla comparsa della febbre. Per il pediatra, le indicazioni contenute nella linea-guida sono molte e importanti. Vediamone alcune. Anzitutto il concetto di MK come di un'arteriopatia infiammatoria generalizzata che coinvolge, oltre al cuore, fegato (epatite), polmoni (polmonite interstiziale), apparato gastrointestinale (addominalgia, vomito, diarrea, idrope della colecisti), meningi (meningite asettica), vie urinarie (piuria), pancreas (pancreatite) e linfonodi (linfoadenite). Il danno acuto (arterite necrotizzante) lascia il posto ad un processo infiltrativo cellulare e proliferativo miofibroblastico che può progredire attivamente nel corso di mesi o anni dopo l'evento acuto riducendo progressivamente

il calibro arterioso. Grande attenzione è riservata alla precocità della diagnosi, soprattutto nelle forme atipiche/incomplete, e all'individuazione dei soggetti che per età, sintomi e modalità di presentazione appaiono a maggiore rischio di complicanze cardiache. La MK va considerata in qualsiasi bambino con febbre prolungata e senza causa apparente che abbia anche uno solo dei segni/sintomi principali di MK, con un indice di sospetto ancora maggiore se si tratta di un lattante anche con scarsa sintomatologia di accompagnamento. MK atipiche/incomplete, lattanti e adolescenti sono a più elevato rischio di ritardo diagnostico e quindi terapeutico; attendere che l'evidenza ecocardiografica di una valvulopatia della mitrale o di una dilatazione coronarica ci confermi il sospetto significa avere perso, forse irrimediabilmente, tempo prezioso. Diagnosi precoce, quindi, per avviare una terapia tempestiva che può e deve iniziare non appena si sia raggiunta la ragionevole convinzione di trovarsi di fronte ad una MK e, comunque, entro 10 giorni dall'inizio della febbre (meglio sarebbe, per i giapponesi, entro 7 giorni). Le IEV restano, senza discussione, il cardine del trattamento, ad alto dosaggio (2 g/kg) e in singola infusione; nonostante questo il 4-5% dei bambini svilupperà un aneurisma coronarico, ma rispetto al 25% dell'era pre-IEV il passo in avanti è stato considerevole. L'ASA viene ancora proposto con la doppia opzione del dosaggio USA (80-100 mg/kg/die) o giapponese-europeo (30-50 mg/kg/die), ma il suo ruolo antinfiammatorio sembra insidiato dal crescente interesse per l'impiego dei corticosteroidi nelle fasi precoci della malattia e con indicazioni sempre meno restrittive. Nell'esperienza prevalentemente giapponese, l'impiego dello steroide (in singola dose elevata o ad un dosaggio minore ma protratto per giorni/settimane) nei pazienti a più elevato rischio di non risposta alle IEV ridurrebbe significativamente il rischio coronaropatico, la durata della malattia e il tasso di non-responsività al trattamento con IEV. L'azione antinfiammatoria dello steroide si avvia, quindi, a ricoprire un ruolo potenzialmente importante nel modificare la prognosi della MK e se oggi "funziona" nelle forme a più elevato rischio, domani potrebbe trovare definitiva indicazione anche nelle MK meno gravi [3]. Nonostante questo, le linee-guida dell'AHA appaiono oggi ancora prudenti, lasciando intendere che la MK nei pazienti giapponesi potrebbe essere un po' diversa da quella degli occidentali e che occorre raccogliere ulteriori e analoghe esperienze anche al di fuori del Giappone. A parte questa sfumata contrapposizione, la complessiva apertura allo steroide appare molto promettente e anche l'infliximab guadagna qualche posizione come seconda linea di trattamento dopo la prima infusione di IEV. Ultima segnalazione meritano gli aspetti specifici di valutazione cardiologica della malattia. Tra questi, grande attenzione viene rivolta alla corretta misurazione ecografica del calibro delle coronarie (che deve tenere conto degli Z-score normalizzati per la superficie corporea) e delle sue

modificazioni. E' questo un dato di estrema importanza perché consente una precisa stratificazione del rischio per ciascun paziente, fornendo indicazioni terapeutiche e prognostiche e determinando durata, frequenza e invasività del successivo follow-up cardiologico. In questa prospettiva, pediatra e cardiologo (che abbia adeguata consuetudine con la MK) dovranno procedere in stretta collaborazione fino dalle prime fasi della malattia. Infine, chi volesse ripercorre la ancor breve storia della MK può leggere con interesse quanto Tomisaku Kawasaki stesso racconta della malattia e di se stesso [4].

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-e999
2. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology. Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int* 2014;56:135-58
3. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan 27;1:CD011188
4. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2014;17:597-600

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease

A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association

**BACKGROUND:** Kawasaki disease is an acute vasculitis of childhood that leads to coronary artery aneurysms in ~25% of untreated cases. It has been reported worldwide and is the leading cause of acquired heart disease in children in developed countries.

**METHODS AND RESULTS:** To revise the previous American Heart Association guidelines, a multidisciplinary writing group of experts was convened to review and appraise available evidence and practice-based opinion, as well as to provide updated recommendations for diagnosis, treatment of the acute illness, and long-term management. Although the cause remains unknown, discussion sections highlight new insights into the epidemiology, genetics, pathogenesis, pathology, natural history, and long-term outcomes. Prompt diagnosis is essential, and an updated algorithm defines supplemental information to be used to assist the diagnosis when classic clinical criteria are incomplete. Although intravenous immune globulin is the mainstay of initial treatment, the role for additional primary therapy in selected patients is discussed. Approximately 10% to 20% of patients do not respond to initial intravenous immune globulin, and recommendations for additional therapies are provided. Careful initial management of evolving coronary artery abnormalities is essential, necessitating an increased frequency of assessments and escalation of thromboprophylaxis. Risk stratification for long-term management is based primarily on maximal coronary artery luminal dimensions, normalized as Z scores, and is calibrated to both past and current involvement. Patients with aneurysms require life-long and uninterrupted cardiology follow-up.

**CONCLUSIONS:** These recommendations provide updated and best evidence-based guidance to healthcare providers who diagnose and manage Kawasaki disease, but clinical decision making should be individualized to specific patient circumstances.

Brian W. McCrindle, MD, MPH, FAHA, Chair  
 Anne H. Rowley, MD  
 Jane W. Newburger, MD, MPH, FAHA  
 Jane C. Burns, MD  
 Anne F. Bolger, MD, FAHA  
 Michael Gewitz, MD, FAHA  
 Annette L. Baker, MSN, RN, CPNP  
 Mary Anne Jackson, MD  
 Masato Takahashi, MD, FAHA  
 Pinak B. Shah, MD  
 Tohru Kobayashi, MD, PhD  
 Mei-Hwai Wu, MD, PhD  
 Tsutomu T. Saji, MD, FAHA  
 Elniède Pahl, MD, FAHA, Co-Chair

On behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention

**Key Words:** AHA Scientific Statements ■ aneurysm ■ arteritis ■ coronary vessels ■ immunoglobulins, intravenous ■ Kawasaki syndrome ■ thrombosis ■ vasculitis  
 © 2017 American Heart Association, Inc.

Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> by guest on August 28, 2017

*Circulation*. 2017;135:00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484

TBD, 2017 e1

CLINICAL STATEMENTS AND GUIDELINES

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

## Disuguaglianze e prima infanzia. Interventi precoci per un futuro in salute

*Commento a cura di Chiara Saraceno*

*Sociologa, Torino*

Lo sguardo a tutto tondo sulle disuguaglianze tra bambini offerto da questo documento non è scontato, non solo tra i pediatri, ma anche, ed è più grave, tra i policy makers, che, a fronte di una situazione che oserei dire è drammatica oltre che fortemente ingiusta, su questi temi oscillano tra l'indifferenza e l'intervento spot. L'Italia è uno dei paesi sviluppati in cui l'incidenza della povertà è più alta tra i minori che nel resto della popolazione. Ciò è dovuto al fatto che nel nostro paese la povertà è fortemente concentrata nelle famiglie numerose, dove ci sono tre o più figli, che sono anche quelle più frequentemente mono-reddito, stante la difficoltà per la madre, specie se a bassa istruzione, di conciliare lavoro familiare e lavoro remunerato. Se, infatti, non avere nessun occupato in famiglia espone automaticamente al rischio di povertà, avere un occupato non sempre è sufficiente a proteggere dalla povertà, se il reddito da lavoro è modesto e insufficiente a coprire i bisogni di una famiglia numerosa. La povertà è anche fortemente concentrata nel Mezzogiorno e tra i figli di stranieri. Ciò non significa che non ci siano minori poveri nelle regioni settentrionali. Al contrario, in cifre assolute (non percentuali) ce ne è qualcuno di più nel Nord che nel Mezzogiorno, stante la maggiore ampiezza demografica della popolazione settentrionale ed anche la maggiore presenza di stranieri al Nord. Essere poveri da bambini e ragazzi, specie quando si combina con una bassa istruzione dei genitori ha effetti negativi complessivi sia immediati, sia di lungo periodo. Incide negativamente sulla salute, sullo sviluppo cognitivo, persino sulla normale socialità. Ad esempio, una ricerca effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità sui bambini della scuola elementare ha trovato che è obeso il 14.5% dei bambini i cui genitori hanno frequentato la sola scuola dell'obbligo, a fronte del 9.5% di quelli con i genitori diplomati e al 5.5% di quelli con i genitori laureati. I bambini sovrappeso e obesi sono inoltre molto più frequenti nelle regioni meridionali che in quelle centrali e settentrionali. Una distribuzione simile si trova per i bambini che non mangiano regolarmente frutta e verdura fresche. I bambini che vivono nelle famiglie più disagiate e abitano nel Mezzogiorno fanno anche meno attività sportive. La povertà economica, una alimentazione inadeguata e la mancanza di attività sportive, unitamente all'assenza di attività culturali in senso lato, ha un effetto negativo anche sullo sviluppo cognitivo. Come mostrano i dati dell'indagine OCSE/PISA sulle competenze cognitive degli adolescenti, l'Italia è uno dei paesi sviluppati in cui le disuguaglianze sociali incidono di più. Il 47% dei quindicenni in famiglie svantaggiate non ha le competenze matematiche proprie della sua età, rispetto al 9% dei coetanei meno svantaggiati. Per la capacità di comprensione linguistica i dati sono rispettivamente 47% e 6%, con i figli di stranieri e coloro che vivono nel Mezzogiorno in netto svantaggio. Difficile pensare che questo enorme svantaggio sia recuperabile successivamente,

laddove un intervento precoce e continuativo sembra viceversa avere una significativa efficacia. Ad esempio, a parità di cattive condizioni economiche, l'aver frequentato almeno un anno di nido ha effetti positivi sullo sviluppo cognitivo a quindici anni, suggerendo che i servizi per la primissima infanzia andrebbero rafforzati quantitativamente e qualitativamente, specie là dove c'è più concentrazione di bambini svantaggiati. Lo stesso vale per il tempo pieno scolastico, come modalità per arricchire il curriculum della crescita dei bambini più svantaggiati, non già solo intensificando l'apprendimento curricolare e garantendo almeno un pasto al giorno nutrizionalmente adeguato, ma offrendo la possibilità di attività extracurricolari anche a chi ha genitori che non possono permetterselo e/o non ne vedono la necessità. Hanno ragione, quindi, gli estensori di questo documento a sostenere la necessità di un approccio integrato e multilivello. Purtroppo, invece, la geografia disegnata dalle opportunità offerte dalle politiche pubbliche mostra che queste si sovrappongono alle disuguaglianze, invece che ridurle. Come i nidi, anche le scuole a tempo pieno sono scarse nel Mezzogiorno, come lo è in generale l'offerta di spazi accessibili per le attività sportive e di attività extracurricolari. C'è da sperare che le iniziative sperimentali di contrasto alla povertà educativa, avviate quest'anno, non rimangano, appunto, solo sperimentali, ma divengano parte integrante sia dell'organizzazione scolastica, sia delle azioni di recupero e rivitalizzazione delle periferie. Naturalmente, il contrasto alla povertà educativa il più precocemente possibile non può sostituire il contrasto alla povertà economica. Anche qui, occorrono interventi integrati: da trasferimenti monetari per sostenere il costo dei figli meno frammentati e più efficienti di quelli attualmente esistenti in Italia a investimenti nella formazione e riqualificazione degli adulti, in modo da migliorarne l'occupabilità, fino a forme di integrazione del reddito per raggiungere la soglia ritenuta minima indispensabile a soddisfare i bisogni essenziali, inclusi quelli relativi ad una crescita adeguata. Aggiungo che gli stessi servizi che sarebbero necessari per rafforzare lo sviluppo dei bambini più svantaggiati – nidi, scuole materne e dell'obbligo a tempo pieno, attività extracurricolari, ovviamente di qualità – oltre a produrre domanda di lavoro, costituirebbero uno strumento indispensabile di conciliazione famiglia-lavoro proprio per quelle madri che più hanno difficoltà ad entrare e rimanere nel mercato del lavoro: quelle a bassa qualifica, con redditi familiari modesti quando non insufficienti, e che hanno più figli. Non solo, offrirebbero loro anche importanti luoghi di confronto e apprendimento sulla crescita dei loro bambini, mettendo in atto un processo di muto rinforzo.



## **Disuguaglianze e prima infanzia. Interventi precoci per un futuro in salute**

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

## LA SALUTE DEI BAMBINI IN ITALIA. DOVE VA LA PEDIATRIA? IL PUNTO DI VISTA E LE PROPOSTE DELL'ACP

### Garantire ai bambini con bisogni speciali cure di buon livello con percorsi integrati, uso di nuove tecnologie e definizione di responsabilità nella continuità delle cure

*Commento a cura di Massimo Farneti  
Pediatria*

Il documento "La Salute dei Bambini in Italia. dove va la pediatria? Il punto di vista e le proposte dell' ACP", prodotto ed approvato in assemblea nel giugno 2014, affronta i temi essenziali per un piano nazionale per l'infanzia e propone alcuni spunti al Governo nazionale ed ai Governi regionali raggruppandoli in otto punti. Dopo i due commenti di Dante Baronciani e Simona di Mario, ospitati nei precedenti numeri delle Pagine elettroniche di Quaderni ACP, riproponiamo in questo numero un tema cruciale del documento, i bambini più vulnerabili, con una riflessione sull'esistente oggi, i cambiamenti avvenuti, i risultati raggiunti e sulle nuove politiche e forme assistenziali necessarie ma ancora da costruire.

Due importanti cambiamenti sono recentemente avvenuti nell'area delle disabilità e malattie croniche ad alta complessità, entrambi per interventi legislativi/normativi nazionali:

a) la cosiddetta legge "Dopo di noi" sull'assistenza a favore delle persone con disabilità grave senza sostegno familiare (legge 22/06/2016 n112);

b) il "Piano nazionale della cronicità" approvato dalla conferenza Stato Regioni nella seduta del 15/09/2016.

Nei due elaborati sono presenti buone indicazioni e obiettivi rilevanti, il punto critico è che quasi tutto è demandato a decreti applicativi nazionali e regionali e sappiamo quanto diversificato sia il panorama sanitario regionale. Può essere motivo di soddisfazione rilevare che l'impostazione generale del "Piano nazionale della cronicità" coincida con quella del documento ACP, in particolare il punto in cui si affronta la necessità di un coordinamento della assistenza fra ospedale, cure primarie e agenzie non sanitarie (servizi sociali, agenzie educative, volontariato, società sportive, ecc.). A più riprese viene sottolineato il bisogno di creare un "team clinico assistenziale" multi professionale integrato e la individuazione al suo interno di una figura di team leader che coordini l'assistenza al bambino e alla famiglia per giungere al cosiddetto "Patto di cura". Tali indicazioni che appaiono essenziali per migliorare l'assistenza nell'area delle disabilità e malattie croniche ad alta complessità trovano grandi difficoltà di applicazione sia per la già citata enorme differenziazione regionale nella organizzazione delle aziende USL sia per il graduale ma inesorabile abbandono in ambito pediatrico, di una figura di sanità pubblica (pediatra di comunità) con funzione di facilitazione e coordinamento delle varie figure che ruotano intorno alle famiglie di bambini con disabilità e malattie croniche ad alta complessità. Tale funzione potrebbe essere forse recuperata se sarà attuata la parte della "riforma Balduzzi" sulla organizzazione della assistenza territoriale basata sulle Unità Complesse di Cure Primarie

ove i pediatri di famiglia che lavorano in pediatrie di gruppo possono strutturarsi come gestori complessivi anche della assistenza alle famiglie di bambini con disabilità e malattie croniche ad alta complessità. Per ora, come in altri campi, siamo all'Italia "a macchia di leopardo", con esperienze avanzate di assistenza integrata ma che non riescono ad accreditarsi come sistemi di cura almeno regionali. Entrando più in profondità su aspetti peculiari dell'assistenza ai bambini con disabilità e malattie croniche ad alta complessità vorrei focalizzarmi su quattro punti:

a) le cause di disabilità o di cronicità ad alta complessità in pediatria sono dovute, come recita il "Piano nazionale della cronicità" da "poche condizioni frequenti e molte rare...". Ciò rappresenta una peculiarità negativa poiché i Centri di cura delle malattie rare sono giustamente pochi e spesso distanti dalla residenza dei bambini, tutto ciò causa maggiori difficoltà di contatto e condivisione tra pediatra del Centro e pediatra di famiglia. E' necessario sviluppare modelli organizzativi per avvicinare questi due ambiti, entrambi fondamentali per l'assistenza. Per i centri "regionali" potrebbero ipotizzarsi meeting periodici (almeno uno all'anno) in cui i pediatri del Centro si recano nelle AUSL di riferimento e discutono con le equipe curanti (con la presenza della pediatria ospedaliera locale) dei principali problemi assistenziali dei bambini in carico. Alla fine del meeting un incontro con i genitori potrebbe concludere la giornata e renderebbe visibile l'alleanza terapeutica fra Centro ed equipe curante aziendale;

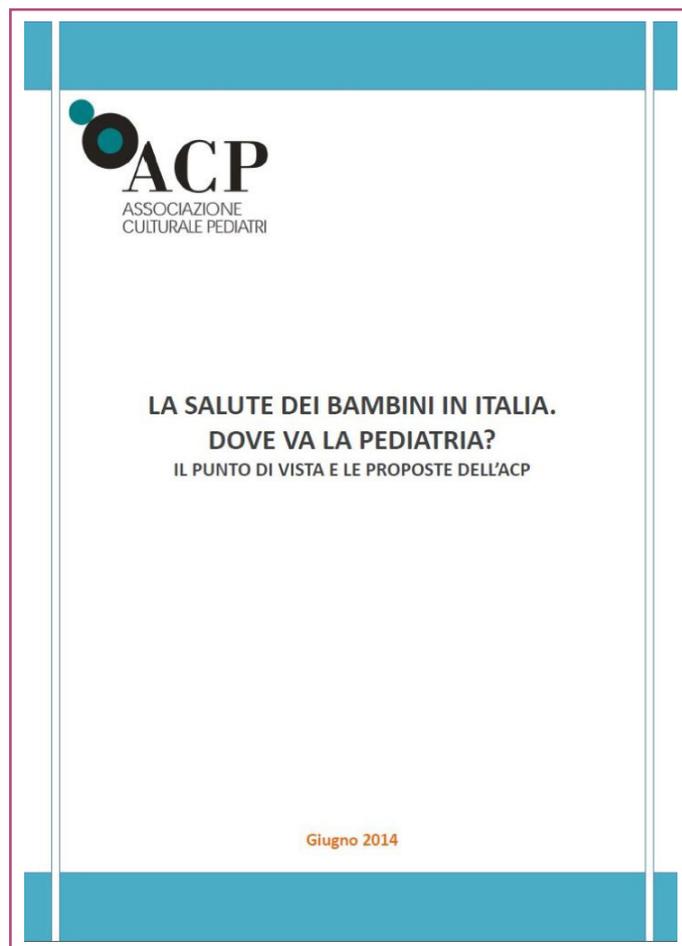
b) le migliorate cure spesso permettono ai bambini con disabilità e malattie croniche ad alta complessità una lunga sopravvivenza, si stanno ponendo e sempre più in futuro si porranno, problemi di gestione di adulti con disabilità e malattie croniche congenite o insorte nell'infanzia. Il pediatra deve preparare per tempo il passaggio in cura al medico di medicina generale che rischia se non ben supportato e indirizzato di svolgere una mera funzione di "compilatore di ricette e certificati". L'area sociale in contemporanea deve preparare il passaggio dalla scuola al lavoro (ove possibile) o a centri diurni di assistenza e ciò in molte realtà è attualmente un problema quasi insormontabile;

c) grandi sforzi vengono compiuti per l'assistenza ai bambini con disabilità e malattie croniche ad alta complessità, poco considerati invece sono i loro fratelli e sorelle "sani". Vi è copiosa letteratura sulle difficoltà che essi incontrano nel loro percorso evolutivo. E' giunto il momento di porre loro maggior attenzione soprattutto con progetti ludico-ricreativi in cui possano esprimere la loro necessità di "normalità";

d) a sostegno del punto precedente e del più generale bisogno di "normalità" delle famiglie al fine anche di renderle più capaci di farsi carico del peso della quotidiana assistenza a questa tipologia di pazienti, appare urgente, come riportato nel documento ACP,

che le AUSL si organizzino per offrire “soggiorni di sollievo” ai questi bambini. Accanto a questa tipologia di servizi, ancora poco richiesti dalle famiglie poiché vi è la oggettiva difficoltà per loro di separarsi anche per brevi periodi dal figlio disabile, devono trovare forma servizi di sollievo più “leggeri” ma che incontrerebbero grande favore. L’assistenza domiciliare serale per permettere alla famiglia di uscire “a mangiare una pizza” ne è un esempio a costi relativamente bassi ma di impatto molto significativo. Appare difficilmente comprensibile come servizi così “leggeri” siano una assoluta rarità nel panorama nazionale.

Concludendo vorrei soffermarmi su un punto che riguarda la gestione clinica di questi bambini. Una maggior attenzione va posta alla valutazione del disagio fisico e del dolore, soprattutto nei soggetti con gravi disabilità che non riescono a utilizzare strumenti di comunicazione. La presenza ormai cospicua di scale del dolore per queste categorie di pazienti e di adattamenti italiani per alcune di queste, pone l’urgenza per il pediatra di famiglia di conoscerle e incominciare ad utilizzarle sia nei momenti di acuzie ma anche e soprattutto come strumento di follow-up. In questo ambito la ACP potrebbe svolgere una importante funzione di stimolo e promozione.



# Cambiamento climatico: il ruolo del suolo per contrastare l'aumento dei gas serra

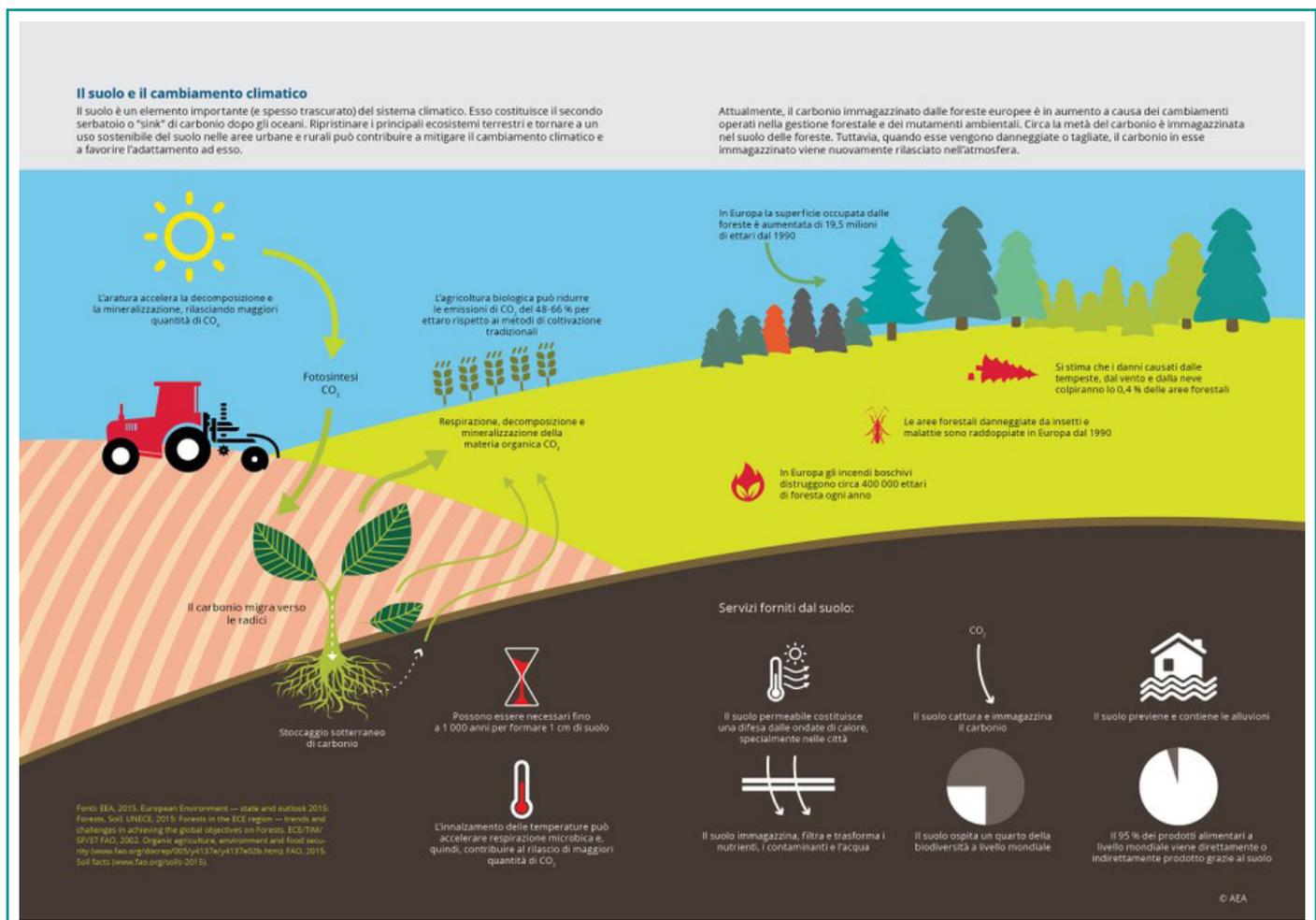
Laura Reali, Giacomo Toffol

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

La salute e lo sviluppo dell'uomo dipendono dalle buone condizioni degli ecosistemi terrestri, che attualmente sono a rischio per colpa delle attività umane. Queste infatti sono responsabili, oltre che del cambiamento climatico, anche di perdita della biodiversità terrestre e marina, acidificazione degli oceani, esaurimento delle acque dolci e degrado del suolo: tutti processi potenzialmente irreversibili [1-2]. Ben noto e ampiamente studiato è il ruolo che hanno meccanismi di compensazione degli effetti del cambiamento climatico svolti da aria e acqua. Meno noto, ma non meno importante è il ruolo del suolo, che costituisce il secondo serbatoio di carbonio, dopo gli oceani (Figura 1) e fornisce numerosi servizi, la cui efficienza è condizionata soprattutto dalla concentrazione atmosferica di CO<sub>2</sub>, ma anche da altri fattori, strettamente correlati tra loro, come la temperatura del pianeta e le attività umane. Un suolo in buona salute e con una vegetazione ricca e florida in generale può contribuire a mitigare

il cambiamento climatico riducendo la CO<sub>2</sub> dell'aria e effettuando un vero e proprio stoccaggio del carbonio, viceversa una cattiva gestione del suolo può provocare l'effetto opposto, facendolo diventare una fonte di emissioni di CO<sub>2</sub>, con conseguente aumento della temperatura e aggravamento del cambiamento climatico [3-4]. Il Global Symposium on Soil Organic Carbon tenutosi a Marzo 2017, ha concluso che «al di là del suo ruolo fondamentale come serbatoio di carbonio, un suolo in buona salute è alla base di molteplici processi ambientali da cui dipende la salute umana e la sicurezza alimentare globale. Un terreno ad alto contenuto di carbonio organico è più fertile e produttivo, è in grado di purificare l'acqua e di contribuire ad aumentare la capacità di resistenza all'impatto del cambiamento climatico. Quindi il miglioramento della salute del suolo del pianeta e l'incremento del suo contenuto di carbonio organico è fondamentale per raggiungere molti degli obiettivi di sviluppo 2030

Figura 1. Suolo e cambiamento climatico (fonte: Agenzia Europea dell'Ambiente, 2016)



stabiliti nell'agenda delle Nazioni Unite, in particolare il secondo obiettivo: «radicare la fame e la malnutrizione» [5].

### Il suolo può essere serbatoio o fonte di emissioni di CO<sub>2</sub>.

#### Ciò dipende dalle attività umane

Il suolo è in grado di immagazzinare la CO<sub>2</sub> atmosferica non utilizzata per la fotosintesi dalle piante e di intrappolarla anche per migliaia di anni come carbonio organico. Questa azione è ancora efficace nel caso di aumenti modesti della temperatura, in grado di favorire la crescita della vegetazione, con conseguente maggiore accumulo di carbonio nelle piante e nel suolo. Se però l'aumento della temperatura dovesse essere troppo elevato, questo accelererebbe l'attività dei microbi nel suolo, con conseguente maggior decomposizione della vegetazione, maggior rilascio di CO<sub>2</sub> in atmosfera e peggioramento dell'effetto serra. Naturalmente questa è una semplificazione, la temperatura è solo una delle variabili in gioco in un sistema così complesso quale è il nostro pianeta. Ma le attività umane sono i fattori più rilevanti e sono in grado di trasformare il più grande serbatoio di carbonio del pianeta in una fonte di emissione di gas serra (CO<sub>2</sub> e Metano soprattutto). Un esempio chiarificatore di questo concetto è quello delle torbiere del nord Europa. Dopo lo sfruttamento della torba a scopi energetici dagli anni '50 ad oggi, le torbiere sono ritornate ad essere un eccellente sistema, per catturare grandi quantità di CO<sub>2</sub> presente nell'atmosfera e ricostituire ingenti serbatoi di metano. Oggi tuttavia quelle stesse torbiere sono di nuovo a rischio, per l'aumento delle temperature determinato dal cambiamento climatico. Si prevede che, per via dello scioglimento del permafrost causato dal progressivo riscaldamento climatico, ci sarà un ingente rilascio di gas serra provenienti dal suolo e in particolare di grandi quantità di metano, un gas serra molto più potente della CO<sub>2</sub> [2-4-6]. Al Global Symposium on Soil Organic Carbon, dove sono state presentate anche Linee guida per la gestione del suolo [7], è stato riportato come attualmente un terzo del suolo del pianeta è degradato e non più in grado di immagazzinare carbonio. Ulteriori danni agli stock di carbonio del suolo, per cattiva gestione dell'uomo, ostacoleranno gli attuali sforzi per limitare l'aumento della temperatura globale, l'incremento di inondazioni, di siccità e degli altri rischi collegati al cambiamento climatico. Nel frattempo, l'aumento delle temperature e la maggiore frequenza di eventi meteorologici estremi porteranno a ulteriori perdite di carbonio organico del suolo. Pertanto il ripristino degli ecosistemi terrestri e una accorta gestione del suolo da parte dei Governi è sempre più urgente [5].

#### Utilizzo del suolo e emissioni di CO<sub>2</sub>

Il modo in cui utilizziamo i terreni influisce quindi fortemente sulla quantità di carbonio che il suolo può trattenere. La trasformazione da un uso naturale del suolo, come foreste e aree umide, ad un uso semi-naturale, come le coltivazioni, o artificiale, come l'edilizia, l'industria e le infrastrutture, ha effetti negativi sull'ambiente: perdita di suolo fertile in maniera permanente e irreversibile, frammentazione del territorio, riduzione della biodiversità, alterazioni del ciclo idrogeologico e modificazioni microclimatiche. Inoltre la crescita e la diffusione delle aree urbane e delle relative infrastrutture determinano un aumento del fabbisogno di trasporto e del consumo di energia, con conseguente aumento dell'inquinamento acustico, delle emissioni di inquinanti atmosferici e di gas serra. Una gestione attenta del suolo è quindi

fondamentale e tutti noi, come attori o come consumatori, dobbiamo prestarvi attenzione. Attualmente il carbonio immagazzinato dalle foreste europee è in aumento, grazie ad una accurata gestione delle foreste stesse. Ma il cambiamento climatico, insieme al taglio e al danneggiamento di grandi quantità di alberi, potrebbero determinare un maggior rilascio nell'atmosfera del carbonio in esse contenuto, contribuendo all'aumento della CO<sub>2</sub> atmosferica [2-4-6]. Questo di fatto avviene nei paesi meno sviluppati, che stanno crescendo al prezzo di ampie trasformazioni delle destinazioni del loro suolo, senza eccessiva preoccupazione delle conseguenze ambientali. In Europa c'è attenzione al cambio di destinazione d'uso del suolo (land-use change), che fa parte di un core set di indicatori proposti dall'United Commission on Sustainable Development e l'Agenzia Europea dell'Ambiente, attraverso il progetto IRENA (Indicator Reporting on the Integration of Environmental Concerns into Agriculture Policy) ha segnalato il Land Use Change tra i 35 indicatori agro-ambientali più importanti, per monitorare l'integrazione delle esigenze ambientali nella definizione della Politica Agricola Comunitaria [8]. Le pratiche agricole sono cruciali per garantire una salvaguardia del suolo. La trasformazione di terreni a pascolo o a prato ad esempio può favorire lo stoccaggio di carbonio nel terreno, magari in misura quantitativamente minore rispetto alle capacità di una foresta, ma in tempi più brevi. L'aratura tradizionale e la lavorazione dei terreni agricoli al contrario accelera la decomposizione, la frammentazione e la mineralizzazione della materia organica. Per mantenere il carbonio e i nutrienti all'interno del suolo, è preferibile ridurre la lavorazione dei terreni, coltivando secondo il principio della rotazione del raccolto, utilizzando le cosiddette "colture da rinnovo" e lasciando i residui della coltivazione sulla superficie del suolo, per proteggerlo dall'erosione. L'importanza di questa pratica è evidente quando si considera che ci vogliono migliaia di anni per formare solo pochi centimetri di suolo fertile. L'agricoltura intensiva attualmente predominante in Europa e in Italia al contrario favorisce l'erosione e la perdita di carbonio dal terreno. L'agricoltura biologica, grazie all'uso di concimi naturali, può ricostruire lo strato di carbonio organico situato in profondità sotto la superficie del suolo e ridurre i gas serra, poiché praticamente non fa ricorso a quei fertilizzanti chimici, che invece li fanno aumentare. La FAO stima che le emissioni di CO<sub>2</sub> per ettaro di terreno coltivato con metodi di agricoltura biologica siano inferiori del 48 - 66% rispetto ai gas serra generati da terreni coltivati con metodi tradizionali [6-9]. L'adozione di pratiche adeguate di coltivazione e di gestione delle aree boschive offre un enorme potenziale per il ripristino della salute del suolo e per la riduzione della CO<sub>2</sub> dall'atmosfera, anche se è complesso comporre la salvaguardia ambientale, l'impatto esercitato dall'agricoltura sull'ambiente e la sua importanza socioeconomica per le comunità [10]. Secondo uno studio del Centro di ricerca della Commissione Europea [6] il modo più rapido, anche se non molto efficiente, per aumentare il carbonio organico contenuto nei terreni agricoli è convertire i terreni arabili in terreni a prato o pascolo. Purtroppo la situazione dei campi coltivati a pascolo in Europa e in Italia sembra procedere nella direzione contraria: tra il 1990 e il 2012 la superficie occupata da terreni arabili, coltivazioni permanenti, pascoli e vegetazione semi-naturale in Europa ha subito un calo. Tra il 1990 e il 2006 in Europa i campi sono stati convertiti in città, strade e altre infrastrutture e tale consumo di suolo ha portato a una riduzione

dello 0.81% della capacità produttiva dei terreni arabili. Al di là dei problemi legati alla sicurezza alimentare, questo per l'Europa significa una ridotta capacità di stoccare il carbonio organico, di prevenire le alluvioni e di contenere l'aumento delle temperature [4-6-9].

### I principali problemi del suolo in Europa e in Italia oggi

La perdita di superfici a causa dell'erosione, delle attività edilizie, della contaminazione da sostanze chimiche e la acidificazione per deposito degli ossidi di Zolfo e di Azoto, residui dei processi industriali, rappresentano rischi concreti per la salute del suolo oggi in Europa. Ripristinare i principali ecosistemi terrestri, contrastando i fenomeni sopra descritti e tornare a un uso sostenibile del suolo nelle aree urbane e rurali può contribuire a mitigare il cambiamento climatico e favorire l'adattamento ad esso [9]. Il suolo è in grado di agire anche in maniera diretta sulle ondate di calore: i terreni permeabili sono in grado di immagazzinare ingenti quantità di acqua e con questo di mantenere basse le temperature. Nelle città, in cui le superfici impermeabili come le pavimentazioni stradali "sigillano" il suolo, si possono creare delle "isole di calore". Per questo motivo ad es. il Parco Gomeznarro di Madrid è stato riorganizzato con successo costruendo nuove superfici permeabili, con vegetazione e aree sotterranee di stoccaggio dell'acqua e la soluzione è stata poi adottata anche in altre aree di Madrid e della Spagna, con analoghi ottimi risultati [4-6]. Se correttamente gestito, il suolo può aiutare a ridurre i gas serra e la temperatura globale e può aiutare anche nella regolazione e nella prevenzione delle alluvioni, un altro dei "servizi" essenziali forniti da un suolo in buona salute e del quale potremmo avere sempre più bisogno, via via che gli eventi meteorologici estremi

si faranno più frequenti e gravi. Dobbiamo quindi occuparci di salvaguardare la qualità del suolo, per non perdere un importante alleato nella lotta contro gli effetti negativi del cambiamento climatico e per favorire l'adattamento alle conseguenze peggiori del cambiamento climatico, nella speranza di limitare gli effetti negativi sulla salute delle persone e dei bambini in particolare [1-4-6-9].

- 
1. Whitmee S, Haines A, Beyrer C, et al. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation– Lancet Commission on planetary health. *Lancet* 2015; 386: 1973–2028
  2. Rockström J, Steffen W, Noone K, et al. Planetary boundaries: exploring the safe operating space for humanity. *Ecology and Society* 2009; 14: 32
  3. Soil. Agenzia Europea per l' Ambiente 2017
  4. Climate change, impacts and vulnerability in Europe 2012
  5. Global symposium on soil organic carbon
  6. Climate change, impacts and vulnerability in Europe 2016
  7. Voluntary Guidelines for Sustainable Soil Management FAO 2016
  8. Uso del suolo e cambiamenti ISPRA
  9. Adaptation in Europe - Addressing risks and opportunities from climate change in the context of socio.-economic developments
  10. Agricoltura e cambiamento climatico

---

### Pediatri per Un Mondo Possibile

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

# Progetto TENDR: una chiamata all'azione per ridurre l'esposizione del feto e del bambino alle sostanze chimiche tossiche interferenti con lo sviluppo del SNC

Vincenza Briscioli, Elena Uga  
Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

“Adottare il principio di precauzione e quello di responsabilità significa:

- accettare il dovere di informare;
- impedire l'occultamento di informazioni su possibili rischi per la salute;
- evitare che si continui a considerare l'intera specie umana come un insieme di cavie sulle quali saggiare tutto quanto è capace di inventare il progresso tecnologico”.

(L. Tomatis)

## Introduzione

E' noto come in Europa circa un terzo della patologia a carico della fascia di età 0-18 anni sia attribuibile a cause ambientali e come il bambino, e ancora di più il feto, siano suscettibili ai danni da inquinanti in maniera più incisiva e duratura. L'attenzione dell'opinione pubblica, dei mass media e anche degli operatori si concentra soprattutto sull'aumentata incidenza di neoplasie, allergopatie, patologie respiratorie, ma la cerchia di possibili patologie attribuibili all'esposizione ad inquinanti ambientali si allarga a macchia d'olio. Molte sostanze chimiche interferiscono con lo sviluppo del sistema nervoso anche a concentrazioni molto basse; l'esposizione a sostanze tossiche durante le cosiddette “finestre” critiche di vulnerabilità dello sviluppo embrionario e fetale, l'infanzia e l'adolescenza, può causare un persistente danno al cervello, ed interferire con la capacità del bambino di sviluppare a pieno le proprie potenzialità [1]. Ovviamente più precoce sarà l'esposizione (in utero ad esempio) maggiori saranno i danni nel tempo. L'etiopatogenesi dei disturbi del neurosviluppo è multifattoriale, con basi genetiche, sociali ed ambientali, ma i dati epidemiologici e tossicologici ci segnalano come l'esposizione a livelli anche bassi di diverse sostanze chimiche aumenti il rischio di disturbi del neurosviluppo, ritardo cognitivo, disturbi dell'apprendimento, autismo ed iperattività (ADHD); inoltre per la maggior parte delle sostanze chimiche, potenzialmente tossiche per lo sviluppo neurologico, non è possibile determinare un valore soglia, in quanto gli effetti nocivi sono stati evidenziati anche per piccolissime quantità; queste sostanze attraversano la placenta e si concentrano nel liquido amniotico, entrando così in contatto con il feto, il cui metabolismo e dimensioni lo rendono esposto a potenziali danni [1].

## Il progetto TENDR

Sulla base di queste evidenze nel 2015 nasce negli USA il progetto TENDR (Targeting Environmental Neuro-Developmental risks), che vede fra i firmatari scienziati, operatori sanitari e difensori dell'ambiente (fra cui anche avvocati). Il 1° luglio 2016 è stata pubblicata dai firmatari del progetto una dichiarazione d'intenti che invita ad agire da un punto di vista politico e legislativo

per ridurre in modo significativo l'esposizione a sostanze chimiche inquinanti, che possono contribuire all'insorgenza di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini. Il progetto TENDR è una chiamata all'azione con la finalità di ridurre l'esposizione a sostanze chimiche tossiche per il neurosviluppo; i promotori del progetto concordano che l'ampia esposizione a queste sostanze presenti nell'aria, nell'acqua, nel cibo e nel suolo, possa determinare un aumento del rischio di disturbi comportamentali, cognitivi e sociali per l'infanzia e l'adolescenza. Secondo i promotori del progetto TENDR questa minaccia evitabile è causata dalla mancanza di un adeguato sistema di regolamentazione dell'industria e del mercato, che non consente di proteggere la salute umana dalle sostanze dimostrate tossiche per la stessa; sono quindi necessarie ed urgenti azioni e politiche che riducano o eliminino tale minaccia per proteggere i bambini ed il loro futuro [1]. I costi economici della gestione dei disturbi del neurosviluppo sono sbalorditivi. Uno studio recente effettuato in Unione Europea ha stimato che il costo legato alla riduzione del quoziente intellettivo causato da due classi di tossici chimici quali gli etili difenil polibromurati (PBDEs) e i pesticidi organofosforici (OP) è di circa 155 miliardi di euro; un altro studio effettuato in America nel 2009 ha evidenziato che per ogni dollaro speso a ridurre l'esposizione al piombo, vi sarebbe un arricchimento medio per la società compreso tra 17 e 221 dollari [2-3]. Piombo, mercurio, pesticidi organofosforici, inquinanti atmosferici, diossine e policlorobifenili sono le sostanze principalmente incriminate di tossicità neurologica sulla base di evidenze epidemiologiche e studi tossicologici. Il tipo di prove disponibili su queste sostanze è variabile, ed esistono ancora innumerevoli sostanze non ancora adeguatamente testate che potenzialmente possono contribuire allo sviluppo di tali danni. Gli Stati Uniti ne hanno limitato la produzione e l'uso, così come il rilascio ambientale, ma queste misure tendono ad essere ancora troppo poco restrittive e soprattutto tardive; l'attuale crisi è dovuta sia all'eredità del passato in termini di inquinanti ambientali sia alla persistente esposizione alle sostanze chimiche tossiche. Inoltre per il piombo, i pesticidi OP, i PBDEs e l'inquinamento atmosferico le comunità con livelli socioeconomici bassi sono le più colpite in termini di impatto sulla salute, per la presenza di una esposizione più alta e per la scarsità dei mezzi (culturali, sociali) a disposizione per fronteggiare tale esposizione [1]. La società dovrebbe essere capace di azioni protettive quando vi sono evidenze scientifiche della tossicità di una determinata sostanza chimica; le evidenze raccolte sia epidemiologiche che tossicologiche, dovrebbero costituire già di per sé un segnale sufficiente ad individuare le azioni prioritarie e a praticarle. I danni possono quindi essere contenuti attraverso la riduzione dell'esposizione a tali sostanze. Gli autori di questa dichiarazione inoltre denunciano come nel mercato statunitense, qualora una sostanza venga bandita per dimo-

ta tossicità, le industrie ne possano mettere in commercio una simile, potenzialmente ugualmente tossica, ma non ancora testata e quindi consentita. Nel documento vengono quindi invitate le autorità statunitensi a regolamentare l'introduzione sul mercato di nuove sostanze chimiche potenzialmente tossiche per il neurosviluppo, tenendo conto della particolare vulnerabilità del feto e dei bambini, dei potenziali effetti cumulativi derivanti da esposizioni combinate a diversi tossici, della mancanza di una soglia di sicurezza per molte di queste sostanze chimiche. Inoltre si chiede alle aziende di eliminare le sostanze potenzialmente tossiche per il neurosviluppo dalle loro catene di produzione, e agli operatori sanitari di implementare le loro conoscenze sui potenziali danni alla salute del bambino, derivati dall'esposizione ad inquinanti ambientali. Infine, si invitano i responsabili politici a considerare seriamente la necessità di ridurre tutte le possibili fonti di esposizioni a tali inquinanti per i bambini e le donne in gravidanza con azioni quali attività di bonifica degli impianti idraulici e delle vernici al piombo presenti in abitazioni costruite prima degli anni 60 e regolamentando i processi industriali, che possono causare nuova contaminazione da piombo. Le emissioni prodotte dalle batterie delle auto e dal riciclo di materiale elettrico o da fonti industriali possono contaminare suolo e aria; il piombo infatti si può trovare ancora in molti prodotti quali il carburante usato dall'aviazione, le batterie delle auto, i lubrificanti ed i giocattoli, soprattutto se importati da Stati dove non vi è ancora un limite al suo utilizzo [4]. Il progetto è presentato sul sito <http://projecttendr.com> in cui compaiono l'elenco dei firmatari, il testo del consensus statement, una sezione divulgativa con l'elenco descrittivo degli inquinanti potenzialmente tossici per lo sviluppo neurologico, e una breve decalogo delle azioni che possiamo individualmente mettere in atto per ridurre la nostra esposizione a sostanze neurotossiche.

## Gli inquinanti incriminati

### Il piombo

Il piombo in passato era emesso dalle automobili, in quanto la benzina conteneva questa sostanza. Attualmente è diffuso nell'ambiente e nell'aria per l'uso di pesticidi contenenti piombo, e per contaminazione da processi industriali. Si ritrova inoltre nelle vecchie tubature ed in vecchie vernici. I danni da piombo sullo sviluppo neurologico sono ben conosciuti. Ciò che ora sappiamo è che non è possibile determinare un valore soglia di sicurezza. Concentrazioni di piombemia <5 microg / dL, possono già provocare decremento delle funzioni cognitive e del rendimento scolastico e un elevato rischio per lo sviluppo di ADHD.

### Inquinanti atmosferici (idrocarburi policiclici aromatici, azoto, CO<sub>2</sub>, polveri sottili)

In letteratura l'inquinamento atmosferico è spesso correlato con nascita pretermine e basso peso alla nascita. Diverse evidenze mostrano come l'esposizione all'inquinamento atmosferico possa influire anche sullo sviluppo di disturbi comportamentali e autismo, probabilmente proprio andando a interferire con lo sviluppo del sistema nervoso centrale.

### Pesticidi organofosforici

Sono utilizzati soprattutto in agricoltura per debellare gli insetti nocivi alle coltivazioni, ma anche a livello domestico. Pur

avendo una rapida degradazione nell'ambiente (alcune settimane) hanno effetti tossici acuti anche sugli uomini essendo assorbiti per via respiratoria, cutanea e gastrointestinale. Dato il loro diffuso utilizzo la popolazione ne risulta cronicamente esposta. L'esposizione a questa classe di pesticidi, ampiamente utilizzata in agricoltura, è stata associata a deficit motori e cognitivi, a disturbi della memoria, ad ADHD e autismo.

### Ritardanti di fiamma (PBDE etili difenil polibromurati)

Sono composti chimici largamente usati nella produzione di oggetti di uso comune con componenti plastiche o tessili, come prodotti elettronici, vestiti e mobili, ma anche in molte schiume poliuretaniche (ampiamente utilizzate nella produzione di materassi, poltrone e seggiolini per l'auto). I PBDE sono inoltre comunemente utilizzati in prodotti elettronici come mezzo per ridurre l'infiammabilità dei prodotti. Si accumulano nel tessuto adiposo, si ritrovano nel feto e poi nel neonato attraverso il latte materno. L'esposizione a tali composti chimici è associata a riduzione del QI, ADHD e iperattività.

### Ftalati

Sono sostanze plastiche utilizzate nell'industria alimentare e nel confezionamento degli alimenti (principalmente vengono utilizzati per produrre il PVC, polivinilcloruro, una delle materie plastiche più utilizzata al mondo), ma possono ritrovarsi anche in prodotti per la cura personale come cosmetici e smalti per unghie. L'esposizione prenatale agli ftalati è stata associata con lo sviluppo di ADHD e alterazioni dello sviluppo cognitivo.

## Le buone pratiche

I firmatari del progetto TENDR nel loro sito propongono anche un vero e proprio "elenco di buone pratiche" per le famiglie (Tabella 1), indicazioni che hanno la finalità di ridurre al minimo l'esposizione alle sostanze incriminate di neurotossicità. I vari punti sul sito sono integrati con link e riferimenti ad approfondimenti.

### Cibo e acqua

Viene consigliato di scegliere frutta e verdura biologici, facendo particolare attenzione a quelle varietà (come fragole, mele e pesche, noci, fagiolini, sedano e spinaci) che solitamente presentano il più alto residuo di pesticidi, e di mangiare pesci ad alto contenuto di acidi grassi omega-3 (che risultano protettivi per il tessuto nervoso) e basso contenuto di inquinanti (ad esempio sardine, sgombro, trote). Si consiglia l'allattamento al seno in quanto il latte materno contiene un perfetto mix di nutrienti ideali e protettivi dello sviluppo neurologico del bambino.

### Prodotti domestici

Al momento dell'acquisto di qualsiasi arredamento con imbottitura viene consigliato di cercare i prodotti etichettati come privi di ritardanti di fiamma tossici. Si suggerisce inoltre di evitare di esporre la famiglia al fumo di tabacco, ma anche ai grill o ai gas di scarico dell'auto. Si consiglia di scegliere pavimenti in vinile o linoleum senza ftalati e certificati. Evitare giocattoli di plastica, zaini, contenitori per il pranzo e materiale scolastico in PVC, ABS, policarbonato, polistirene.

**Tabella 1. Le Buone Pratiche (come ridurre l'esposizione a sostanze incriminate di neurotossicità)**

<b>Cibo e acqua</b>	Scegliere frutta e verdura biologici, mangiare pesce ricco di omega 3 e povero di inquinanti (pesce azzurro).
<b>Prodotti domestici</b>	Acquistare arredamento con imbottiture certificate prive di ritardanti di fiamma tossici. Evitare giocattoli di plastica, zaini, contenitori per il pranzo e materiale scolastico in PVC.
<b>Piombo</b>	Assicurarsi che tubature e vernici della propria casa non siano troppo vecchie e contenenti piombo.
<b>Polvere di casa</b>	Utilizzare panni in microfibra per spolverare e filtri HEPA per gli aspirapolveri per ridurre la polvere di casa, fonte di piombo e pesticidi.
<b>Farmaci e cosmetici</b>	Si suggerisce di scegliere farmaci e cosmetici sicuri che non contengano ftalati né fra i costituenti né nei contenitori.
<b>Antiparassitari</b>	Evitarne l'uso scegliendo alternative non tossiche.

#### Esposizione al piombo

Si suggerisce di assicurarsi che tubature e vernici della propria casa non siano antecedenti al 1978, in tal caso si deve presumere che contengano piombo. Soprattutto le vernici possono contaminare la polvere che poi finisce sulle mani dei bambini. Durante le operazioni di bonifica dei vecchi infissi i bambini e le donne in gravidanza devono essere rigorosamente tenuti lontani. Se le tubature in Pb non possono essere sostituite esistono dei filtri in grado di trattenere efficacemente il metallo.

#### Polvere di casa

Si segnala come l'esposizione a piombo e pesticidi possa essere ridotta con un'adeguata pulizia domestica. Risulta quindi fondamentale mantenere bassi i livelli di polvere in casa (utilizzando panni umidi in microfibra per spolverare e filtri HEPA per l'aspirapolvere) e mantenere le mani pulite (riducendo così anche l'esposizione a ritardanti di fiamma e ftalati).

#### Farmaci e altri prodotti per la cura personale

Si suggerisce di scegliere farmaci e cosmetici sicuri che non contengano ftalati né fra i costituenti né nei contenitori.

#### Antiparassitari utilizzati per casa, giardino e animali domestici

Si segnala come la maggior parte dei pesticidi e degli antiparassitari presenti sul mercato siano tossici. Si suggerisce come informarsi sulle possibili alternative non tossiche all'utilizzo di questi prodotti.

#### Esiste una realtà italiana o europea che potremmo confrontare al progetto TENDR?

La risposta è no. Abbiamo in Italia una realtà frammentata che fa capo a diverse istituzioni pubbliche universitarie o enti di ricerca che negli anni hanno lavorato su numerosi progetti (**Tabella 2**).

1. Project TENDR: Targeting Environmental Neuro-Developmental Risks. The TENDR Consensus Statement. Brief Communication. *Environ Health Perspect* 2016; 124 (7): 118-112.

2. Bellanger M. Demeneix B. Grandjean P. et al. (2015). Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015;100(4): 1256-1266

3. Gould E. Childhood lead poisoning: conservative estimates of the social and economical benefits of lead hazard control. *Environ Health Perspect* 2009;117(7): 1162-1167

4. Hirtz D. Campbell C. Lanphear B. Targeting Environmental Neurodevelopmental Risks to Protect Children. *Pediatrics* 2017;139(2): e20162245

#### Pediatri per Un Mondo Possibile

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

**Tabella 2**

<b>Progetti/Finalità</b>	<b>Associazioni/Enti/Istituzioni</b>
L'Associazione opera per la tutela dell'ambiente con attività di supporto alle scelte decisionali in ambito di ambiente, e svolge attività scientifica attraverso iniziative di formazione, comunicazione e ricerca.	ISDE Italia <a href="http://www.isde.it/">http://www.isde.it/</a>
<b>Interferenti endocrini</b> L'Istituto Superiore di Sanità ricopre un ruolo di primo piano nella ricerca italiana sugli interferenti endocrini, contribuendo alla formazione di una rete multidisciplinare di competenze, interne ed esterne all'I.S.S., dalla biologia molecolare alla tossicologia sperimentale, dalla valutazione dell'esposizione alimentare ed ambientale al monitoraggio biologico.	Istituto superiore di Sanità (ISS) <a href="http://www.iss.it/inte/">http://www.iss.it/inte/</a>
<b>LIFE PERSUADED</b> Monitoraggio dei livelli di inquinamento da ftalati e bisfenolo A nella popolazione pediatrica italiana. Valutazione correlazione tra questi contaminanti ed alcune patologie endocrine (telarca prematuro, pubertà precoce, obesità idiopatica), valutazioni effetti di queste sostanze in uno studio su animali.	Istituto Superiore di Sanità (ISS) IFC-CNR, Pisa Ospedale Bambino Gesù Roma Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" <a href="http://www.iss.it/lifp/">http://www.iss.it/lifp/</a>  <b>Collaboratori:</b> Associazione Culturale Pediatri (ACP) Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare Ministero della Salute Comitato Nazionale Sicurezza Alimentare (CNSA) DG Environment - Commission Services, European Agencies and Member States under the Community Strategy for Endocrine Disruptors European Food Safety Authority (EFSA) International Society of Doctors for Environment (ISDE) Pesticide Action Network - PAN Europe
<b>MAPEC-LIFE 2013-2016</b> Monitoraggio degli effetti dell'inquinamento atmosferico sui bambini a supporto delle politiche di sanità pubblica.	Dipartimento di Scienze Radiologiche Sanità Pubblica Università degli Studi di Brescia  Comune di Brescia, Centro Servizi Multisetoriale e Tecnologico CSMT Gestione S.c.a.r.l (BS)  Dipartimento di Biologia Università degli Studi di Pisa  Dipartimento di Scienze Farmacologiche Università degli Studi di Perugia  Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali Università degli Studi di Lecce  Dipartimento di Scienze Pediatriche e Sanità Pubblica Università degli Studi di Torino  <a href="http://www.mapec-life.eu/">http://www.mapec-life.eu/</a>

<p><b>GIOCONDA-LIFE: GIOVANI CONTANO NELLE DECISIONI su AMBIENTE e SALUTE</b> GIOCONDA vuole coinvolgere i giovani rendendoli protagonisti di un'azione di democrazia partecipativa sulle scelte ambiente e salute.</p>	<p>Istituto di Fisiologia Clinica CNR PISA</p> <p><b>Collaboratori:</b> Società della Salute Valdarno Inferiore Arpa Emilia Romagna Comune di Ravenna Università Suor Orsola Benincasa, Napoli Arpa Puglia <a href="http://gioconda.ifc.cnr.it/">http://gioconda.ifc.cnr.it/</a></p>
<p><b>CROME-LIFE: un Network mediterraneo per la salute e l'ambiente</b> Obiettivo: valutazione dell'impatto sulla salute umana dell'esposizione ad agenti chimici derivanti dalla contaminazione ambientale (aria, acqua, suolo), o dai prodotti per consumatori in quattro distinte aree del bacino Mediterraneo, (Grecia, Croazia, Slovenia, Italia e Spagna) con una speciale attenzione alla salute del bambino. CROME-LIFE affronta alcune delle principali tematiche ambientali evidenziate nel Piano di Azioni Europeo per aumentare la consapevolezza e la conoscenza sui temi di salute ambientale nella popolazione generale, contribuire alla traslazione dei risultati della ricerca scientifica in azioni, e fornire basi più robuste alle azioni politiche attraverso dati di esposizione più accurati. Scopo di CROME è contribuire al processo di traslazione attraverso lo sviluppo di linee guida e raccomandazioni per i policy maker a livello nazionale, regionale e locale, e la creazione di strumenti che facilitino i processi decisionali in campo ambientale</p>	<p>Dipartimento di Biologia cellulare e Neuroscienze, ISS Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, ISS <a href="http://www.crome-life.eu/">http://www.crome-life.eu/</a></p>
<p><b>MED HISS: Mediterranean Health Interview Surveys Studies: long term exposure to air pollution and health surveillance.</b> MED-HISS è un progetto dimostrativo transnazionale che coinvolge Spagna, Francia, Italia e Slovenia. I principali obiettivi sono l'aggiornamento e lo sviluppo della politica e della normativa UE in materia di ambiente alla luce di dati più completi sugli effetti negativi per la salute dell'inquinamento atmosferico (PM10, PM 2,5, NO2 e O3), il consolidamento della base di conoscenze per lo sviluppo, la valutazione, il monitoraggio e la stima della politica e della normativa in materia di ambiente mediante la realizzazione di un sistema europeo di sorveglianza degli effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico, nonché la valutazione dell'attuabilità di un trasferimento dell'approccio adottato ad altri paesi europei.</p>	<p>ARPA Piemonte, Italia ASL TO3 Piemonte, Italia ENEA <a href="http://www.medhiss.eu/">http://www.medhiss.eu/</a> Istituto Salute Pubblica NIJZ, Slovenia <a href="http://www.nijz.si/">http://www.nijz.si/</a> Istitute for Global Health (CREAL) Barcellona, Spagna Francia, UPMC <a href="http://www.upmc.fr/">http://www.upmc.fr/</a> Francia, NSERM</p>
<p><b>RISCRIPRO: Valutazione rischio riproduttivo in aree a forte pressione ambientale.</b> Valutazione epidemiologica degli Esiti Avversi della Riproduzione (EAR) nella popolazione residente in alcuni Siti di Interesse Nazionale per la bonifica (SIN) per rafforzare il sistema di sorveglianza ed identificare delle azioni da attuare nel campo della sanità pubblica.</p>	<p>Ente coordinatore Istituto di Fisiologia Clinica CNR Pisa <a href="http://ambiente-salute.it/index.php/en/sample-sites/epidemiologia-ambientale/aree-a-rischio/132-riscritto-sentieri">http://ambiente-salute.it/index.php/en/sample-sites/epidemiologia-ambientale/aree-a-rischio/132-riscritto-sentieri</a></p>

# Dalla sindrome feto-alcolica allo spettro dei disordini feto-alcologici

Muggli E, Matthews H, Penington A, et al.

Association Between Prenatal Alcohol Exposure and Craniofacial Shape of Children at 12 Months of Age

JAMA Pediatr. 2017;171(8):771-780

Rubrica *L'articolo del mese*

a cura di *Costantino Panza*

*L'esposizione del feto all'alcol è una causa prevenibile di danno cerebrale irreversibile. La prevalenza del consumo di alcol in gravidanza e della sindrome feto alcolica in Italia è tra le più elevate nel mondo.*

## Background

I bambini che ricevono una diagnosi di sindrome feto-alcolica (FAS) hanno un aspetto caratteristico del volto oltre a presentare alterazioni dello sviluppo. Attualmente non sappiamo se esiste un gradiente delle caratteristiche facciali dei bambini esposti all'alcol durante la gravidanza (prenatal alcohol exposure - PAE) e che non hanno ricevuto una diagnosi di disordine feto-alcologico.

## Scopi

Esaminare l'associazione tra dose, frequenza e periodo del consumo di alcol in gravidanza e il fenotipo craniofaciale del bambino a 12 mesi dalla nascita.

## Metodi

Studio prospettico di coorte. Le gestanti, reclutate nel primo trimestre di gravidanza da un ambulatorio di maternità a Melbourne (Australia), hanno compilato dettagliati questionari all'8-18a settimana, 26-28a settimana e alla 35 settimana di gravidanza. Il consumo di alcol è stato classificato secondo la frequenza e la quantità di assunzione in: nessun consumo, basso ( $\leq 20$  gr/occasione,  $< 70$  gr/sett), moderato (21-49 gr/occasione e  $\leq 70$  gr/settimana) alto ( $> 70$  gr/sett, oppure 'binge' ossia  $\geq 50$  gr/occasione). All'età di 12 mesi i bambini sono stati sottoposti a studio fotografico tridimensionale del cranio e del volto con una analisi computerizzata delle caratteristiche morfometriche della superficie del volto e delle misure del cranio. Sono state eseguite analisi tra i gruppi delle diverse esposizioni all'alcol in gravidanza (PAE sì/no in tutta la gravidanza; PAE al solo primo trimestre; PAE in diverse modalità di quantità ed epoca) e le diverse regioni craniofaciali.

## Risultati

Le gestanti arruolate sono state 2.146, di cui 1.570 (73%) hanno completato il protocollo di indagine. All'età di 12 mesi 517 bambini hanno effettuato uno studio di imaging tridimensionale craniofaciale. L'analisi dei risultati è stata effettuata su 415 bambini

(220 maschi) di cui si avevano tutti i dati anamnestici dell'epoca fetale e le cui madri non erano astemie. 326 bambini hanno avuto una esposizione all'alcol prenatale, di cui 133 (40.8%) durante il primo trimestre e 193 (59.2%) per tutta la gravidanza. I dati di 89 bambini che non hanno presentato esposizione all'alcol durante tutta la gravidanza sono stati utilizzati come controllo. Il confronto tra studio di imaging e l'esposizione prenatale all'alcol ha permesso di osservare una importante associazione tra la conformazione craniofaciale e l'esposizione prenatale all'alcol, indipendentemente dall'epoca di esposizione del feto, e non rilevabile all'ispezione clinica. Le differenze più significative sono state rilevate al naso (accorciamento e punta all'insù), agli occhi, alle labbra e alla regione zigomatica (ipoplasia). In particolare, le differenze sono state maggiormente pronunciate, nel confronto con il gruppo senza esposizione, nei gruppi con bassa esposizione all'alcol nel primo trimestre (regione frontale), da moderata a alta esposizione all'alcol nel primo trimestre (occhi, zigomi, mento e regione parietale), ed esposizione in modalità 'binge' nel primo trimestre (mento). Sono state rilevate differenze significative tra le modificazioni craniofaciali e alcune caratteristiche come l'età materna, il BMI pregravidico, il peso alla nascita e il sesso, ma non all'abitudine al fumo in gravidanza. E' stata considerata anche l'autopercezione dalla madre dell'effetto dell'alcol su se stessa che, anche se soggettiva, può essere correlata allo specifico modello di metabolismo dell'alcol della persona. Ad un'analisi stratificata, le alterazioni craniofaciali sono risultate più evidenti nelle madri che dichiaravano di sentire presto l'effetto dell'alcol.

## Conclusioni

L'esposizione all'alcol prenatale, anche a bassi livelli, può influenzare lo sviluppo craniofaciale. Sebbene il significato clinico di questi risultati sullo sviluppo del bambino deve ancora essere compreso, questi dati sostengono la conclusione che la donna in gravidanza, o che ha in programma una gravidanza, deve considerare l'astinenza completa dall'alcol come la scelta più sicura per la salute del bambino.

## Commento

Questa che vi proponiamo è la prima parte dei risultati di uno

studio più ambizioso (Asking QUEStions about Alcohol in pregnancy - AQUA), che prevede un follow-up dello sviluppo cognitivo all'età di 24 mesi dei bambini esposti all'alcol durante la gravidanza. L'obiettivo di questa ricerca è verificare l'ipotesi di un continuum di effetti dell'alcol sulle caratteristiche morfometriche facciali e su un possibile danno o ritardo nello sviluppo valutando contemporaneamente molteplici cofattori, sia ambientali che genetici, che possono influenzare gli esiti sulla salute del bambino.

Si ritiene che, oltre alla classica FAS, possano essere presenti molti fenotipi in cui le alterazioni dello sviluppo neurologico, i difetti di crescita e le dismorfie craniofacciali possano mostrarsi nelle più variate sfumature. Il termine spettro dei disturbi feto-alcolici (Fetal Alcohol Spectrum Disorder - FASD) è usato per raccogliere, in un'unica definizione, i diversi effetti dell'alcol a cui è stato esposto il bambino durante la gravidanza. I FASD sono caratterizzati da un ampio ventaglio di disturbi, da

difetti fisici a deficit cognitivi, comportamentali, socio-emotivi (Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder - ARND), a difetti congeniti (Alcohol-Related Birth Defects - ARBD), oltre alla stessa sindrome feto-alcolica (Fetal Alcohol Syndrome - FAS). Quest'ultima, nella forma pienamente espressa, è caratterizzata da: a) 2 o 3 tipici dimorfismi facciali (rima palpebrale corta, filtro naso-labiale allungato e appiattito e labbro superiore sottile), b) una circonferenza cranica  $\leq 10^{\circ}$  centile o ritardo dello sviluppo  $\leq 1DS$  o disturbo dell'attenzione e, infine, c) una crescita staturale o ponderale  $\leq 10^{\circ}$  centile [1]. Il riconoscimento di tutte le possibili forme di FASD, se si riuscisse a diagnosticarle, porterebbe probabilmente all'individuazione di una elevata prevalenza di ritardo mentale nella popolazione pediatrica che, anche se di lieve entità in molti singoli casi, costituirebbe un importante problema di sanità pubblica considerato il numero di bambini con PAE.

La prevalenza di PAE nel mondo è stimata essere il 9.8% (IC 95% 8.9, 11.1) e la stima di FAS nella popolazione generale è del

**Figura. volti di persone affette da disturbo dello spettro fetale alcolico (Da: FAS Family Resource Institute: [www.fetalalcoholsyndrome.org](http://www.fetalalcoholsyndrome.org) e Duke University)**



14.6 per 10.000 persone (IC 95% 9.4 - 23.3) con 1 neonato affetto da FAS ogni 67 donne che consumano alcol in gravidanza: ossia 119.000 nuovi nati con FAS nel mondo ogni anno. Tuttavia, i dati di prevalenza sono molto differenti a seconda delle aree geografiche, del sistema di rilevamento e delle situazioni culturali. In Europa le donne che bevono in gravidanza sono circa il 25%, con una prevalenza di FAS quasi triplicata (37.4 ogni 10.000 nascite). I cinque paesi nel mondo con la prevalenza massima di FAS ogni 10.000 persone sono la Bielorussia (69.1), l'Italia (82.1), l'Irlanda (89.7), la Croazia (115.2) e il Sud Africa (585.3) [2]. In particolare, una indagine epidemiologica svolta in Lazio su 976 studenti di 6,6 anni di età media ha evidenziato una prevalenza di FAS da 4 a 12 per 1.000 e una stima di FASD nella popolazione tra il 2.3 e il 6.3% [3].

Ad oggi non esistono prove cliniche certe di un effetto dell'alcol prenatale sullo sviluppo neurocomportamentale del bambino in assenza di alterazioni fisiche chiaramente evidenziabili, in quanto potrebbero essere coinvolti in questi esiti molti fattori ambientali tra cui il fumo, sostanze farmacologiche attive, stili di vita, alimentazione, stimolazioni domestiche postnatali e fattori genetici. La forza di questo studio è di aver raccolto dati prospettici di un'ampia popolazione di madri non a rischio e di aver identificato alterazioni morfometriche facciali in molti bambini con PAE che non hanno avuto una diagnosi clinica di FASD nel primo anno di vita. Dobbiamo attendere il completamento del trial per comprendere se nei bambini coinvolti in questo studio le caratteristiche facciali valutate attraverso una tecnica computerizzata siano correlate a un danno neurologico. Una recente ricerca osservazionale, svolta in una comunità sudafricana ad elevato rischio, suggerisce questa possibilità [4]: se ciò venisse confermato si potrebbero definire nuove modalità di diagnosticare i disordini fetto-alcolici migliorando le nostre possibilità di intervento, dalla prevenzione alla individuazione precoce.

Cosa possiamo dire oggi, in attesa di conoscere di più sulla clinica delle FASD? E' necessario mostrare più sensibilità e attenzione nell'indagare possibili situazioni a rischio tra i genitori e nelle donne intenzionate ad avere figli; in una indagine svolta nelle cure primarie australiane solo il 38% dei sanitari chiede sul consumo di alcol in gravidanza e il 34% considera questo argomento nelle donne che pianificano una gravidanza, mentre appena il 9% affronta il problema con le mamme [5]. Sono presenti questio-

nari ad hoc per guidare il medico nella valutazione, soprattutto nelle situazioni in cui si intravede un possibile rischio (Box 1) [6]. Infine, non mancare mai di informare i genitori dei rischi dell'assunzione di alcol in gravidanza. È dimostrato che interventi brevi in popolazioni selezionate di donne a rischio sono efficaci nel modificare le abitudini al bere [7-8]. Oltre le tante campagne informative intraprese in Italia dai media così come in altre realtà in tutto il mondo (Box 2), offrire in un incontro ambulatoriale una breve guida anticipatoria, semplice e necessaria, come ad esempio: "Non consumare bevande alcoliche in gravidanza è l'unica scelta sicura per proteggere tuo figlio", ci propone come interlocutori scientificamente aggiornati e sinceramente interessati a quella famiglia.

1. May PA, Baete A, Russo J, et al. Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2014;134(5):855-66
2. Popova S, Lange S, Probst C, et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e290-e299
3. May PA, Fiorentino D, Coriale G, et al. Prevalence of children with severe fetal alcohol spectrum disorders in communities near Rome, Italy: new estimated rates are higher than previous estimates. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(6):2331-51
4. Suttie M, Foroud T, Wetherill L, et al. Facial dysmorphism across the fetal alcohol spectrum. *Pediatrics*. 2013;131(3):e779-e788
5. Arnold K, Burke M, Decker A, et al. Fetal alcohol spectrum disorders: knowledge and screening practices of university hospital medical students and residents. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(1):e18-25
6. Burns E, Gray R, Smith LA. Brief screening questionnaires to identify problem drinking during pregnancy: a systematic review. *Addiction*. 2010;105(4):601-14
7. O'Connor MJ, Whaley SE. Brief intervention for alcohol use by pregnant women. *Am J Public Health*. 2007;97(2):252-8
8. Floyd RL, Sobell M, Velasquez MM, et al. Preventing alcohol-exposed pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*. 2007;32(1):1-10

**Per corrispondenza**  
costpan@tin.it

## BOX 2

Alcuni siti web istituzionali o di società scientifiche di interesse rivolte ai genitori:

- <http://salute.regione.emilia-romagna.it/news/ausl-mo/alcol-e-gravidanza-se-tu-bevi-beve-anche-lui>
- [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_opuscoliPoster\\_101\\_ulterioriallegati\\_ulterioreallegato\\_1\\_alleg.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_101_ulterioriallegati_ulterioreallegato_1_alleg.pdf)
- <http://www.seaspettiunbambino.it/home.php>
- <http://www.mammabevebimbobeve.it/>
- [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1620\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1620_allegato.pdf)
- <http://www.pensiamociprima.net/content/Scheda-Alcol.pdf>
- <http://www.genitoripiu.it/pagine/non-bere-bevande-alcoliche-gravidanza-e-durante-lallattamento>
- <http://2016.tooyoungtodrink.org/>
- <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/freematerials.html>
- <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/chronic/Pages/Fetal-Alcohol-Spectrum-Disorders.aspx>

## BOX 1

Alcuni strumenti di screening di possibile utilizzo per valutare l'abitudine al bere nelle donne in gravidanza o nelle cure primarie. T-ACE, TWEAK e AUDIT-C considerano un sistema di punteggio per misurare il profilo di rischio.

#### Punti chiave per uno screening e un breve colloquio sull'alcol

- Chiedere al paziente sulle sue abitudini al bere.
- Parlare con termini semplici sui benefici e su quello che il paziente pensa di positivo e di negativo nel suo comportamento al bere.
- Proporre delle alternative: se è intenzionato a ridurre oppure a smettere, se desidera un aiuto o un programma per modificare le sue abitudini.
- Concludere in termini positivi, indipendentemente dalle risposte del paziente.

Da: Schuchat A. *The CDC's Recommendations to Help Prevent Fetal Alcohol Spectrum Disorders*. *Am Fam Physician*. 2017;95(1):6-7 (modificato).

#### T-ACE

- Tolerance: "Quanti bicchieri ci vogliono per farla sentire euforica?"
- Annoyed: "Ci sono persone che ti infastidiscono criticando la tua abitudine a bere?"
- Cut Down: "Sente che dovrebbe ridurre il bere?"
- Eye Opener: "Ha mai bevuto di primo mattino per calmare i nervi o per rimettersi da una sbornia?"

Da: Sokol RJ, Martier S, Ager JW. *The TACE questions: Practical prenatal detection of risk drinking*. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160(4): 863-70 (modificato).

#### TWEAK

- Tolerance: "Quanti bicchieri può bere?"
- Worried: "I suoi amici più cari o i suoi parenti si sono preoccupati, nell'ultimo anno, per le sue bevute?"
- Eye Opener: "Talvolta beve un bicchiere quando si alza da letto al mattino?"
- Amnesia: "Un amico o un suo familiare le ha mai riferito di cose che ha fatto o detto mentre stava bevendo e di cui potrebbe non ricordarsi?"
- (K) Cut Down: "Talvolta sente la necessità di ridurre il suo bere?"

Da: Floyd RL, O'Connor MJ, Sokol RJ, et al. *Recognition and prevention of fetal alcohol syndrome*. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5):1059-64 (modificato)

#### AUDIT-C (Alcohol Use Disorders Identification Test)

1. Con che frequenza beve una bevanda alcolica?
2. Quante bevande alcoliche consuma in una giornata tipo?
3. Quanto spesso beve 6 o più bevande alcoliche in un'unica occasione?

Da: Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, et al. *Effectiveness of the derived Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-C) in screening for alcohol use disorders and risk drinking in the US general population*. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(5):844-54 (modificato).

# I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (2° parte)

## TABIANO XXVI: NESSUN DORMA

### Invaginazione intestinale: quando l'età può fare la differenza

Caffarra M.<sup>1</sup>, Weiss A.<sup>1</sup>, Greco C.<sup>1</sup>, Manfredi M.<sup>2</sup>, Casadio G.<sup>3</sup>, Agnetti A.<sup>4</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. Degli Studi di Parma
2. Clinica Pediatrica, A.O.U. di Parma
3. Chirurgia Pediatrica, A.O.U. di Parma
4. S.S.D. di Cardiologia Pediatrica, A.O.U. di Parma

#### Caso clinico

G. C. maschio, 6 anni, giunge presso l'Accettazione Pediatrica per addominalgia e emesi insorti dalla sera precedente; il bambino non si alimenta e assume scarse quantità di liquidi. In anamnesi patologica prossima riferiti da circa un mese episodi di addominalgia crampiforme periombelicale della durata di 2-3 giorni associati a vomiti a risoluzione spontanea e seguiti da periodi di benessere di 2-3 giorni. L'alvo è riferito alterno. In anamnesi patologica remota: invaginazione intestinale trattata chirurgicamente ad un anno di vita. E. O. all'ingresso: pallido, occhi alonati, refill capillare 3 secondi, cute ipoelastica; addome trattabile non dolente alla palpazione, corda colica in FIS, feci in ampolla rettale. Restante obiettività nella norma. Vengono eseguiti stick urine con riscontro di tracce di chetoni ed esami ematochimici (GB 15190/uL, GN 79.5%, PCR 8.8 mg/L, fibrinogeno 459 mg/dL, Hb 17.1 g/dL, Ht 50.3%). Il bambino viene quindi ricoverato con diagnosi di disidratazione in corso di gastrite acuta e si intraprende reidratazione endovenosa con glucosata e polialina a 80 ml/h. Viene inoltre eseguita ecografia addominale con riscontro di ansa invaginata che dall'epigastrio si estende all'ipocondrio sinistro e plurime linfadenomegalie ipoecogene intra e retroperitoneali, in assenza di liquido libero. Dopo valutazione chirurgica si decide di non eseguire clisma opaco ma di effettuare una laparotomia esplorativa sia sulla base delle condizioni cliniche del bambino, sofferente e disidratato, sia sulla base delle immagini ecografiche, che propendono per una causa sottostante. All'esplorazione chirurgica si evidenzia a livello del primo tratto digiunale un segmento intestinale infiltrato da massa solida occludente, mesentere infiltrato, iperemico ed edematoso con linfonodi ipertrofici; a valle della massa 35 cm di parete ispessita non infiltrata. Si effettua resezione del tratto intestinale interessato con relativo mesentere seguita da anastomosi termino-terminale. Il decorso post-operatorio è regolare. L'Esame istopatologico è significativo per neoplasia linfoide tipo linfoma di Burkitt infiltrante la parete intestinale a tutto spessore.

#### Discussione

Il dolore addominale ed il vomito sono sintomi molto comuni in età pediatrica, spesso causate da condizioni benigne. Per valutare la possibilità di una eziologia organica l'anamnesi e l'esame obiettivo scrupoloso permettono di sospettare quadri sottostanti più complessi meritevoli di particolare attenzione. (Tabella). L'invaginazione intestinale è una delle più comuni

cause di ostruzione intestinale acuta in età pediatrica con un'incidenza di 2-4/1.000 nati vivi. La maggior parte dei casi (90%) avviene dal 3 mese fino ai 3 anni di vita, con un picco tra i 6 mesi e 1 anno (60% dei casi). Prima dei 3 mesi e dopo i 6 anni è un evento meno comune. Il rapporto tra maschi/femmine è 3:2. Si tratta di una condizione anatomica caratterizzata dallo scivolamento di un segmento intestinale in un altro adiacente, trascinando con sé il proprio mesentere (Figura 1). Questo comporta congestione venosa e linfatica con sviluppo di edema della mucosa, condizione che può complicarsi con ischemia, necrosi, perforazione e peritonite. Inizialmente si presenta con episodi di circa 15-20 minuti di dolore addominale di tipo colico a comparsa parossistica che si manifestano nei bimbi più piccoli con pianto, irritabilità e flessione delle gambe sulle cosce. Tra un episodio e l'altro si può avere benessere clinico. Gli episodi di addominalgia col passare del tempo diventano più frequenti e aumentano di intensità. Spesso possono essere seguiti da vomito, inizialmente gastrico, poi fecaloide (denso, biliare, maleodorante). A volte nei quadranti addominali di destra può essere palpabile una massa. L'alvo è chiuso alle feci e ai gas. Spesso si può avere sangue nelle feci (70%): tipiche sono nei lattanti le feci a gelatina di ribes (sangue misto a muco). Infine compare deterioramento delle condizioni cliniche caratterizzato da disidratazione (ipotensione, tachicardia, oliguria, aumento dell'ematocrito), squilibri idroelettrolitici, ipotermia, letargia, confusione mentale e shock. Occasionalmente questi possono essere i sintomi di presentazio-

Figura 1. Invaginazione intestinale

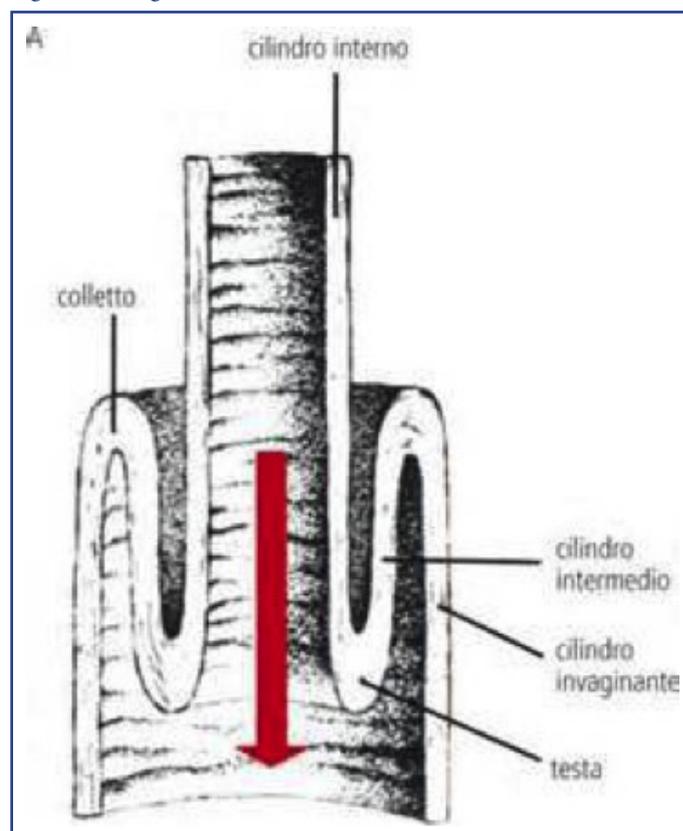


Tabella. Cause di vomito ed addominalgia in età pediatrica

Patologia	Sintomi/Segni
Gastroenterite virale o batterica	Febbre, diarrea
Chetoacidosi diabetica	Alito acetonemico, chetonuria, chetonemia, iperglicemia, poliuria, polidipsia, glicosuria
Occlusione intestinale (volvolo, malrotazione, morbo di Hirschsprung, atresia intestinale, stenosi ipertrofica del piloro, invaginazione intestinale, ernia strozzata, laparocele strozzato, diverticolo di Meckel)	Distensione addominale, alvo chiuso a feci e gas, feci a gelatina di ribes
Anafilassi	Nausea, diarrea accompagnati da sintomi respiratori e cardiovascolari (prurito, orticaria, angioedema, rinorrea, congiuntivite, dispnea, tachicardia fino all'ipotensione e allo shock)
Infezioni (faringite streptococcica, infezioni delle vie urinarie)	Faringodinia / stranguria, disuria, pollachiuria
Appendicite, peritonite	Dolore ai quadranti addominali di destra, Blumberg positivo, febbre, leucocitosi
Intolleranza alle proteine del latte	Lattanti, diarrea
Gravidanza ectopica	Amenorrea, perdite vaginali (adolescenti)
Colecistite acuta	Dolore al quadrante destra ed all'epigastrio, irradiato posteriormente, nausea
Pancreatite	Dolore irradiato posteriormente, febbre
Porpora di Schonlein-Henoch	Rash cutaneo, feci con tracce di sangue
Adenomesenterite	Addominalgia, vomito
Torsione testicolare o ovarica / rottura cisti ovarica	Dolore ai quadranti addominali inferiori o al testicolo

ne. La triade sintomatologica classica (dolore addominale, feci a gelatina di ribes e massa addominale palpabile) è tipica dei primi mesi di vita fino ai 3 anni, nei bimbi più grandi sintomatologia è più sfumata. L'ecografia addominale è l'unica tecnica diagnostica non invasiva in grado di fare diagnosi. Ha un'accuratezza e una sensibilità del 100%, se associata alla valutazione del quadro clinico e in base all'esperienza del radiologo. E' quindi la metodica di scelta. Non espone il piccolo paziente a radiazioni, non è un esame doloroso ed è a basso costo. Inoltre con la tecnica color-doppler è possibile valutare la vascolarizzazione. E' utile inoltre anche nell'individuare la sede e la natura dell'occlusione. Dal punto di vista ecografico si possono avere due immagini: in proiezione trasversale l'immagine classica è un'immagine a bersaglio (chiamata "target sign" o "bull's eye" o "donut sign") caratterizzata da un'area iperecogena con al centro una piccola zona ipoecogena (rappresenta una parete intestinale all'interno dell'altra); in proiezione longitudinale è possibile avere un'immagine a sandwich ("hayfork sign" o "sandwich sign") caratterizzata da zone ipoecogene separate da zone iperecogene [1]. Dal punto di vista eziologico l'invaginazione intestinale può essere idiopatica (75% dei casi) o organica (25% dei casi). L'idiopatica è comune tra i 3 mesi e i 5 anni di età. E' probabilmente correlata ad infezioni virali o batteriche che coinvolgono il tratto intestinale: lo stimolo infiammatorio causerebbe un'ipertrofia delle placche del Peyer di cui è ricco l'ileo terminale, coinvolto nella maggioranza delle invaginazioni. A supporto di questa ipotesi è stato notato come l'invaginazione spesso segue condizioni come l'influenzale stagionale, otiti, infezioni respiratorie, Adenovirus, infezioni intestinali da Salmonella, Shigella, Campyobacter. Le cause organiche hanno la loro genesi nella presenza di una lesione intestinale che causa l'arresto della peristalsi e funge da

punto di inizio per l'invaginazione. Le cause scatenanti comprendono: diverticolo di Meckel (la più comune), polipi, linfoma del piccolo intestino, cisti, malformazioni vascolari, porpora di Schoenlein-Henoch, parassitosi, corpo estraneo, fibrosi cistica (feci ispessite), malattia celiaca (alterazioni di parete, alterazione della mobilità, secrezioni eccessive) e morbo di Crohn. Nonostante i linfomi siano il terzo tumore più frequente dell'infanzia (15 casi su 1 milione nei bambini di età < 14 anni negli Stati Uniti) è raro che si presentino con questa modalità: i linfomi gastrointestinali primari infatti rappresentano l'1-4% di tutte le neoplasie maligne gastrointestinali. In questo caso si tratta di un Linfoma di Burkitt, un linfoma a cellule B ad alta proliferazione e ad alta aggressività, la cui prognosi è migliorata con una sopravvivenza del 90-95% se la malattia è circoscritta e del 60-90% se è in fase più avanzata. Negli Stati Uniti ha un'incidenza di 1 caso su 1 milione nei bambini con meno di 10 anni. Il 70-65% degli affetti sono maschi. E' un tumore a crescita rapida, quindi nel 70% dei casi si presenta in stadio avanzato. I sintomi dipendono dall'entità della proliferazione e dalla sede coinvolta. Nella localizzazione addominale i sintomi sono: astenia, dolore addominale (80%) ricorrente, nausea, vomito, disturbi digestivi, aumento del volume addominale, massa palpabile, sanguinamento rettale [2]. In caso di sintomatologia acuta la crescita della neoplasia nel lume intestinale può causare un'occlusione oppure può essere il punto di avvio di un processo d'invaginazione, come è avvenuto nel nostro bimbo [3].

#### Bibliografia

- Ramsey KW, Halm BM. Diagnosis of intussusception using bedside ultrasound by a pediatric resident in the emergency department. Hawaii J Med Public Health. 2014 Feb;73(2):58-60

2. Grajo JR1, Kayton ML, Steffensen TS, et al. Presentation of ileal Burkitt lymphoma in children. *J Radiol Case Rep.* 2012 Aug;6(8):27-38
3. Bălănescu NR, Topor L, Malureanu D et al. Ileocolic intussusception due to Burkitt lymphoma: a case report. *J Med Life.* 2013 Mar 15;6(1):61-4. Epub 2013 Mar 25.

### Corrispondenza

marta.caffarra@gmail.com

## Se la crisi non passa... attenti al recettore

Tiri A.<sup>1</sup>, Marisi MC.<sup>1</sup>, Monica Rubini M.<sup>2</sup>, Dodi I.<sup>2</sup>, Pisani F.<sup>3</sup>, Piccolo B.<sup>3</sup>, Turco EC.<sup>3</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli Studi di Parma
2. U.O. Pediatria Generale e d'Urgenza Nuovo Ospedale dei Bambini AOU Parma
3. Neuropsichiatria Infantile di Parma

### Caso clinico

M. 6 anni, anamnesi personale e familiare negativa per patologie neurologiche e/o auto-immuni, è giunto presso la nostra Accettazione per un episodio critico avvenuto in apiressia caratterizzato da perdita di coscienza, scosse tonico-cloniche ai 4 arti, retroversione dei globi oculari e scialorrea della durata di circa 2 minuti ed a risoluzione spontanea. I genitori riferivano un episodio febbrile nei giorni precedenti risoltosi spontaneamente senza necessità di terapia specifica. All'arrivo il piccolo si presentava in discrete condizioni generali, apiretico, eupnoico, lievemente tachicardico, con restanti parametri vitali nella norma. Clinicamente si evidenziava uno stato di agitazione psicomotoria, in assenza di segni di lato e un quadro di flogosi delle alte vie aeree. Durante il periodo di osservazione M. ha presentato due ulteriori episodi critici caratterizzati da "sfumati segni focali quali deviazione dello sguardo e della rima buccale"; è stata pertanto eseguita TC encefalo urgente che non ha evidenziato alterazioni significative del parenchima cerebrale. Gli esami ematici eseguiti all'ingresso sono risultati nel range di normalità. In relazione al quadro clinico, nel sospetto di una meningoencefalite acuta, è stata eseguita puntura lombare con fuoriuscita di liquor limpido a pressione regolare, inviato per esame cito-chimico, colturale e ricerche virali tramite PCR. L'esame cito-chimico del liquor e il batterioscopico diretto sono risultati negativi. A completamento diagnostico sono stati eseguiti esami microbiologici su siero e su materiali biologici (tampone faringeo e ricerca su feci). In attesa degli esiti degli esami infettivologici è stata intrapresa terapia empirica con Ceftriaxone ed Acyclovir e.v.. Nelle ore successive M. ha continuato a presentare ulteriori episodi critici in apiressia con semeiologia simile ai precedenti, risoltisi in parte spontaneamente ed in parte dopo la somministrazione di benzodiazepine e.v.. È stata quindi eseguita RM encefalo urgente che non ha evidenziato alterazioni specifiche del parenchima cerebrale ed è stata intrapresa terapia anticomiciale con Fenitoina e.v. Nell'intervallo tra gli episodi critici M. ha alternato fasi di vigilanza a fasi di agitazione psicomotoria. I diversi EEG di M. eseguiti nel corso della degenza hanno evidenziato uno spiccato rallentamento dell'attività encefalica, quadro compatibile con encefalite acuta. I referti definitivi dei virologici su liquor e su siero hanno mostrato la

presenza di poche copie di DNA di Parvovirus B19 sia su sangue che su liquor (< 100 copie) con presenza di IgG positive per lo stesso agente e negatività delle IgM. Sulla base degli accertamenti eseguiti, dell'andamento clinico e dei dati di laboratorio, discusso collegialmente il caso con i colleghi Neuropsichiatri Infantili, si poneva il sospetto di una encefalopatia acuta su base autoimmune. Sono stati dunque inviati campioni ematici e liquorali al Centro Neurologico Besta per la valutazione di autoanticorpi specifici. In considerazione della persistenza del quadro comiziale e del sospetto diagnostico in 4° giornata di ricovero è stata intrapresa terapia con Metilprednisolone ad alte dosi per 3 giorni (30 mg/kg/die) associata a ciclo di 5 giorni di Immunoglobuline e.v (400 mg/kg/die). Nei giorni successivi si è assistito ad una progressiva riduzione della frequenza degli episodi critici, ultimo episodio in sesta giornata, e ad un miglioramento delle condizioni cliniche generali, dell'obiettività neurologica e del quadro EEG. La ricerca del Parvovirus B19 sul 2° campione di liquor e il colturale definitivo sono risultati negativi, per cui è stata sospesa la terapia antibiotica ed antivirale. La terapia anticomiciale endovenosa è stata progressivamente sostituita con Acido Valproico per os, ben tollerato dal paziente. La RM encefalo ripetuta a distanza di 2 settimane si è confermata negativa. Viste le buone condizioni cliniche generali e l'assenza di sintomatologia neurologica si dimetteva M. in 18° giornata di ricovero con diagnosi di "encefalite acuta di verosimile origine autoimmune". Dopo la dimissione sono giunti i referti definitivi del pannello auto-anticorpale che hanno mostrato un rialzo del rapporto Albumina liquor/Albumina siero, un aumento delle IgG liquorali ed una positività degli autoanticorpi Glu3R (recettore del Glutammato). È stato possibile dunque confermare la diagnosi di "encefalite autoimmune da anticorpi anti-recettore per il Glutammato".

### Discussione

Le encefaliti sono dei processi infiammatori acuti a carico del parenchima cerebrale che si manifestano con alterazioni neurologiche quali alterazioni comportamentali, dello status mentale, deficit motori o sensoriali, disturbi della parola o del movimento, emiparesi, e parestesie. La presenza di manifestazioni neurologiche distingue le encefaliti dalle meningiti. Le encefaliti si differenziano inoltre dalle encefalopatie per la presenza di un evidente processo infiammatorio acuto a carico del parenchima cerebrale. Le encefaliti più frequenti sono quelle su base infettiva, a loro volta distinte in forme virali ed in forme non virali. Le manifestazioni cliniche sono variabili e tale variabilità dipende dalla sede di SNC coinvolta, dall'agente patogenetico e dai fattori di rischio individuali. La diagnosi si basa sulle notizie anamnestiche (Viaggi? Esposizione a tossine, farmaci, animali? Vaccinazione recente? Patologie di base? Quando è insorta la sintomatologia?), obiettività clinica (Glasgow coma scale score, EON, rash caratteristici o altre manifestazioni cutanee patognomiche), indagini laboratoristiche comprensive di esame liquorale, neuroimaging ed EEG. Le anomalie del neuroimaging si riscontrano nel 60-70% dei casi e la RMN rappresenta la metodica più specifica e sensibile per la diagnosi. L'elettroencefalogramma mostra un rallentamento dell'attività di fondo tra l'87-96% dei casi e consente di differenziare un quadro di encefalite da altri quadri epilettiformi. Le encefaliti autoimmuni [1] sono generalmente sub-acute e presentano un quadro clinico variabile. Il liquor può presentare caratteristiche infiammatorie quali: bande oligoclonali, pleiocitosi linfocitaria, incremento della proteinoracchia, aumentato

rapporto Albumina liquor/Albumina siero (Figura 2). Il trattamento di tali forme è di tipo immunomodulante e la sua durata dipende dal tipo di encefalopatia autoimmune e dalla risposta clinica del paziente. Gli autoanticorpi responsabili di tali forme di encefalite possono essere rivolti contro target di superficie o contro proteine intracellulari; in età adulta sono generalmente anticorpi paraneoplastici, mentre nella popolazione pediatrica sono più frequentemente anticorpi non-paraneoplastici.

Nel nostro caso il sospetto era dato dal fatto che:

- il piccolo M. presentava crisi epilettiche focali, secondariamente generalizzate, subentranti, in apiressia e scarsamente responsive alla terapia anticomiziale effettuata (Midazolam, Clobazam, Acido Valproico) e senza presentare una ripresa completa tra un episodio e l'altro;
- l'anamnesi personale e familiare erano mute per patologie di interesse;
- le registrazioni EEG eseguite evidenziavano un marcato rallentamento dell'attività di fondo;
- la RMN encefalo non presentava alterazioni significative;
- le indagini infettivologiche e gli esami ematochimici eseguiti escludevano cause infettive, tossico-metaboliche.

La responsività a tale trattamento e la successiva conferma agli esami diagnostici specifici, tra cui la positività degli auto-anticorpi rivolti contro Glu3R, hanno consentito di confermare la

diagnosi di encefalite autoimmune. Ad oggi M. è in follow-up presso la Neuropsichiatria Infantile. Le valutazioni delle funzioni intellettive (Scala WIPPSI-III) ed attentive (test delle Campanelle Modificato) eseguite dai colleghi della Neuropsichiatria Infantile hanno riscontrato un livello cognitivo nella norma, tuttavia si segnala un livello di concentrazione ed attenzione fluttuanti con necessità di plurimi rinforzi.

**Conclusioni**

Abbiamo presentato un caso di encefalite autoimmune che ci ha posto di fronte a molti dubbi e criticità durante la fase diagnostica. Le manifestazioni iniziali deponevano a favore di un processo acuto infettivo ma l'evoluzione clinica e la negatività degli accertamenti eseguiti ci hanno condotti a valutare ulteriori opzioni diagnostiche al fine di agire tempestivamente sulla patologia e migliorarne l'outcome a distanza.

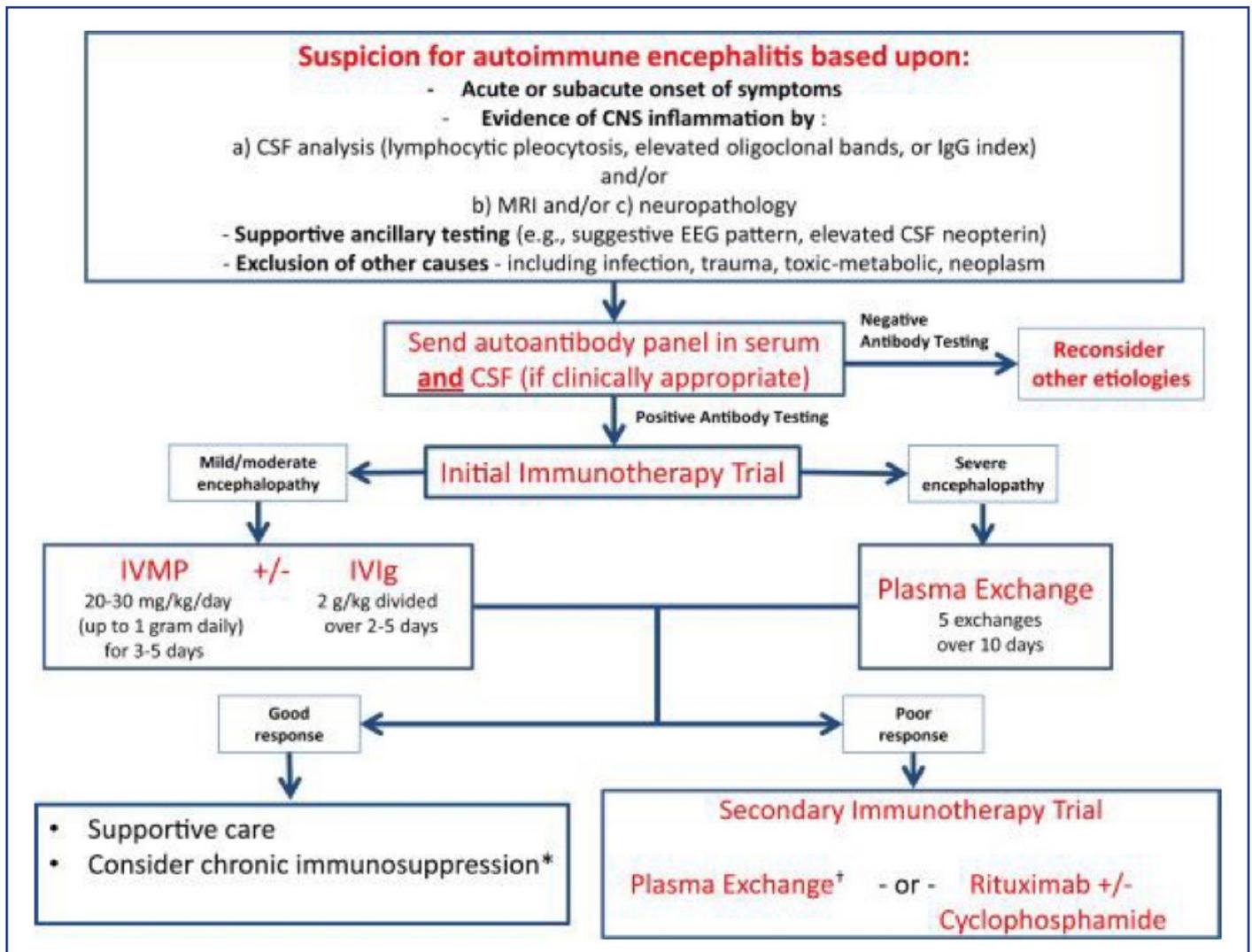
**Bibliografia**

I. N. Brenton, H.P. Goodkin. "Antibody-mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood". J. Pediatric neurology 2016; 60: 13-23

**Corrispondenza**

alessandratiri.at@gmail.com

Figura 2. Algoritmo proposto per il trattamento acuto di una sospetta encefalite autoimmune (da voce bibliografica 1)



## Quando si casca male...

Fanelli U.<sup>1</sup>, Federica Cennamo<sup>1</sup>, Della Greca A.<sup>1</sup>, Quartacolosso R.<sup>1</sup>, Ruozi B.<sup>1</sup>, Caffarra M.<sup>1</sup>, Riscassi S.<sup>1</sup>, Tignanelli A.<sup>1</sup>, Rubini M.<sup>2</sup>, Maffini V.<sup>2</sup>, Arlotta A.<sup>3</sup>, Savina F.<sup>3</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli Studi di Parma
2. Pediatria Generale e d' Urgenza, Struttura complessa del dipartimento Materno Infantile, AOU di Parma
3. Pediatria e Oncoematologia, Struttura complessa del dipartimento Materno Infantile, AOU di Parma

### Caso clinico

A., maschio di 9 mesi affetto da emofilia A grave, giunge alla nostra attenzione per episodi di pianto anche notturni da 3 giorni, successiva comparsa di febbre (TC max 38°C) e associata inappetenza. Il piccolo, presso la nostra Accettazione, si presenta in buone condizioni generali, vigile, e reattivo. All'obiettività clinica: irritabile ma consolabile in braccio alla madre, difficoltà a mantenere la posizione seduta, non deficit di forza né alterazioni apprezzabili del tono muscolare, ROT normoevocabili, non segni meningei. Faringe iperemico con scolo sieroso retrofaringeo. Restante obiettività nella norma. Agli esami ematochimici riscontro di leucocitosi (GB 15920 u/L). Durante l'osservazione A. si mantiene apiretico ma si alimenta scarsamente. Si decide di ricoverare il piccolo per approfondimento diagnostico. All'ingresso in reparto è stata intrapresa terapia infusiva con soluzioni glucoeletrolitiche associata a terapia aerosolica con Budesonide, ed è stata proseguita terapia antibiotica con Amoxicillina per via orale già in atto per flogosi delle alte vie aeree con diagnosi di otite effettuata presso altro Presidio Ospedaliero pochi giorni prima. Per la persistenza di frequenti episodi di pianto inconsolabile e irritabilità, in accordo con i Colleghi del Centro Emofilia sono stati eseguiti accertamenti ecografici addominale ed articolari (negativi per emorragie e/o emartro), e dosaggio del fattore VIII (pari a 0.8%) compatibile come già noto con Emofilia A grave. Agli esami ematici di controllo in seconda giornata è stato rilevato aPTT allungato (82.1 sec) ed il giorno seguente Hb in calo (Hb 7.6 g/dL). Dato l'assetto laboratoristico, unitamente alla sintomatologia clinica caratterizzata da persistenza dell'irritabilità, in accordo con i colleghi Neuropsichiatri Infantili è stata eseguita RMN rachide urgente. Tale indagine ha evidenziato raccolta ematica peridurale midollare extra-assiale dal tratto cervicale al tratto lombare inferiore con aspetti di verosimile organizzazione e diversa fase di degradazione, inoltre effetto massa sul midollo spinale dislocato anteriormente in area medio dorsale. E' stata perciò intrapresa terapia con Fattore VIII ricombinante endovena (500 UI per 3 volte al giorno) + Desametasone ev (attività entiedemigena ed antiinfiammatoria al dosaggio di 1 mg/die). Dal punto di vista neurochirurgico non vi è stata indicazione all'esecuzione di laminectomia. La valutazione Neuropsichiatrica Infantile non ha mai rilevato chiari deficit neurologici focali. I controlli seriati laboratoristici hanno mostrato graduale normalizzazione dei valori di aPTT, rialzo dei livelli del FVIII circolante e dei livelli di Hb. Contestualmente è stato segnalato progressivo miglioramento clinico. Nei primi 20 giorni di esposizione è stato eseguito monitoraggio dell'inibitore del FVIII ogni 4-5 giorni, risultato sempre negativo. La terapia con FVIII sopra descritta è stata proseguita per 7 giorni poi scalata a 500 UI 2 volte al giorno per 17 giorni ed infine 500 UI una volta/die. Dopo 32 giorni di

2017; 24(3):p.1 pag. 5 di 13

terapia è stata eseguita RMN encefalo e rachide che ha mostrato pressoché completo riassorbimento dell'ematoma midollare a conferma del buon andamento clinico. Alla dimissione A. è stato affidato per follow-up ematologico presso il Reparto di Oncoematologia Pediatrica di Parma dove, in collaborazione con il Centro Emofilia dello stesso Presidio, è stata impostata profilassi primaria con FVIII ricombinante (750 UI 2 vv/w e 1000 UI 1 vv/w). Il successivo decorso clinico è stato caratterizzato da 2 episodi traumatici trattati con infusione di 1000 UI di FVIII e somministrazione orale di acido Tranexamico.

### Risultati

L'Emofilia è una rara malattia genetica caratterizzata da deficit coagulativo di vario grado che può manifestarsi mediante emorragia o sanguinamento sia spontaneo che post-traumatico [1]. Le forme più frequenti sono il deficit del Fattore VIII (emofilia A) e del Fattore IX (emofilia B) a trasmissione X-linked; l'emofilia A è la forma a maggiore prevalenza (1:5.000-6.000 maschi), mentre l'Emofilia B risulta avere una prevalenza di 1:25.000-30.000 maschi. Esiste inoltre una forma più rara e meno grave determinata da deficit del Fattore XI (emofilia C), più frequente tra gli ebrei Ashkenazy, che ha invece una prevalenza nella popolazione generale di 1:1.000.000 maschi [2]. I principali obiettivi del management dei pazienti emofilici sono il TRATTAMENTO e la PREVENZIONE del sanguinamento. I sanguinamenti acuti dovrebbero essere trattati il più precocemente possibile; preferibilmente entro 2 ore dall'evento scatenante. La somministrazione del fattore della coagulazione carente a partire dagli anni '80 viene ottenuto non più dal plasma umano ma come prodotto ricombinante e può avvenire attraverso due modalità di intervento: a) la terapia al bisogno b) la profilassi. Nei soggetti con emofilia grave l'avvio precoce della profilassi (prima dei 2 anni di età) si associa a un minor rischio di danno articolare. Esistono molteplici proposte di schemi di profilassi: la World Federation of Hemophilia raccomanda la somministrazione di 25-40 UI/kg del fattore VIII tre volte a settimana [3]. L'effetto collaterale più grave del trattamento sostitutivo consiste nella formazione di anticorpi contro il fattore, detti inibitori, che rendono inefficace il trattamento. Le proposte terapeutiche attuali per minimizzare l'effetto degli inibitori sono: a) l'induzione della "condizione di tolleranza"; b) l'uso di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa); c) l'uso di aPCC (concentrato di complesso protrombinico attivato). Negli ultimi anni, grazie alla terapia profilattica, sono migliorate sia l'aspettativa che la qualità della vita dei soggetti emofilici. Non vi è infatti alcuna limitazione nello svolgere attività sportive, purché non di contatto. La gravità delle manifestazioni cliniche dipende dalla percentuale del fattore presente nel sangue. L'evenienza più frequente è costituita dalla comparsa di emartro, in particolare a livello di caviglie e ginocchia in bambini che acquisiscono la stazione eretta e la deambulazione autonoma. Inoltre ematomi muscolari e sanguinamenti a carico della mucosa orofaringea. Meno frequenti (<5%) ma ad alto tasso di mortalità (30%), e per questo di necessaria diagnosi precoce, sono i sanguinamenti a carico del SNC, sia cerebrali che midollari, che non sempre possono manifestarsi con sintomi neurologici patognomici, come nel nostro caso.

### Bibliografia

1. D. Giglia, S. Pasca, G. Barillari. L'emofilia nel bambino di oggi. Medico e Bambino 2012;31(10):632-638

2. Bolton-Maggs, PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
3. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014 Nov; 12:1935-9

### Corrispondenza

autore:umbertaker@msn.com

## “Quando la pancia parla”

Bariola MC.<sup>1</sup>, Spada C.<sup>1</sup>, Iughetti L.<sup>1,2</sup>, Ferrari F.<sup>1,3</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. Struttura Complessa di Pediatria, AOU Policlinico di Modena
3. Struttura Complessa di Neonatologia e Nido, AOU Policlinico di Modena

### Caso clinico

Una bambina nata a 39 settimane di età gestazionale da taglio cesareo urgente per CTG patologico; la madre riferiva assenza di movimenti attivi fetali da 24 ore circa. Diagnosi prenatale a 21 settimane EG di ecostruttura cistica di 26 mm, di verosimile pertinenza ovarica, confermata ai controlli ecografici successivi con aumento del diametro fino a 28 mm. Alla nascita la bimba presenta depressione cardio-respiratoria con necessità di intubazione e ventilazione e ripresa di attività respiratoria spontanea al 5° minuto: Apgar score 2 a 1, 6 a 5. In sala parto si rileva addome disteso, duro e violaceo, pertanto si ricovera in TIN per le valutazioni del quadro. L'emogasanalisi capillare mostra acidosi metabolica (BE - 13 mmol/l) e severa ipoglicemia (16 mg/dl). Si mantiene pertanto la neonata in ipotermia passiva in attesa di eseguire valutazione elettroencefalografica e si posiziona catetere venoso ombelicale per eseguire correzioni dell'ipoglicemia e dell'acidosi. Si richiede RX torace e addome urgente con riscontro di mancata progressione di aria nelle anse intestinali e gastrectasia (**Figura 3**). Nel sospetto di versamento peritoneale si esegue ecografia addome, che evidenzia dilatazione delle anse digiuno ileali e formazione cistica di 40x38 mm con sospetto di cisti da duplicazione intestinale. La valutazione EEG non rileva anomalie maggiori dell'attività cerebrale, pertanto si procede a riscaldamento della piccola. Gli esami ematici documentano anemia (Hb 10,1 g/dl, Hct 29,0%), leucocitosi neutrofila e rialzo degli indici di flogosi (GB 25,61 migl/mmc, N. 70%, PCR 12,2 mg/dl) con discreta ipertransaminasemia (GOT 809 U/l). Si contatta quindi il chirurgo pediatra per valutazione urgente del quadro addominale e si richiede TC addome. La TC evidenzia anse di aspetto conglutinato in sede centro-addominale, con lume occupato da materiale fluido e presenza di aria unicamente nel lume duodenale; mal valutabili le pareti intestinali, che presentano scarso enhancement contrastografico parietale intestinale. Il chirurgo pone indicazione all'intervento chirurgico urgente: al tavolo operatorio si evidenzia voluminosa cisti da duplicazione intestinale del diametro di circa 4 cm sulla quale il piccolo

intestino si è involuto (**Figura 4**), senza evidenza di malrotazione intestinale. Si derota la matassa intestinale e si assiste a una modesta ripresa della vascolarizzazione. L'equipe chirurgica decide di asportare la cisti con il tratto digiunale di pertinenza e di confezionare due stomie. Il decorso post-operatorio avviene in TIN: dal punto di vista respiratorio la piccola presenta necessità di ventilazione meccanica invasiva per 4 giorni, non invasiva (BiPAP/CPAP) per un giorno; in seguito la bambina si mantiene in respiro spontaneo in aria ambiente. Dopo sei giorni di nutrizione parenterale esclusiva, si inizia nutrizione enterale con minime quantità di latte materno, poi sostituito con latte idrolisato per scarsa tolleranza. A circa due mesi di vita, durante la degenza nel Reparto di Chirurgia Pediatrica, si esegue intervento di ricanalizzazione con regolare decorso post-operatorio (intestino residuo, 35 cm di piccolo intestino + valvola ileo cecale + colon in toto). A tre mesi di vita tuttavia, compare un ulteriore quadro intestinale sub-occlusivo, che determina la necessità di ulteriore asportazione intestinale. Al termine dell'iter chirurgico la bambina presenta un intestino residuo di 30 cm, comprensivo di piccolo intestino con anastomosi ileo-colica, causa steno-atresia dell'anastomosi ileo-ileale. La degenza successiva si caratterizza per un progressivo tentativo di divezzamento dalla nutrizione parenterale e di passaggio a una nutrizione enterale frazionata. Per scarsa tolleranza alimentare e persistente incapacità di assicurare adeguato incremento ponderale, si decide infine di posizionare CVC tipo Broviac per proseguire nutrizione parenterale a lungo termine a domicilio. La bambina viene dimessa a circa dieci mesi di vita con diagnosi di sindrome dell'intestino corto post-chirurgico per volvolo congenito su duplicazione intestinale in assenza di malrotazione. Attualmente la piccola è in buone condizioni cliniche, con peso intorno al 5°-10° percentile per età; a domicilio si alimenta con dieta priva di scorie e prosegue nutrizione parenterale minima notturna. E' in terapia cronica con loperamide per ridurre la frequenza delle scariche alvine, che attualmente si assestano sulle sei-dieci scariche al giorno.

### Discussione

**Il riscontro di cisti addominale in epoca prenatale è un dato non infrequente nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza e nella maggior parte dei casi si associa a un buon outcome perinatale. Richiede tuttavia una adeguata sorveglianza pre-peri natale in quanto in alcuni casi può associarsi a importanti malformazioni gastro-intestinali [1].**

In fase prenatale è spesso difficile fare una diagnosi precisa in merito alla natura della cisti. Fondamentalmente la diagnosi differenziale include: anomalie del tratto gastro-intestinale (cisti mesenteriche o omentali, cisti da duplicazione intestinale, cisti epatica o del coledoco, dilatazione delle anse intestinali secondaria a atresia o ostruzione) o anomalie del tratto genito-urinario (cisti ovariche, renali, dell'uraco, del surrene) [2]. Il volvolo intestinale è una condizione molto rara in assenza di malrotazione pre-esistente; la diagnosi non è sempre agevole, perché possono mancare all'imaging i segni classici di volvolo in epoca pre e perinatale. Segni classici in epoca prenatale includono: dilatazione delle anse intestinali che possono assumere aspetto a chicco di caffè all'ecografia (coffee bean sign), polidramnios, ascite, segni di anemia (aumento del picco di velocità di arteria cerebrale media) [3]. Il segno patognomonico classico in epoca postnatale è rappresentato dal Whirlpool sign (**Figura 5**), visibile al color ultrasound, dato dall'avvolgimento di mesentere e vena

mesenterica intorno alla arteria mesenterica superiore. Il colour ultrasound dovrebbe pertanto sempre essere eseguito in casi di sospetta ostruzione intestinale; il segno di Whirlpool è infatti patognomonico di volvolo intestinale e rappresenta un'indicazione immediata alla chirurgia senza necessità di ulteriori indagini [4].

### Conclusioni

Le cisti addominali nel primo trimestre sono un riscontro frequente e sono associate nella maggior parte dei casi ad outcome perinatale favorevole. Raramente possono associarsi a malformazioni genito-urinarie o gastro-enteriche (tra cui anche cisti da duplicazione intestinale); per tale motivo è necessario uno stretto monitoraggio ecografico della lesione e di eventuali anomalie associate. Un quadro di distensione addominale associato a discromia cutanea, con o senza sintomatologia ostruttiva, deve sempre essere indagato in prima istanza con valutazione ecografica. La presenza di Whirlpool sign all'ecografia color-doppler è patognomonico per volvolo intestinale e, senza necessità di ulteriori indagini, rappresenta un'indicazione assoluta all'intervento chirurgico in urgenza.

### Bibliografia

1. Sepulveda W, Dickens K., Casasbuenas A. et al, Fetal abdominal cysts in the first trimester: prenatal detection and clinical significance, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 860–864
2. Khalil A., Cooke P.C., Mantovani E. et al., Outcome of first-trimester fetal abdominal cysts: cohort study and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 413–419
3. Kaba M, Oksuzoglu A, Kaba G Fetal midgut volvulus with a cystic appearance accompanying a sinus rhythm and an increased peak systo-

**Figura 3. RX torace-addome in urgenza alla nascita che mostra mancata progressione di aria nelle anse intestinali e gastrectasia**



lic velocity without anemia. Case reports in obstetrics and gynecology. Volume 2015, Article ID 354619

4. Artul S, Nijim Y, Abu Rhmah Y, et al. Whirlpool sign BMJ Case Rep 2014. doi:10.1136/bcr-2013-202834

### Corrispondenza

autore: carolinabariola@hotmail.it

### Quando il vomito persistente e l'ipoalbuminemia... vanno a braccetto!

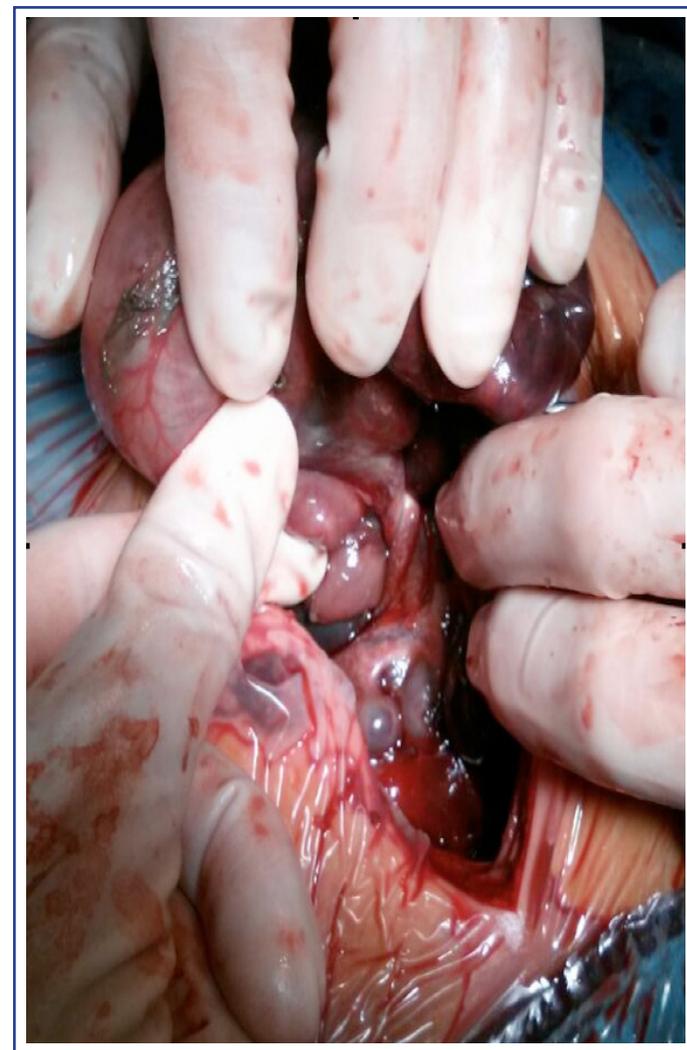
*Brocchi S.<sup>1</sup>, Pini R.<sup>2</sup>, Viola L.<sup>2</sup>, Berardi MG.<sup>1</sup>, Marsciani A.<sup>2</sup>, Vergine G.<sup>2</sup>, Iughetti L.<sup>1</sup>*

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. di Modena e Reggio Emilia
2. U.O. di Pediatria, Ospedale Infermi Rimini, AUSL della Romagna

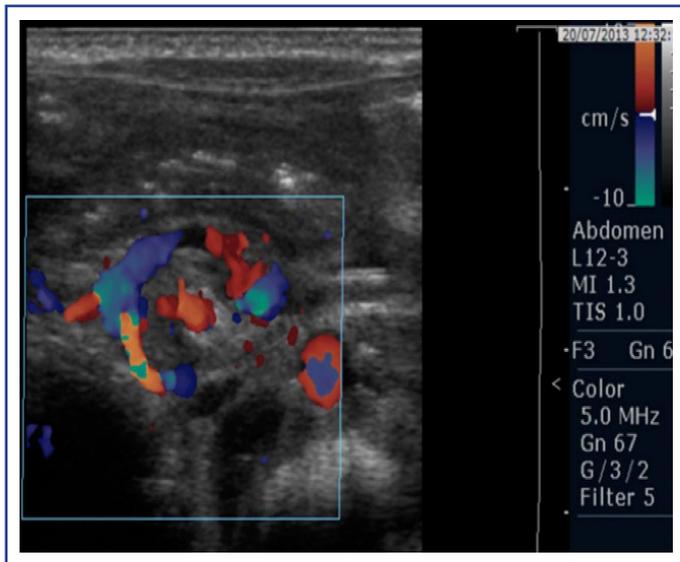
### Introduzione

La malattia di Menetrier (MD) pediatrica è una rara gastropatia ipertrofica acuta associata a ipoproteinemia [1]. Nota è la sua correlazione con l'infezione da CMV in un terzo dei casi pedia-

**Figura 4. Nella parte superiore l'ansa digiunale con cisti da duplicazione e inferiormente le anse violacee segno di sofferenza vascolare**



**Figura 5. Ultrasound a livello duodenale mostano Paorta (freccia blu), vena mesenterica superiore (freccie bianche) che sta a sinistra dell'arteria mesenterica superiore (freccia rossa) (A). Ultrasound colour a livello duodenale mostrano il segno di whirlpool (B)**



trici descritti in letteratura [2]. Più frequente nel maschio; età media alla diagnosi di 36+34 mesi. Il vomito ricorrente e gli edemi rappresentano la modalità tipica di presentazione (87% dei casi) [3]. Per la conferma diagnostica è necessaria l'EGDS con biopsia della mucosa gastrica. A differenza dei casi di MD dell'adulto, associati a notevole morbilità e mortalità, generalmente nel bambino il decorso clinico è autolimitante, con esclusiva necessità di terapia conservativa. Descriviamo qui di seguito un caso di MD in una bambina con infezione da CMV, diagnosticata tramite EGDS, gestita esclusivamente mediante terapia sintomatica, a risoluzione spontanea.

### Caso Clinico

A., 13 mesi, giungeva in ambulatorio urgenze pediatriche per ripetuti episodi di vomito con striature ematiche e febbre. Riferiti una settimana prima episodio di flogosi febbrile delle prime vie aeree, trattato con Amoxicillina/clavulanato, e 3 settimane prima infezione mani-piedi-bocca, associata ad instabilità nella stazione eretta e nell'equilibrio. All'EO discrete condizioni generali, flogosi tonsillare, RT <2 sec. Agli esami ematici lieve leucocitosi e linfocitosi, indici di flogosi negativi. Stick urine negativo. Dimessa dal PS per risoluzione dell'emesi, dopo 2 giorni A. tornava alla nostra attenzione per persistenza di febbre e comparsa di alvo diarroico. All'EO disidratazione stimata intorno al 9% (calo ponderale di 1 kg in 15 giorni, refill capillare=3 sec). Agli esami ematici leucocitosi, linfocitosi, monocitosi, aumento della PCR (10 mg/L) e della creatinina sierica (0,35 mg/dl). Veniva pertanto ricoverata, impostando terapia reidratante ev. Nei primi due giorni di degenza ricomparsa di vomito senza tracce ematiche, persistenza di inappetenza e alvo diarroico (2-3 scariche/die di feci picee). Adenovirus e Rotavirus negativi sulle feci, coprocultura ed emocultura negativi. Agli esami ematici ridotti valori di IgA, IgG e sottoclassi IgG. Agli esami sierologici virali positività per infezione in atto da CMV, Adenovirus ed EBV, da verosimile reazione crociata. La positività dell'antigene precoce di CMV sulle urine confermava l'infezione acuta da CMV. In quarta giornata di ricovero 2 episodi di pallore ed astenia dopo as-

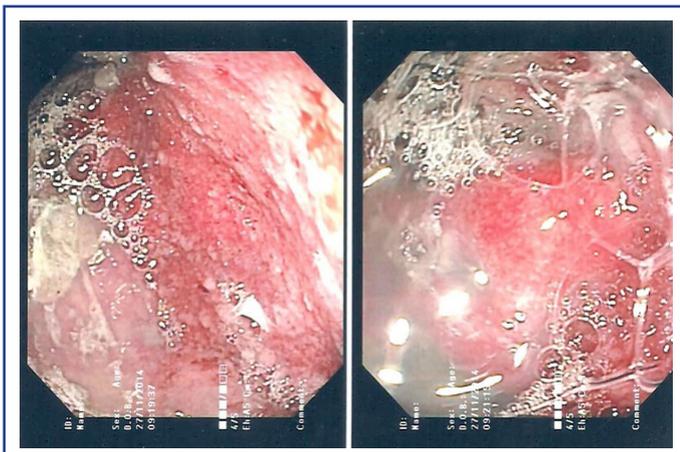
sunzione di latte, con progressivo esantema rosato agli arti e modesto edema al dorso di mani e piedi, associati ad ulteriore calo ponderale. All'EO bimba stabile, ma meno attiva e gioiosa; non apprezzabili segni di irritazione meningo-radicolare. PV nella norma. In relazione alla minor reattività e al dato anamnestico patologico recente dell'alterazione dell'equilibrio, si eseguivano esame del FOO, nella norma, visita NPI, che mostrava disturbo dell'equilibrio con retropulsione nella stazione eretta e nella marcia, ed EEG, documentante rallentamenti theta-delta nelle aree posteriori bilateralmente. Tale sintomatologia neurologica migliorava gradualmente in corso di ricovero fino a scomparire. Al sesto giorno di degenza si impostava terapia con Ceftriaxone ev per comparsa di febbricola. In ottava giornata peggioramento clinico, con comparsa di edema palpebrale ed aumento della succulenza al dorso di mani e piedi. Agli esami ematici riscontro di ipoalbuminemia (17 g/L), aumento della conta reticolocitaria (valore assoluto 268.80 x 1000/mmc -range 20.00-100.00). Funzionalità epatica nella norma (bilirubina: 0.15 mg/dl ed ALT: 15 U/L). SOF positivo su 3 campioni. L'esame urine era negativo per proteinuria. Si effettuava rachicentesi: lieve ipoproteino-rachia senza cellularità all'esame chimico-fisico del liquor; negativi l'esame virologico e colturale del liquor. Alla luce del quadro clinico e dei dati laboratoristici, come cause di patologia protidodisperdente si escludevano nefropatia ed epatopatia e, vista la sintomatologia gastrointestinale, si prendeva in considerazione la gastropatia ipertrofica, o MD, pediatrica correlata ad infezione gastrica da CMV. Si eseguiva pertanto EGDS in sedazione, che mostrava corpo gastrico con intenso eritema ed edema della mucosa, appiattita e facilmente sanguinante (Figura 6). Alla biopsia in sede di corpo gastrico riscontro di infiltrato infiammatorio linfo-granulocitario, materiale fibrino-ematico-granulocitario ed inclusi eosinofili nelle cellule endoteliali ed istiocitarie, positivi all'indagine immunostochimica per CMV (Figura 7). Tale quadro deponeva per gastrite acuta emorragica da CMV. Come riportato in letteratura per i casi pediatrici di gastropatia protidodisperdente da CMV, si avviava terapia conservativa: idratazione ev, correzione dell'ipoprotidemia mediante somministrazione di albumina ev e terapia diuretica con Furosemide per gli edemi declivi. Si osservava progressivo miglioramento clinico con risoluzione degli edemi, normalizzazione di albumina e proteine totali sieriche e ripresa dell'appetito. A. veniva dimessa dal nostro reparto dopo 20 giorni di ricovero in buone condizioni generali e di idratazione, incremento ponderale e negativizzazione del sangue occulto fecale (SOF), con prescrizione a domicilio di PPI come terapia della gastrite acuta e programmazione di follow-up gastroenterologico e laboratoristico. La RMN encefalo eseguita due settimane dopo la dimissione, in merito alla transitoria sintomatologia neurologica, risultava negativa. A 3 mesi dalla prima EGDS si ripeteva controllo endoscopico con biopsia della mucosa gastrica, documentante risoluzione del quadro di gastrite acuta da CMV.

### Discussione

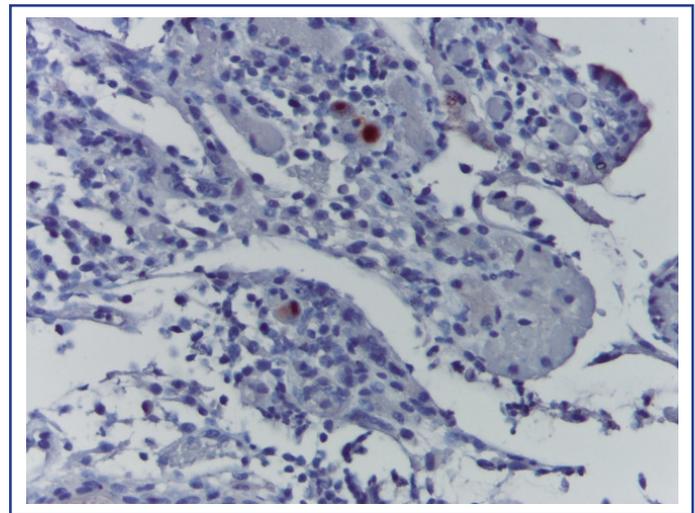
Le infezioni da CMV nel bambino immunocompetente decorrono asintomatiche nella maggior parte dei casi. Se sintomatica, l'infezione si manifesta con quadro simil-mononucleosico (febbre elevata, cefalea, malessere, faringotonsillite essudativa, linfadenopatia laterocervicale, spleno o epatomegalia, talora esantema maculo-papuloso). Raramente l'infezione da CMV può complicarsi con polmonite interstiziale, ulcerazioni dell'apparato

digerente, retinite, meningoencefalite o encefalopatia, miocardite, trombocitopenia, anemia emolitica, alterazioni endocrine. Nella maggior parte dei casi tali complicanze si verificano in soggetti immunodepressi. La MD è una rara gastropatia ipertrofica caratterizzata istologicamente da ipertrofia delle pliche gastriche, iperplasia foveolare e mucosale, con atrofia ghiandolare fino alla perdita totale delle ghiandole ossintiche, prevalentemente a livello del fondo gastrico [1-2]. Caratteristica funzionale è l'ipersecrezione di gastrina e secretina [2]. L'età media alla diagnosi dei casi pediatrici è circa 36+34 mesi, con prevalenza nel maschio (M:F= 2.1:1) [3]. La gastropatia ipertrofica con ipoproteinemia o MD pediatrica è una rara condizione caratterizzata da epigastralgia, nausea, vomito, anoressia, perdita di peso, diarrea ed edema [1-2-3]. In un terzo dei casi l'eziologia della MD pediatrica è attribuibile all'infezione da CMV [2]. La presentazione clinica tipica (87% dei casi) è costituita da vomito ricorrente ed edemi declivi; ciascuno di questi 2 sintomi si osserva nel 50% dei casi. La diarrea è presente nel 33% dei casi [3]. Il segno clinico patognomnico è l'edema conseguente all'ipoalbuminemia, a sua volta secondaria alla perdita di proteine attraverso la mucosa gastrica danneggiata [1-2]; ciò permette di formulare l'ipotesi diagnostica di MD. Nel nostro caso gli edemi declivi, associati all'ipoalbuminemia severa (1.7 g/dl), ci hanno indirizzato dapprima verso un'epatopatia responsabile di ridotta produzione proteica o una nefropatia determinante un'aumentata escrezione proteica urinaria, ipotesi eziopatologiche escluse per la normalità della funzionalità renale ed epatica. Abbiamo quindi supposto un'enteropatia protidodisperdente come causa più probabile del quadro clinico-laboratoristico di A. La clinica e gli esami ematologici e fecali hanno permesso di escludere patologie infiammatorie gastrointestinali autoimmuni, quali celiachia, morbo di Crohn o RCU. L'ipotesi diagnostica della gastropatia ipertrofica con ipoproteinemia associata ad infezione da CMV è stata fortemente suggerita dalla clinica (vomito, anoressia con perdita di peso, edemi declivi e alvo diarroico), e dal dato laboratoristico di ipoalbuminemia severa, secondaria alla protidodispersione a livello gastrico. Altri due dati biumorali fondamentali presenti nel nostro caso sono la positività delle IgM per CMV e dell'antigene precoce di CMV urinario che confermano l'infezione in atto da CMV. Per la conferma diagnostica della MD da CMV è necessaria l'EGDS con biopsia della mucosa gastrica. Infatti un elemento fortemente suggestivo di MD pediatrica nel nostro caso è stato il quadro macroscopico all'EGDS che, sebbene non sia quello patognomnico della MD, costituito da ipertrofia ed iper-

**Figura 6. EGDS in sede di corpo gastrico**



**Figura 7. Biopsia in sede di corpo gastrico**



plasia delle pliche gastriche, ha evidenziato a livello del fondo gastrico eritema e congestione della mucosa, appiattita e facilmente sanguinante, elementi comunque indicativi di gastropatia acuta severa. La conferma definitiva della diagnosi di gastropatia da CMV è stata posta grazie alla determinazione del virus mediante indagine immunohistochimica negli inclusi eosinofili delle cellule endoteliali ed istiocitarie presenti nell'infiltrato infiammatorio linfo-granulocitario su materiale biotico del corpo gastrico. A differenza dei casi di MD dell'adulto, il cui decorso clinico è lungo e complicato da notevoli morbilità e mortalità, per il potenziale rischio di trasformazione maligna e necessità di resezione chirurgica [2], in età pediatrica la MD solitamente ha un decorso benigno ed autolimitante [2-3-4], con durata media di malattia (dalla diagnosi fino alla risoluzione dei sintomi e normalizzazione dell'albumina sierica) di 3-4 settimane [3]. La MD pediatrica richiede solitamente terapia di supporto, basata esclusivamente su reidratazione ev, dieta ad alto contenuto proteico, reintegrazione di albumina ev e impiego di diuretici [2-3]. Talvolta può essere utile l'impiego di anticolinergici o antagonisti dei recettori H2 e PPI per ridurre l'ipersecrezione gastrica [2-3]. Da alcuni studi è emerso come nella gastropatia da CMV il Gancyclovir porti alla remissione del quadro clinico, inibendo la replicazione del CMV; tuttavia, per i suoi effetti collaterali importanti, il lento miglioramento clinico-laboratoristico e il quadro endoscopico invariato a circa 20 mesi dall'esordio, il Gancyclovir è riservato a casi severi secondari ad infezione attiva da CMV che richiedono somministrazione ripetuta di albumina ev. Per il suo impiego nei bambini occorrono ulteriori studi. Risultati promettenti nella MD sembrano derivare da studi in cui si è impiegato un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore per EGF (EGF-R) e da quelli in cui si è usato octreotide (analogo della somatostatina), in grado di ridurre l'espressione del numero dei recettori EGF-R.

### Conclusioni

La MD pediatrica va sempre considerata nella diagnosi differenziale dei casi clinici caratterizzati da sintomatologia gastroenterica aspecifica persistente associata ad ipoproteinemia, in assenza di manifestazioni clinico-laboratoristiche tipiche: in tali casi possono essere necessarie indagini invasive come l'EGDS, per formulare precocemente la diagnosi ed impostare così un trattamento conservativo.

### Bibliografia

1. Alfares FA., Raddaoui EM., El-Mouzan MI. et al. Menetrier's disease in a Saudi child, *Saudi Med J*, 2013 Nov;34(11):1192-1194.
2. Di Nardo G, Oliva S, Aloï M. et al. A pediatric non-protein losing Menetrier's disease successfully treated with octreotide long acting release. *World J Gastroenterol* 2012 June 7; 18(21): 2727-2729; ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online).
3. Megged O, Schlesinger Y. Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood. *European Journal of Pediatrics* November 2008, Volume 167, Issue 11, pp 1217-1220.
4. Blackstone MM, Mittal MK. The edematous toddler: a case of pediatric Ménétrier disease. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Oct;24(10):682-4.

### Corrispondenza

s.brocchi@alice.it

### Perbacco che tosse!

Ruozi MB.<sup>1</sup>, Quarta Colosso R.<sup>1</sup>, Weiss A.<sup>1</sup>, Magnani C.<sup>2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento materno- infantile, Univ.à di Parma
2. U.O. Neonatologia, AOU di Parma

### Caso clinico

A. e L, due gemelli di due mesi, ex pretermine di 34 settimane di EG, venivano condotti presso il Pronto Soccorso di Piacenza per tosse, difficoltà respiratoria e calo dell'appetito da circa due giorni. I genitori riferivano nelle settimane precedenti contatti ravvicinati con numerosi parenti venuti in visita durante il periodo delle vacanze natalizie. In entrambi i lattanti si poneva diagnosi di bronchiolite: L. veniva rimandato al domicilio, A., invece, era ricoverata per il riscontro di dispnea e desaturazione. All'EGA arterioso della bambina si evidenziava un quadro di acidosi respiratoria (pH 7.28, pCO<sub>2</sub> 72.8 mmHg, pO<sub>2</sub> 62.8 mmHg) e gli esami ematici mettevano in evidenza una linfomonocitosi (WBC 19.980/uL con L 9.810/uL e M 2.080/uL) e un incremento degli indici di flogosi (PCR 59.1 mg/L). All'RX torace si riscontrava un addensamento parenchimale al campo polmonare superiore sinistro e un affastellamento della trama polmonare anche in sede parailare destra. Venivano pertanto intrapresi supporto ventilatorio con O<sub>2</sub> terapia ad alto flusso (8 L/min con FiO<sub>2</sub> al 30%), terapia antibiotica ad ampio spettro con Amoxicillina clavulanata e Claritromicina, terapia aerosolica con Salbutamolo e ipertonica al 3%, e infusione di soluzioni glucolettrolitiche bilanciate per via ev. Per il persistere della dispnea, il giorno successivo la bambina veniva trasferita presso la Neonatologia di Parma. All'ingresso in reparto A. era apiretica, mostrava colorito pallido-grigiastro e lieve diminuzione del tono e della reattività; all'auscultazione polmonare si riscontrava ridotta penetrazione d'aria su tutto l'ambito e soffio all'emitorace destro. La restante obiettività era nei limiti per età. I primi accertamenti confermavano il quadro di acidosi respiratoria (pH 7.125, pCO<sub>2</sub> 97.4 mmHg, pO<sub>2</sub> 63.7 mmHg) e di linfocitosi (WBC 48.270/uL con L 22.930/uL) con rialzo degli indici di flogosi (PCR 49.9 mg/L) e iposodiemia (Na 129 meq/L). L'approfondimento radio-

grafico riscontrava un addensamento parenchimale lobare superiore destro e aree consolidative anche in sede paramediastinica posteriore destra, al campo polmonare medio e superiore di sinistra. I primi accertamenti microbiologici escludevano infezioni batteriche e virali da VRS e H1N1 in atto e rilevavano presenza di Rhinovirus all'aspirato nasofaringeo. Inizialmente si proseguiva il supporto ventilatorio con O<sub>2</sub> ad alto flusso con FiO<sub>2</sub> 40% ed erano intraprese terapia antibiotica ad ampio spettro con Ampicillina e Gentamicina ev ed aerosolterapia con Salbutamolo, Beclometasone dipropionato e soluzione ipertonica al 3%. Era inoltre impostata idratazione con soluzione glucosata al 10% integrata con supplementazione di sodio (5 mEq/kg/die) per correggere l'iposodiemia. Per la difficoltà alla suzione, A. veniva alimentata mediante gavage con monitoraggio della diuresi per il riscontro di oliguria (1.57 ml/kg/h) e incremento ponderale (+330 gr in 4 giorni). Per il persistere della polidispnea, in seconda giornata di ricovero la lattante veniva posta in nCPAP in modalità bilevel con FiO<sub>2</sub> progressivamente aumentata fino al 40%. Le condizioni della bambina, tuttavia, continuavano rapidamente a peggiorare con comparsa di marcata iporeattività, dispnea ingravescente e accessi di tosse. Al peggioramento clinico si associava quello laboratoristico per l'aumento della linfocitosi e della PCR (WBC 77.100/uL con L 27.060/uL, Na 127 mEq/L, PCR: 70,5 mg/L), e strumentale, con riscontro radiografico di campi polmonari ipoespansi e più marcata componente atelettasica al lobo superiore destro. Nel sospetto di Pertosse, si associava quindi terapia antibiotica con Azitromicina per via ev al dosaggio di 10 mg/kg/die in monodose, e si eseguiva PCR su aspirato naso-faringeo, che evidenziava infezione da B. Pertussis. Nel corso della quarta giornata di degenza si assisteva ad un ulteriore peggioramento della dinamica respiratoria con desaturazione marcata (76%) dopo accessi di tosse parossistici e crisi di apnea con bradicardia. La bambina veniva quindi intubata e ventilata meccanicamente con PC-AC FiO<sub>2</sub> 0,60. Si disponeva inoltre il trasferimento c/o la Terapia intensiva pediatrica di Bologna per competenza, previa infusione di una dose di Ig vena. Con due giorni di ritardo rispetto alla gemella, anche le condizioni cliniche di A. cominciarono rapidamente a peggiorare, per cui il piccolo era condotto presso il Pronto Soccorso di Parma per dispnea e tosse associate a inappetenza. All'ingresso il lattante appariva iporeattivo, con cute pallida, tosse stizzosa e rientramenti sottocostali. All'auscultazione polmonare il murmure vescicolare era ipotrasmeso bilateralmente con crepitii diffusi. Non febbre, SatO<sub>2</sub> 90% in aa. Anche agli esami ematochimici di L. si riscontrava di leucocitosi (WBC 19.300/uL con L 8.220/uL,) con rialzo degli indici di flogosi (PCR: 23.2 mg/L) e iposodiemia (Na 130 mEq/L). Il quadro radiologico era sovrapponibile a quello della sorella, con coinvolgimento del lobo superiore destro, dove si evidenziava addensamento parenchimale atelettasico. Le indagini microbiologiche all'ingresso escludevano infezioni batteriche e virali da VRS e H1N1 in atto e rilevavano positività per Rhinovirus all'aspirato nasofaringeo. Nelle prime ore del ricovero veniva intrapreso supporto ventilatorio con O<sub>2</sub> ad alto flusso con FiO<sub>2</sub> al 40% e si impostava terapia antibiotica endovenosa ad ampio spettro con Ampicillina e Gentamicina ed Azitromicina (alla dose 10 mg/kg/die in monodose) ed aerosolterapia con Salbutamolo, Beclometasone dipropionato e soluzione ipertonica al 3%. Così come la gemella, anche L. necessitava di idratazione con soluzione glucosata al 10% integrata con supplementazione di sodio (7 mEq/kg/die) e di nutrizione per

gavage. Il monitoraggio della diuresi rilevava oliguria (1.5 ml/kg/h) e contestuale incremento ponderale (+ 120 gr in 2 giorni). In seconda giornata di ricovero si assisteva a repentino peggioramento delle condizioni cliniche di L., con dispnea ingravescente, rientramenti sottocostali e al giugulo, e accessi di tosse parossistici. All'EGA arterioso si evidenziava marcata acidosi respiratoria (con FiO<sub>2</sub> 40%: pH 7.272, pCO<sub>2</sub> 71.4 mmHg, pO<sub>2</sub> 98.8 mmHg). All'auscultazione polmonare si obiettivava un reperto di silenzio respiratorio con soffio anforico all'apice polmonare destro e rantoli crepitanti ai campi di sinistra. L. veniva pertanto intubato e ventilato con PC-AC previa sedazione con Fentanyl e Midazolam. Al peggioramento clinico si associava quello laboratoristico (WBC 41.110/uL), e strumentale, con comparsa di consolidazione parenchimale anche in sede paramediastinica superiore sinistra. La PCR su aspirato naso-faringeo era positiva per infezione da B.Pertussis. Così come la gemella, anche L. era trasferito per competenza presso la Terapia intensiva pediatrica di Bologna, previo posizionamento di PICC in vena succlavia sinistra ed esecuzione di ecocardiografia, che mostrava iniziale ipertensione polmonare con pressione polmonare sistolica di circa 50 mmHg. Ad oggi i gemelli sono ancora ricoverati presso la Terapia intensiva Pediatrica e la Cardiocirurgia di Bologna: A. è tuttora in assistenza ventilatoria con nCPAP ed ha necessitato di due interventi di exanguinotrasfusione, mentre L., a distanza di circa un mese dall'inizio della sintomatologia, necessita ancora di assistenza respiratoria mediante ECMO.

### Discussione

La pertosse è un'infezione respiratoria causata da Bordetella Pertussis, un cocco bacillo GRAM- a trasmissione interumana e aerogena mediante le gocciolone di Flugge. Componenti estremamente patogene del batterio sono la "Pertussis Toxin" (PT) e la "Cough toxin" [1]. La prima è responsabile della gravità della malattia e della mortalità in età pediatrica, per il meccanismo d'inattivazione delle proteine G e la marcata linfocitosi, la seconda, invece, causa la tosse parossistica e le apnee. Una volta superate le difese immunitarie dell'ospite, il batterio determina un danno locale a livello dell'albero bronchiale con congestione e infiltrazione della mucosa e parziale occlusione del lume bronchiale, meccanismo alla base della tosse parossistica. A livello sistemico, inoltre, la Bordetella determina marcata leucocitosi con linfocitosi (reperto evidenziato anche negli esami ematici nei nostri due pazienti) e può causare come complicanze ipoglicemia con iperinsulinemia, ipotensione con organ failure ed encefalopatia da ipossia per accessi di tosse parossistica. L'iponatriemia riscontrata in entrambi i gemelli è da attribuirsi all'effetto delle tossine batteriche che, alterando la membrana vascolare capillare, determinano un passaggio di liquidi e sodio nel terzo spazio, con conseguente attivazione del sistema RAAS e iperaldosteronemia [3]. Da qui derivano ritenzione di liquidi e incremento ponderale (presente anche nei nostri due piccoli pazienti). La presentazione classica della malattia, definita anche "tosse dei 100 giorni", si divide in fase catarrale, della durata di circa 1-2 settimane, dove la contagiosità è massima e la clinica solitamente aspecifica e sfumata, con tosse modesta e rinite sierosa in assenza di febbre. A questa fa seguito la fase parossistica, che si protrae per un periodo tra le 2 e le 8 settimane, e si manifesta con accessi di tosse parossistica seguiti da vomito, sudorazione profusa e fasi di apnea. Nella terza e ultima fase, quella della convalescenza, della durata di svariate settimane, si assiste a graduale riduzione

della frequenza, della severità e della durata degli accessi di tosse. La malattia è particolarmente grave nei neonati e durante il primo anno di vita, quando si assiste ad un'elevata incidenza di complicanze e ad un'elevata mortalità (0.2-3%) [2]. La malattia, in questa fascia d'età, ha spesso un decorso atipico e la tosse non è un reperto distintivo, ma più comunemente si può avere una presentazione caratterizzata da apnea, HTP severa, impossibilità all'alimentazione, iponatriemia ed edema [4]. Il quadro atipico della malattia nei primi mesi di vita, determina, spesso, un ritardo diagnostico, come evidenziato da uno studio condotto tra il 2011 e il 2013 dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale "Bambin Gesù" di Roma. Secondo l'ultimo rapporto epidemiologico pubblicato nel 2016 dall'European Centre for Disease Prevention and control, con dati relativi al 2014, nel nostro continente si ammalano di pertosse 50 bambini ogni 100.000 nel primo anno di età, dei quali l'83% è sotto ai 6 mesi. Nel 50% dei casi è la madre stessa a contagiare il neonato nelle prime settimane di vita. L'introduzione del vaccino antipertossico ha permesso, a partire dagli anni '70, di ridurre notevolmente l'incidenza della patologia, anche se, nell'ultimo decennio, si è assistito ad un incremento dei casi [1] legato da un lato a mutazioni genetiche di alcuni ceppi di Bordetella, dall'altro ad un'incompleta immunizzazione della popolazione [2]. La protezione immunitaria che segue la vaccinazione con vaccino acellulare, infatti, ha una durata media di circa 8 anni, a fronte di una immunizzazione di circa 15 anni dopo guarigione dall'infezione naturale [2]. Per tali motivi la malattia è in aumento in adolescenti e adulti che, avendo perso la loro protezione immunitaria, diventano inconsapevole fonte di contagio per neonati e lattanti che non hanno ancora completato il ciclo vaccinale [3]. Ad oggi è ancora in fase di discussione quale sia la più efficace strategia preventiva per proteggere dall'infezione le fasce a rischio (neonati non vaccinati e lattanti con vaccinazione incompleta): la prevenzione più efficace, già attuata in alcuni paesi come Stati Uniti, Israele, Nuova Zelanda e Regno Unito, sembra essere la vaccinazione delle donne gravide tra la 27 e le 36 settimane. Il passaggio anticorpale transplacentare, infatti, garantirebbe un'efficace protezione al neonato nelle prime settimane di vita, fino al momento in cui potrà lui stesso essere vaccinato [1].

### Bibliografia

1. Cherry DJ. Pertussis in young infants throughout the world. *Clinical Infectious Disease Clin Infect Dis* (2016) 63 (suppl\_4): S119-S122
2. Drutz JE. Diphtheria, tetanus and pertussis immunization in infants and children 0 through 6 years of age. *UpToDate* Dec 2016
3. Jansen CM. Edema as a new predominant symptom of Bordetella pertussis infection in a newborn. *Eur J Pediatr* 2009;168:1543-1545

### Corrispondenza

cararuozzi@hotmail.it

## MICI per Lupi

Poluzzi S.<sup>1</sup>, Marrozzini L.<sup>1</sup>, Bonvicini F.<sup>1</sup>, Di Biase AR.<sup>2</sup>, Iughetti L.<sup>1,2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli Studi di Modena e Reggio Emilia

2. AO Policlinico di Modena, UO Pediatria, AOU Policlinico di Modena

### Background

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune multisistemica, caratterizzata da infiammazione del tessuto connettivo e dei vasi, ad espressione variabile e a decorso cronico-recidivante. L'eziologia è tuttora sconosciuta ad eccezione delle forme farmaco-indotte. La sua incidenza è di 2-8 casi/anno/100.000. Il 15% dei casi esordisce in età pediatrica, generalmente durante l'adolescenza. La presentazione clinica è estremamente variabile, le manifestazioni più comuni sono altamente aspecifiche: febbre, artromialgie, perdita di peso, malessere generalizzato; la comparsa di segni specifici che orientano la diagnosi è di solito tardiva. L'interessamento renale si ha nel 40-50% dei pazienti ed è il principale fattore prognostico. La diagnosi si basa sul riscontro di quattro o più criteri diagnostici elaborati dall'American College of Rheumatology: rash malare, lupus discoidale, fotosensibilità, ulcere del cavo orale, artrite, sierositi, nefropatia, disturbi neurologici, alterazioni ematologiche, disturbi immunologici (anti-dsDNA, anti Sm e/o anti-fosfolipidi, presenza di anticorpi anti-nucleo (ANA) [1-2]. La maggior parte dei pazienti pediatrici che presentano forme incomplete di LES, con meno di quattro criteri, tendono a soddisfarli pienamente negli anni successivi all'esordio. La terapia si basa principalmente su FANS, corticosteroidi, immunosoppressori e farmaci biologici.

### Caso clinico

Un ragazzo di 13 anni, veniva trasferito presso il nostro reparto da un centro periferico per sospetta MICI, presentava febbre persistente non responsiva all'antibiototerapia, addominalgia, artromialgia, astenia e malessere generalizzato da quindici giorni associati a calo ponderale (4 Kg in due mesi). In anamnesi patologica remota dolori addominali ricorrenti da due anni, con riscontro gastroscopico di esofagite da reflusso ed erosione esofagea con biopsie negative per HP; per positività dell'Urea breath test per HP, era stata intrapresa terapia eradicante completa. L'alvo veniva riferito regolare, senza sangue o muco nelle feci. L'ecografia addome rilevava discinesia e rigidità dell'ultima ansa ileale, ipertrofia della sottomucosa appendicolare, ispessimento del mesentere in fossa iliaca destra, liquido libero e linfadenomegalie multiple. Gli esami ematochimici mostravano aumento della VES, lieve anemia, lieve linfopenia, ipertransaminasemia, aumento delle IgE totali, lieve diminuzione di C3 con C4 normale, positività di ANCA, ASCA ed ANA. Vista la completa negatività degli esami culturali e sierologici, veniva esclusa l'ipotesi infettiva. Striscio periferico, aspirato midollare e RMN addome risultavano negativi; la PET total body era aspecifica. Pur con quadro di retto-sigmoidite non suggestivo di MICI ed esame istologico aspecifico, in considerazione del quadro clinico e della forte positività di ANCA ed ASCA, veniva comunque intrapresa la terapia per MICI (mesalazina, ciprofloxacina e metronidazolo) con successivo miglioramento dell'addominalgia. Durante la degenza comparivano inoltre rash malare, gengivite e odinofagia e persistevano artromialgie e astenia. Essendo presenti quattro

criteri suggestivi di LES, veniva posta diagnosi e iniziata terapia corticosteroidica con metilprednisolone. Contestualmente al rash malare, il nostro paziente presentava insufficienza renale acuta (creatinina 2,68 mg/dl, urea 63 mg) e acidosi metabolica. Veniva eseguita biopsia renale che confermava il quadro di nefrite lupica di classe IIA.

### Discussione e conclusioni

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune multisistemica, caratterizzata da infiammazione del tessuto connettivo e dei vasi, ad espressione variabile e a decorso cronico-recidivante. L'eziologia è tuttora sconosciuta ad eccezione delle forme farmaco-indotte. La sua incidenza è di 2-8 casi/anno/100.000. Il 15% dei casi esordisce in età pediatrica, generalmente durante l'adolescenza. La presentazione clinica è estremamente variabile, le manifestazioni più comuni sono altamente aspecifiche: febbre, artromialgie, perdita di peso, malessere generalizzato; la comparsa di segni specifici che orientano la diagnosi è di solito tardiva. L'interessamento renale si ha nel 40-50% dei pazienti ed è il principale fattore prognostico. La diagnosi si basa sul riscontro di quattro o più criteri diagnostici elaborati dall'American College of Rheumatology: rash malare, lupus discoidale, fotosensibilità, ulcere del cavo orale, artrite, sierositi, nefropatia, disturbi neurologici, alterazioni ematologiche, disturbi immunologici (anti-dsDNA, anti Sm e/o anti-fosfolipidi, presenza di anticorpi anti-nucleo (ANA) [1-2]. La maggior parte dei pazienti pediatrici che presentano forme incomplete di LES, con meno di quattro criteri, tendono a soddisfarli pienamente negli anni successivi all'esordio. La terapia si basa principalmente su FANS, corticosteroidi, immunosoppressori e farmaci biologici. Più frequentemente l'esordio del LES pediatrico è caratterizzato da artralgie, rash malare, febbre e malessere. Le manifestazioni atipiche, quali, ad esempio, dolore addominale, portano spesso ad un ritardo diagnostico [3-4]. I sintomi dell'enterite lupica (dolore addominale, diarrea e rettorragia) si sovrappongono alla sintomatologia classica delle MICI. Inoltre, è descritto in letteratura che i pazienti affetti da LES presentano una maggiore prevalenza di morbo di Crohn rispetto alla popolazione generale, rendendo difficile la diagnosi differenziale tra le due patologie. Nel caso del nostro paziente l'esordio caratterizzato da dolori addominali ricorrenti era verosimilmente giustificato dalla primitiva localizzazione addominale della malattia. L'enterite lupica può portare anche a gravi complicanze quali la perforazione intestinale, l'infarto intestinale e quadri di occlusione; la diagnosi precoce è indispensabile per un corretto trattamento. Pertanto, in presenza di sintomi come febbre persistente, calo ponderale e dolori addominali ricorrenti, deve essere eseguito uno studio dell'autoimmunità considerando in diagnosi differenziale anche il LES, soprattutto in presenza di sintomi MICI-like.

### Bibliografia

1. M1. Tan E, Cohens AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:1271-1277
2. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2012 Aug;64(8):2677-86
3. O Richer, T Ulinski, I Lemelle, B Ranchin, et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:174-178
4. Iqbal et al., Diversity in presenting manifestations of systemic lupus

erythematosus in children. *J Pediatr* 1999;135:500-5

### Corrispondenza

silvia.poluzzi@hotmail.it

## Ittero: non sottovalutiamolo e... monitoriamolo

Giacometti A.<sup>1</sup>, Varini M.<sup>1</sup>, Magnani C.<sup>2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, AOU di Parma

2. U.O. Neonatologia, AOU di Parma

### Caso clinico

A.I. nato a 39 settimane di età gestazionale da genitori italiani non consanguinei da parto spontaneo dopo gravidanza normo-decorsa; durante il parto eseguita profilassi antibiotica completa per rottura prolungata delle membrane. Infettivologia materna non significativa. Apgar 9 al primo minuto. Non incompatibilità materno-fetale. PN 3.050 gr. Il piccolo è stato dimesso a quarantotto ore di vita, secondo il percorso della dimissione appropriata, con latte materno a richiesta. PD 2.820 gr. Il neonato è tornato alla nostra attenzione in undicesima giornata di vita, inviato dal Curante, per colorito itterico, lieve letargia e scarso accrescimento ponderale (+120 gr dalla dimissione). Non venivano riferite urine ipercromiche né feci ipo-acoliche. Non episodi infettivi intercorrenti. All'ingresso A. presentava aspetto da neonato a termine, colorito itterico con tessuto sottocutaneo scarsamente rappresentato, obiettività cardiopolmonare nella norma, polsi periferici normosfigmici, addome meteorico ma trattabile, non organomegalia. Tono reattività e riflessi adeguati, fontanella anteriore normotesa. Agli esami ematochimici si evidenziava una bilirubina totale di 27.4 mg/dl (bilirubina diretta 2.2 mg/dl), senza segni di emolisi. I parametri emocromocitometrici, gli indici di funzionalità epatorenale, di flogosi ed emogasanalisi risultavano nella norma. Veniva subito intrapresa fototerapia panirradiante, infusione endovenosa di soluzioni glucoelettrolitiche bilanciate e integrazione con latte di formula. Per la persistenza di elevati valori di bilirubina, al fine di ridurre il rischio di kernicterus, si decideva di associare albumina ev, ripetuta dopo 24 ore. Gli accertamenti strumentali e laboratoristici (ecografia addome, ecografia transfontanellare, ecocardiografia, esami infettivologici, screening uditivo) non evidenziavano alterazioni significative. In seconda giornata di ricovero, nel sospetto di sindrome di Crigler Najjar, venivano somministrate due dosi di fenobarbitale con progressivo calo dei valori bilirubinemici. In quinta giornata è stato quindi possibile sospendere la fototerapia (bilirubina totale pari a 12.3 mg/dl). Durante il ricovero il neonato si è sempre mantenuto asintomatico, e si è assistito al progressivo incremento ponderale. L'analisi genetica ha mostrato la presenza dell'allele A(TA)7TAA nella regione TATAbox del gene UGT1A1 e la variante patogenetica c.1433C>A nell'esone 5 del gene UGT1A1, entrambe in eterozigosi. Comunicato l'esito ai genitori, questi ultimi si sono tuttavia rifiutati di sottoporsi ad approfondimento genetico per la valutazione della segregazione allelica e l'esatta definizione del genotipo del probando (valori materni di bilirubina indiretta pari a 1.8 mg/dl).

### Discussione

Tra i disordini ereditari della coniugazione della bilirubina troviamo la Sindrome di Gilbert e le Sindromi di Crigler Najjar

(SCN) 1 e 2. Tali patologie sono causate da mutazioni del gene UGT1A1 codificante l'enzima UDP-glucuroniltransferasi1A1, responsabile della coniugazione della bilirubina con acido glucuronico. L'analisi del gene UGT1A1 ha permesso di identificare diverse mutazioni responsabili delle Sindromi di Crigler Najjar tipo 1 (SCN1) e 2 (SCN2). Tali mutazioni, ereditate in omozigosi o eterozigosi composta, possono abolire completamente l'attività enzimatica del gene UGT1A1 (mutazioni non-senso o di stop) come si verifica nella CN 1, oppure indurre la sintesi di un enzima disfunzionale (mutazioni missenso nella CN2) [1]. La SCN1 consiste in un ittero congenito, non emolitico, di grado severo, in assenza di disfunzioni epatiche o anomalie del sistema biliare. I valori di bilirubina, tutta indiretta, sono compresi in un intervallo tra 15 e 50 mg/dl. L'accumulo di tale sostanza in organi e tessuti, tra cui quello cerebrale, è responsabile del Kernicterus e pertanto dello sviluppo di gravi e progressivi sintomi neurologici. La trasmissione di tale malattia è di tipo autosomico recessivo e l'unico trattamento è rappresentato dal trapianto di fegato ortotopico, nell'attesa del quale si provvede a sottoporre i pazienti a cicli di fototerapia, trasfusioni e plasmaferesi. Nella SCN2 i valori di bilirubina si attestano tra i 10 e i 20 mg/dl; i danni a carico del SNC sono rari e la maggior parte dei pazienti sopravvive all'età adulta senza problemi. Diversamente da quanto accade per i pazienti affetti da SCN1, la somministrazione di fenobarbitale induce l'attività enzimatica di UGT1A1, riducendo i valori di bilirubina. In condizioni di normalità, il promotore del gene UGT1A1 contiene un elemento TATAA con 6 ripetizioni di TA (A(TA)6TAA). La variante polimorfica contenente una ripetizione TA in più (A(TA)7TAA), si associa ad una ridotta attività trascrizionale con conseguente ridotta attività enzimatica di glucuronidazione. I pazienti che presentano in omozigosi questa variante del promotore sono affetti da Sindrome di Gilbert (9% della popolazione generale), caratterizzata da lieve iperbilirubinemia (inferiore a 3 mg/dl), in assenza di bilirubinuria o segni di emolisi e malattie epatiche [2]. Condizioni patologiche associate o eventi stressanti possono tuttavia incrementare i livelli sierici di bilirubina, che comunque si mantiene sempre sotto il valore di 6 mg/dl.

### Conclusioni

Questo caso clinico ci invita a riflettere sull'importanza di considerare le cause genetiche nel percorso diagnostico dell'ittero neonatale, soprattutto in presenza di un'anamnesi familiare significativa. Tali condizioni, possono sommarsi ad altri fattori di rischio per ittero (allattamento materno, disidratazione, cause infettive o metaboliche, malattie emolitiche), determinando un incremento progressivo dei valori di bilirubina, con rischio di danni neurologici in caso di mancata diagnosi e trattamento tempestivo.

### Bibliografia

1. Servedio V., d'Apolito M., Maiorano N., et al. Spectrum of UGT1A1 mutations in Crigler-Najjar (CN) syndrome patients: identification of twelve novel alleles and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2005; 25(3):325.
2. Andolfo I., Iolascon A. Basi molecolari dell'iperbilirubinemia congenita: sindrome di Gilbert e di Crigler-Najjar. *Prospettive in pediatria*, 2013; 170: 104-109

### Corrispondenza

ali.giacometti@libero.it

# Narrare l'immagine

Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte  
Impressioni di Maria Luisa Tortorella e Sergio Conti Nibali



Vilhelm Hammershøi (1864–1916)  
*An Old Woman* (1886)  
Olio su tela, 56.7 x 69.7 cm, Copenhagen, The Hirschsprung Collection

*“Ho sempre pensato ci fosse una grande bellezza in una stanza così, anche se non c'erano persone, o forse proprio quando non c'era nessuno”*  
(Vilhelm Hammershøi, 1907)

Vilhelm Hammershøi, nato a Copenhagen il 15 maggio 1864 da una famiglia colta e agiata, è stato uno dei pittori più rilevanti della Danimarca, eppure ancora oggi può dirsi praticamente sconosciuto al grande pubblico. Il paradosso si fa ancor più manifesto se si pensa che grandissime personalità del mondo della letteratura, della musica, del teatro non nascosero fin dalla prima ora apprezzamento e ammirazione per la sua arte, da Serge Diaghilev a Rainer Maria Rilke, da Theodore Duret al regista Carl Theodor Dreyer. L'enigmatico Hammershøi, comunemente noto come “de stillestuers maler” (il pittore di stanze tranquille), fu maestro dal talento raffinato, forgiato da un percorso accademico rigoroso. Fu al tempo stesso un artista profondamente originale che si colloca tra naturalismo e simbolismo. Discendente di Vermeer o precursore di Edward Hopper? La domanda è stata posta da numerosi storici dell'arte, ma forse la risposta più sensata sarebbe: nessuno dei due, fuori dalle tradizioni e dalle avanguardie, semplicemente Hammershøi. Pur dedicandosi a differenti generi pittorici, protagonisti assoluti dei suoi quadri sono senza dubbio gli interni – quasi sempre stanze della sua casa mercantile al 30 di Strandgade, a Copenhagen –, in cui la vita si arresta; ambienti privi di presenza umana, o semplicemente abitati (meglio ancora, “occupati”) da figure mute, chiuse in se stesse o viste di spalle, come la misteriosa moglie-modella Ida Ilsted. “Scelgo un tema per le sue linee - scrisse Hammershøi - e solo per ciò che io chiamo il contenuto architettonico di un'immagine”, e all'interno di questo severo e sorvegliato rigore architettonico le figure occupano uno spazio, non fanno rumore, in una calma e armonia solo apparente ... quanta solitudine in quelle stanze. I colori hanno una ruolo importantissimo nella pittura dell'artista danese, e ancor di più la loro riduzione a toni neutri e ovattati, illuminati da una fredda luce del Nord. La volontà di puntare su una gamma ridotta di colori rafforza un confronto più volte richiamato, quello con il pittore bolognese Giorgio Morandi (1890–1964): come gli oggetti di quest'ultimo, i dipinti d'interni di Hammershøi vanno guardati a lungo, da vicino, con pazienza e lentamente. Occorre tempo per Hammershøi.

Cristina Casoli  
ccasol@tin.it

## Cosa ho visto, cosa ho sentito

Stupefacente. Universalità dei sentimenti e delle impressioni umane a dispetto dei secoli e delle latitudini. L'anziana signora vestita di nero, con volto quasi inespessivo e sguardo perso in considerazioni personali, le mani giunte non sappiamo se in preghiera o semplicemente in posa statica di chi ha tirato i remi in barca... mi ricorda a colpo d'occhio la mia nonna lucana, perennemente vestita a lutto e per anni con la medesima espressione assente, tutt'una con la sedia.

L'ambiente è aspecifico, con colori caldi ma atmosfera non altrettanto... Le pareti che tendono a scurirsi verso l'alto potrebbero essere di casa, magari una cucina affumicata dalle candele o dal caminetto, oppure il corridoio di un vecchio ospedale, con la signora che prega, non si sa se per fede o per dovere, per un familiare malato. Quello sguardo vitreo, indifferente alle immagini che ha davanti, cosa nasconde?

La consapevolezza che nulla può cambiare, l'impotenza davanti al proprio destino? La certezza che i propri vissuti, duri, sofferti, pudicamente celati, non interessino a nessuno? L'attesa inerte di un tempo che scorre inesorabile mentre i suoi capelli diventano sempre più grigi?

Magari ogni tanto i ricordi riaffiorano alla mente ma vengono tenuti a bada per non ferire, e preferibilmente cancellati per far spazio al nulla, al grigio rassicurante che non scuote più l'anima.

Cosa mi comunica l'artista con questo ritratto?

Che esistono le persone “invisibili”, e che anche loro hanno un'anima. Che vorrebbero essere abbracciate, ascoltate, coinvolte, anche se apparentemente rassegnate. Che potrebbero insegnare l'arte di sopravvivere senza far soffrire gli altri, accomodando, sopportando, assorbendo i colpi della vita con dignità. Che un loro ruolo, con la preghiera silenziosa, possono ancora averlo nella vita altrui.

Maria Luisa Tortorella  
ml.tortorella@tiscali.it

Quanti anni, quanta vita trascorsa, quante esperienze, quante certezze (le sue) in questa nonna. Sì, perché è certamente una nonna, la cui espressione viene catturata in un atteggiamento che esprime con estrema chiarezza un lento e tormentato susseguirsi di idee, di ricordi, di esperienze che nel tempo si sono trasformate in saperi. E quanta (severa) forza esprime lo sguardo di questa donna che, proprio perché piena di vita passata, guarda con severità il comportamento del suo nipotino, ma ancor di più della sua figliola che mi immagino vederli là, in fondo alla stanza; il bambino in preda ai soliti capricci e la mamma che cerca di porvi rimedio, ma in chiara difficoltà perché, come spesso accade, la nonna osserva la scena e la mamma si sente osservata e giudicata. E lei, con l'austerità e la severità dei suoi pensieri, si impone di registrare l'episodio, ma di non intervenire; di dissentire con lo sguardo, ma di attendere, di lasciar fare. È visibilmente amareggiata dal comportamento del nipotino, ma forse ancor di più da quello della figlia; lei avrebbe certamente agito diversamente, ma sta ferma, immobile a osservare. Le sue mani, strette l'una nell'altra, poggiare con forza sulle gambe pesano come un macigno su tutto il corpo quasi a opporsi a qualsiasi tentativo di intrusione. Ma l'intrusione è già scolpita, anzi... dipinta.

Sergio Conti Nibali  
serconti@glauco.it

FaD 2017

www.acp.it

# QACP

- ✓ La tubercolosi nell'infanzia: cosa deve ancora sapere e saper fare il pediatra

*M. Farneti, C. Farneti*

- ✓ Algoritmo diagnostico delle anemie in età pediatrica

*L. Sainati, R. Colombatti, F. Menzato, V. Muneretto M.C. Putti*

- ✓ Segnali d'allarme in età pediatrica delle evoluzioni disarmoniche o psicopatologiche dell'età adolescenziale e adulta

*L. Rinaldi*

- ✓ Il bambino neglect: cosa deve sapere il pediatra

*C. Berardi, A. Paglino*

- ✓ Il trattamento di urgenza delle aritmie in età pediatrica

*R. Paladini*

- ✓ Dalla prevenzione alle nuove terapie: gestione condivisa del bambino con fibrosi cistica

*G. Magazzù, C. Lucanto*

- **Qualità elevata**  
**... senza sponsor**

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

18

ECM\*