

In questo numero:

Gennaio - Febbraio 2018 / Vol. 25 n.1

Newsletter pediatrica pag. n.4

Sostegno alla funzione genitoriale: i risultati di Incredible Years per bambini fino a 1 anno di età. Uno studio osservazionale

Documenti pag. d.2

La prevenzione dell'obesità infantile: meno nove mesi più tre anni. Focus sul periodo della gravidanza e dei primi 3 anni di vita del bambino

Ambiente & Salute pag. a&s.1

Mangiare cibo sano può avere implicazioni anche sulla fertilità

L'articolo del mese pag. am.1

Adolescenti transgender e con non conformità di genere: una questione anche italiana?

Narrare l'immagine pag. ni.1

Angelo Morbelli, due ragazze ritratte nel letto, 1988 e 1997



Angelo Morbelli, 1897, cm 67 x 107, Milano
Collezione privata (particolare)

Newsletter pediatrica ACP

- n.1 Anemia da carenza di ferro: quale preparato funziona meglio? Un RCT in doppio cieco
- n.2 L'uso regolare di corticosteroidi per via inalatoria non aumenta il rischio di infezioni respiratorie nei bambini asmatici secondo una metanalisi
- n.3 Terza dose di vaccino MMR per controllare un focolaio epidemico di parotite: i dati di uno studio osservazionale americano
- n.4 Sostegno alla funzione genitoriale: i risultati di Incredible Years per bambini fino a 1 anno di età. Uno studio osservazionale
- n.5 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate gennaio-febbraio 2018

Documenti

- d.1 Protocollo per l'identificazione e per l'accertamento olistico multidisciplinare dell'età dei minori non accompagnati. Conferenza delle Regioni e delle Province autonome
Commento a cura di Marisa Calacoci e Simona La Placa
- d.2 La prevenzione dell'obesità infantile: meno nove mesi più tre anni. Focus sul periodo della gravidanza e dei primi 3 anni di vita del bambino
Commento a cura di Luigi Greco
- d.3 LA SALUTE DEI BAMBINI IN ITALIA. DOVE VA LA PEDIATRIA? IL PUNTO DI VISTA E LE PROPOSTE DELL'ACP
Supportare il bambino e la famiglia nei primi tre anni di vita con un insieme integrato di servizi
Commento a cura di Costantino Panza

Ambiente & Salute

- a&s.1 Mangiare cibo sano può avere implicazioni anche sulla fertilità
- a&s.2 Inquinamento atmosferico in fase prenatale e predisposizione neonatale all'invecchiamento biologico

L'Articolo del Mese

- am.1 Adolescenti transgender e con non conformità di genere: una questione anche italiana?

Narrare l'immagine

- ni.1 Angelo Morbelli, due ragazze ritratte nel letto (1988 e 1997)
Descrizione a cura di Cristina Casoli
Impressioni di M. Fornaro e A. Ferrando

Direttore

Michele Gangemi

Coordinatore

Costantino Panza

Comitato editoriale

*Laura Brusadin
Claudia Mandato
Maddalena Marchesi
Costantino Panza
Patrizia Rogari
Giacomo Toffol*

Collaboratori

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

Presidente acp

Federica Zanetto

Progetto grafico ed editing

Programmazione web

Gianni Piras

Internet

La rivista aderisce agli obiettivi di diffusione gratuita della letteratura medica ed è disponibile integralmente all'indirizzo: www.acp.it/pagine-elettroniche

Redazione

redazione@quaderniacp.it

Anemia da carenza di ferro: quale preparato funziona meglio? Un RCT in doppio cieco

Powers JM, Buchanan GR, Adix L, et al.

Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial.

JAMA. 2017;317(22):2297-2304

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Confrontare l'efficacia del complesso di polisaccaridi di ferro e del solfato ferroso nel trattamento dell'anemia da carenza nutrizionale di ferro. RCT in doppio cieco.

Popolazione

Arruolati 80 pazienti ambulatoriali di età compresa tra 9 e 48 mesi (età media 23 mesi) in una clinica ematologica - ospedale di III livello, Texas - con diagnosi di anemia da carenza nutrizionale di Fe (IDA) causata da consumo di oltre 720 ml di latte vaccino/die e/o da allattamento al seno senza supplemento di ferro o da entrambe e confermata da: concentrazione di emoglobina di 10 gr/dL o meno, MCV di 70 fL o meno, contenuto emoglobinico eritrocitario di 25 pg o meno, livelli di ferritina di 15 ng/mL o capacità totale di legare il ferro di 425 microg/dL o maggiore. Il fatto di aver ricevuto una trasfusione per anemia severa non escludeva l'arruolamento se i parametri laboratoristici post-trasfusione erano tali da consentirlo. Criterio di esclusione era un'anemia di diversa causa. Il 61% erano bambini ispanici bianchi, 9% non ispanici bianchi, 11% neri.

Intervento

40 bambini trattati con 1 singola dose giornaliera serale di ferro elementare al dosaggio di 3 mg/Kg per os sotto forma di complesso polisaccaridico di ferro (NovaFerrum, Gensavis Pharmaceuticals) in gocce (15 mg/mL) dopo istruzione dei genitori per una corretta assunzione e counseling nutrizionale per ridurre l'assunzione di latte vaccino a meno di 600 ml/die. Compilazione di un diario per la registrazione della somministrazione e degli effetti avversi.

Controllo

40 bambini trattati con solfato ferroso in gocce con lo stesso protocollo.

Outcome/Esiti

Primario: aumento della concentrazione dell'emoglobina dopo 12 settimane di trattamento.

Secondari: 1. completa remissione, dopo 12 settimane, definita come: concentrazione di emoglobina >11 g/dL, MCV>70 fL, contenuto di emoglobinica eritrocitaria di >25 pg, livelli di ferri-

tina >15 ng/mL e capacità totale di legare il ferro <425 microg/dL; 2. modificazioni negli altri parametri di laboratorio del metabolismo del ferro; 3. effetti avversi; 4. persi al follow-up; 5. risoluzione dei segni e sintomi di IDA; 6. aderenza al trattamento in base al diario e alla valutazione del volume di farmaco restituito.

Tempo

Arruolamento: settembre 2013-novembre 2015, follow-up 12 settimane. Fine dello studio 28 gennaio 2016.

Risultati principali

Outcome principale: c'è una differenza significativa tra i due gruppi nell'aumento di 1 g/dl di emoglobina tra l'inizio e la fine della terapia per 12 settimane a favore del ferro solfato (IC 95% 0.4-1.6; p<0.001).

Outcome secondari: la completa risoluzione dell'IDA è avvenuta nel 29% del gruppo in terapia con ferro solfato verso il 6% di quelli che hanno ricevuto il complesso polisaccaridico (p=0.04). Si evidenzia anche una differenza significativa sempre a favore del ferro solfato nell'aumento della ferritina e nella diminuzione della TIBC. Complessivamente gli effetti avversi gastrointestinali (dolore addominale, vomito, diarrea, costipazione) sono molto frequenti (73% dei pazienti nel gruppo trattato con solfato ferroso e 80% di quello dei trattati con il complesso polisaccaridico) senza differenze significative tra i due gruppi. Quando analizzati separatamente la diarrea è più frequente nel gruppo trattato con il complesso polisaccaridico. I sintomi si risolvono con entrambe le terapie. L'aderenza al trattamento è migliore con il complesso polisaccaridico (94% vs 82% p=0.009).

Conclusioni

Il solfato ferroso è risultato più efficace nella correzione dell'IDA rispetto ai composti polisaccaridici di ferro, probabilmente in quanto presenta un miglior assorbimento. In questo risultato gli autori vedono un fallimento della loro iniziale ipotesi secondo la quale il complesso polisaccaridico di ferro avrebbe dovuto essere più efficace perché di gusto migliore e più tollerabile. Con questo studio si conferma inoltre che una terapia a basso dosaggio (3 mg/kg di ferro elementare) in mono somministrazione serale è efficace nel trattamento dell'IDA.

Altri studi sull'argomento

Una revisione non recente che ha raccolto studi di confronto tra queste due diverse supplementazioni di ferro, non ha potuto effettuare la metanalisi sui 4 studi pediatrici per l'eterogeneità di dati basali, ma ha evidenziato per l'adulto (319 trattati con complesso polisaccaridico, 238 con ferro solfato) un'efficacia simile nei due trattamenti alla fine di 8-13 settimane di terapia, effetti collaterali più frequenti con il ferro solfato (34.1% vs 14.9%, $p < 0.001$) e una migliore accettabilità del complesso polisaccaridico [1]. In uno studio turco randomizzato controllato in aperto di 4 mesi di durata, che ha valutato 103 bambini con IDA, è stata confrontata l'efficacia del complesso di idrossido di ferro polimaltosato assunto 1 volta al giorno e del solfato di ferro assunto 2 volte al giorno, entrambi alla dose di 5 mg di ferro/Kg/die. Nonostante ci fosse una differenza significativa nei livelli di ferritina di partenza, che risultava minore per il gruppo del ferro solfato, gli autori concludono che entrambe le terapie sono ugualmente efficaci nell'aumentare l'emoglobina a 1 e 4 mesi ma il complesso polimerico di ferro era associato a un minor numero di eventi avversi gastrointestinali e ad una migliore accettabilità al trattamento [2]. Un RCT indiano di bassa qualità su 118 bambini di 1-6 anni con IDA randomizzati a ricevere per un mese il complesso di idrossido di ferro polimaltosato oppure il ferro solfato al dosaggio di 6 mg/Kg/die in 3 volte al giorno ha evidenziato una migliore risposta clinica con il ferro solfato e una maggior aderenza della terapia (probabilmente per il suo minor prezzo), ma gli effetti collaterali gastrointestinali valutati con un questionario al momento del controllo sono stati 2.5 volte più frequenti rispetto al complesso polisaccaridico [3]. Uno studio condotto in Ghana che ha confrontato la terapia dell'IDA con ferro solfato in mono o triplice somministrazione ha verificato come la mono somministrazione è efficace e meglio tollerata [4].

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio ripropone la difficoltà di scelta nella terapia con composti a base di ferro tra efficacia ed aderenza al trattamento. È il primo RCT in doppio cieco che, confrontando queste due tipi di terapie, ha evidenziato la non superiorità del complesso polisaccaridico di ferro verso il ferro solfato in termini di efficacia e tollerabilità. Infine, conferma che la somministrazione di un'unica bassa dose di ferro nelle ore serali (ferro elementare 3 mg/kg) per 12 settimane è efficace, insieme al counseling nutrizionale, per migliorare di 1 g/dl il livello di emoglobina; questo valore si correla con migliori outcome di sviluppo neuroevolutivi associati all'IDA.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la qualità metodologica dello studio è buona (punteggio 5 alla scala Jadad), la randomizzazione è adeguata con allocazione 1:1 e stratificazione per il grado di anemia (in base al livello di emoglobina superiore o inferiore a 8 gr/dL), con bilanciamento in base alle caratteristiche demografiche, ai dati di laboratorio e al numero di pazienti che avevano ricevuto trasfusioni. I persi al follow-up sono stati in totale 16%, percentuale inferiore al 25% ipotizzato nella costruzione dello studio; sono stati descritti senza che si siano evidenziate differenze nella situazione iniziale e negli effetti avversi riportati tra chi ha completato lo

studio e chi lo ha abbandonato. L'analisi dei risultati è stata fatta per intention-to-treat.

Esiti: clinicamente rilevanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: gli autori riportano di non avere conflitti d'interesse. Lo studio è stato finanziato dalla Gensavis Pharmaceuticals LLC, che produce il ferro polisaccaridico e attraverso grant ricevuti dal National Center for Advancing Translational Sciences e dal National Heart, Lung, and Blood Institute.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione dello studio presenta un'elevata percentuale di soggetti di basso livello socio-economico e di etnie differenti; un discreto numero di bambini presentava anemia grave prima dell'arruolamento (il 23% aveva ricevuto una trasfusione prima di entrare nello studio) e sono stati tenuti strettamente monitorati con frequenti controlli clinici e laboratoristici. Tuttavia, i bambini affetti da anemia ferropriva da carenza nutrizionale sono frequenti anche negli ambulatori delle Cure Primarie.

Tipo di intervento: è trasferibile nella nostra pratica ambulatoriale, anche se nella nostra realtà sono disponibili come farmaci ricettabili in fascia A sotto forma di gocce o sciroppo solo complessi polisaccaridici di ferro.

1. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431-8
2. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr*. 2011;2011:524520
3. Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, et al. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatr*. 2009;46(10):883-5
4. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, et al. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics*. 2001;108(3):613-6

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Chiara Bertoldi, Paolo Brutti, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Franco Raimo, Mara Tommasi, Silvia Zanini.

L'uso regolare di corticosteroidi per via inalatoria non aumenterebbe il rischio di infezioni respiratorie nei bambini asmatici. Una metanalisi

Cazeiro C, Silva C, Mayer S, et al.

Inhaled Corticosteroids and Respiratory Infections in Children With Asthma: A Meta-analysis

Pediatrics 2017;139(3). pii: e20163271

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare l'associazione tra l'uso abituale di corticosteroidi inalatori nei bambini asmatici e la comparsa di polmonite e infezioni respiratorie. Metanalisi.

Popolazione

39 trials selezionati secondo i seguenti criteri di inclusione: RCT in bambini (0-18 anni) che prevedevano l'uso quotidiano di corticosteroidi inalatori (ICS) per almeno 4 settimane confrontati con gruppo di controllo trattato con placebo; le infezioni respiratorie tra gli outcome previsti. Criteri di esclusione: studi cross over, trial in cui il confronto era con altri trattamenti o senza placebo, trial con ICS associati ad altri farmaci, trial in cui i dati dei pazienti pediatrici non erano valutabili separatamente. Anche dati ricercate: Pubmed, Cochrane, CENTRAL, LILACS, Scielo, ed altri 20 database tra cui Clinicaltrials.gov e da industrie farmaceutiche per la ricerca di trial non pubblicati. I dati di 31 studi (11.615 pazienti), quelli in cui in almeno un braccio dello studio si era verificato un'infezione respiratoria, sono stati inseriti nella metanalisi.

Intervento

Uso giornaliero dei ICS per almeno 4 settimane (7.465 bambini asmatici).

Controllo

Placebo (4.150 bambini asmatici).

Outcome/Esiti

Outcome primario: rischio di polmonite, diagnosticata clinicamente con o senza conferma radiologica.

Outcome secondario: rischio di altre infezioni respiratorie (sinusite, faringite, OMA, bronchite, bronchiolite, influenza).

Tempo

Tutti gli studi pubblicati fino a maggio 2015.

Risultati principali

L'incidenza di polmonite è stata dello 0.58% (44/7.465) nel gruppo dei trattati e dell'1.51% (63/4.150) nei controlli. La metanalisi

di 9 trials (4.617 partecipanti) che riportavano almeno un episodio di polmonite ha evidenziato un rischio ridotto nei bambini trattati rispetto ai controlli (RR 0.65; IC 95% 0.44, 0.94; $P=0.02$, $I^2=0\%$), tuttavia escludendo dall'analisi lo studio che contribuiva da solo a più del 50% dei pazienti questo dato non veniva confermato (RR 0.62; IC 95% 0.21, 1.86, $p=0.39$, $I^2=0\%$). La metanalisi dei 31 trials che hanno registrato almeno un'infezione respiratoria, non ha evidenziato una significativa differenza nel rischio di polmonite tra i due gruppi (differenza di rischio -0.1%; IC 95% -0.3%, 0.2%), lo stesso è emerso per le altre patologie respiratorie. Non sono state verificate differenze rispetto al tipo di ICS utilizzato, di device, durata del trattamento, età dei pazienti (< 4 anni e 4-18 anni), dati pubblicati/non pubblicati.

Conclusioni

Gli autori affermano che l'uso regolare di ICS nei bambini asmatici non aumenta il rischio di polmonite o altre infezioni respiratorie (faringite, otite media, sinusite).

Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica con metanalisi del 2015, che ha considerato 10 RCT su pazienti asmatici sia adulti che pediatrici, ha evidenziato un effetto protettivo della terapia con ICS sul rischio di sviluppare polmonite (RR 0.74, IC 95% 0.57, 0.95, $p=0.02$; $I^2=0$) [1]. Il rischio di polmonite in pazienti asmatici di età 12-35 anni con almeno una prescrizione di ICS nei 60 giorni precedenti è stato valutato con uno studio osservazionale svolto in Quebec nel periodo 1990 - 2007. Sono stati inclusi 152.412 soggetti, di cui 1.928 hanno presentato una polmonite. È stato riscontrato un rischio aumentato di polmonite associato all'uso di ICS (RR 1.83; IC 95% 1.57, 2.14), che si è confermato indipendentemente dal dosaggio e dal tipo di farmaco utilizzato [2].

Che cosa aggiunge questo studio

I dati raccolti non evidenziano un aumentato rischio di polmonite e/o infezioni respiratorie nei bambini asmatici che fanno uso regolare di ICS.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la revisione rispetta criteri di qualità. La definizione di popolazione, pur essendo chiara, risente dell'eterogeneità dei criteri utilizzati dai diversi studi. Gli autori descrivono i seguenti limiti al loro lavoro: per quanto riguarda il rischio di bias segnalano che non tutti gli studi considerati descrivono le metodiche di allocazione e di randomizzazione, per cui potrebbe esserci un selection bias; 4 studi sono finanziati dall'industria; gli studi considerati usano solo dosi medie e basse di ICS e con grande variabilità di durata (1 mese - 3 anni). La fascia 12-18 anni è scarsamente rappresentata. Secondo i criteri GRADE gli studi primari risultano di qualità bassa per l'esito primario e media per quelli secondari. L'outcome della maggioranza degli studi non era coincidente con l'outcome primario della review (33 studi sull'efficacia degli ICS vs 6 studi sulla sicurezza).

Esiti: rilevante, tuttavia nessuno degli studi primari ha esplicitato i criteri per la diagnosi di polmonite e, come affermano gli stessi autori, questo è il limite principale della revisione.

Conflitto di interesse: un autore dichiara 7 conflitti di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sovrapponibile a quella che vediamo nei nostri ambulatori.

Tipo di intervento: la profilassi con ICS per alcuni mesi è il primo step della terapia dell'asma persistente ed è un intervento gestito dal pediatra di famiglia.

1. Bansal V, Mangi MA, Johnson MM, et al. Inhaled corticosteroids and incident pneumonia in patients with asthma: Systematic review and meta-analysis. *Acta Med Acad.* 2015;44(2):135-158

2. Qian CJ, Coulombe J, Suissa S, et al. Pneumonia risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(9):2077-2086

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Parma:

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

Terza dose di vaccino MMR per controllare un focolaio epidemico di parotite: i dati di uno studio osservazionale americano

Cardemil CV, Dahl RM, James L et al.

Effectiveness of a Third Dose of MMR Vaccine for Mumps Outbreak Control

N Engl J Med. 2017;377(10):947-956

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire l'efficacia della somministrazione di una terza dose di vaccino morbillo-parotite-rosolia (MMR) nel controllo di un'epidemia di parotite avvenuta tra gli studenti vaccinati della Iowa University e valutare il calo nel tempo dell'immunità post vaccinale. Studio osservazionale.

Popolazione

20.496 studenti di età compresa tra i 18 ed i 24 anni della Iowa University, USA. Sono stati esclusi dalle analisi gli studenti con sierologia positiva e coloro per i quali i documenti vaccinali non erano richiesti dall'università (studenti part-time, non residenti nel campus o che avevano prestato servizio militare).

Esposizione

Epidemia di parotite epidemica e campagna vaccinale per 3° dose vaccino MMR. La vaccinazione è stata condotta in 8 cliniche per 10 giorni durante il corso dell'epidemia. La vaccinazione MMR è stata offerta gratuitamente a tutti gli studenti al di sotto dei 25 anni.

Outcome/Esiti

Parotite epidemica probabile o confermata secondo la definizione di caso del "Council of State and Territorial Epidemiologists".

Tempo

Periodo epidemico dal 24 Agosto 2015 al 13 Maggio 2016 (i primi casi si erano registrati in luglio). Campagna vaccinale inizio novembre 2015.

Risultati principali

Nell'intera coorte, prima dell'epidemia, il 98.1% degli studenti (20.107) aveva ricevuto almeno due dosi di vaccino. Durante il periodo epidemico 4.783 studenti (24.3%) hanno ricevuto una terza dose. L'incidenza di parotite è stata di 12.6 casi/1.000; l'incidenza è stata più bassa tra coloro che avevano ricevuto 3 dosi rispetto a coloro che ne avevano ricevute solo due (6.7 vs 14.5 casi/1000, $p < 0.001$). L'efficacia della vaccinazione a due dosi era correlata all'anno di esecuzione della seconda dose: da un'efficacia del 89.4% tra gli studenti che ricevevano la 2° dose entro 13

anni dall'epidemia al 31.8% tra quelli che ricevevano la 2° dose oltre i 13 anni di distanza. L'incremento di efficacia della terza dose rispetto alla seconda passava dal 60% (IC 95% 38.4, 74.0) dopo 7 giorni dal vaccino fino al 78.1% (IC 95% 60.9, 87.8) dopo 28 giorni.

Conclusioni

I dati suggeriscono che campagne vaccinali per la terza dose di vaccino MMR in corso di epidemia di parotite aiuterebbero a controllare la diffusione del virus. Lo studio conferma che una delle ragioni dell'insorgenza delle epidemie in popolazioni vaccinate è ascrivibile al decadimento nel tempo dell'immunità.

Altri studi sull'argomento

Il CDC ha fornito una linea guida ai dipartimenti sanitari consigliando una terza dose di vaccino in comunità, come scuole o strutture correzionali, dove sia presente un'alta percentuale di malattia (>5 casi x 1.000 abitanti) e con trasmissione in progresso, anche se il tasso di copertura vaccinale a 2 dosi è superiore al 90% [1]. Una revisione sistematica Cochrane valuta l'efficacia e gli effetti avversi associati con il vaccino MMR nei bambini fino a 15 anni e riporta l'efficacia di almeno una dose di MMR (con ceppo Jeryl Lynn) nella prevenzione della parotite in età pediatrica tra il 69 e l'81% e con il ceppo Urabe tra il 70 ed il 75% [2]. Negli ultimi anni diversi paesi hanno presentato un incremento delle epidemie di parotite. In Francia è stato effettuato uno studio multicentrico caso-controllo in cui sono stati considerati tutti i casi di parotite notificati in alcune regioni [3]. È stato evidenziato come il calo della risposta immunitaria a distanza di anni dalla vaccinazione potrebbe essere alla base dell'insorgenza di focolai epidemici e che quindi un terzo richiamo vaccinale dovrebbe essere preso in considerazione durante i focolai epidemici in soggetti vaccinati da più di 10 anni. Uno studio condotto tra giugno 2009 e giugno 2010 nella Orange County, una comunità chiusa del nord-est degli USA, ha valutato l'utilizzo di una terza dose di vaccino MMR per il controllo di un'epidemia di parotite in una popolazione già precedentemente vaccinata con due dosi [4]. Dei 2265 studenti eleggibili, 2178 (96.2%) avevano precedentemente ricevuto due dosi di vaccino e 1.755 (80.6%) hanno accettato di ricevere una terza dose. L'incidenza globale di parotite per gli studenti tra il 6° e il 12° grado si è ridotta dal 4.93%, prima dell'introduzione del vaccino, allo 0.13% dopo l'introduzione dello stesso ($p < 0.001$). Complessivamente nella comunità

l'incidenza si è ridotta del 75.6% dopo l'intervento. La riduzione si è osservata in tutte le fasce di età, ma è stata particolarmente significativa nella fascia di età tra gli 11 ed i 17 anni (96.0%), fascia di età target per l'intervento vaccinale. È stata studiata un'epidemia di parotite tra studenti in Scozia per verificare l'effetto delle precedenti vaccinazioni sull'infezione ed eventuali variazioni genotipiche. Su 371 casi, il 79% era di età 18-24 anni. Lo stato vaccinale era disponibile per 278 casi, di cui l'84% aveva ricevuto almeno una dose e il 62% due dosi. Il tasso di complicanze è risultato del 5.3% (principalmente orchite) e l'1.2% è stato ricoverato. Il 97% dei virus isolati analizzati con sequenziamento genetico è stato classificato come genotipo G. Sono stati identificati due distinti cluster del genotipo G, uno circolante prima dell'epidemia e l'altro successivo, suggerendo che il virus responsabile dell'epidemia fosse geneticamente differente da quello in circolazione prima. Secondo gli autori, anche se la scarsa efficacia del vaccino può essere attribuita al calo nel tempo dell'immunità, un fattore aggiuntivo potrebbe essere la minor efficacia degli attuali vaccini verso alcuni genotipi [5]. L'opportunità di riconsiderare l'attuale componente parotite del vaccino MMR emerge anche dallo studio delle differenze negli epitopi antigenici dei virus circolanti nelle epidemie americane e olandesi rispetto al ceppo vaccinale Jeryl-Lynn 5. Si confermerebbe pertanto la necessità di disporre di un vaccino polivalente per la parotite [6].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio aggiunge informazioni sul decadimento nel tempo dell'immunità da vaccino antiparotite e sulla possibilità di aumentarne l'efficacia con una terza dose in fase epidemica.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la popolazione studiata ed i criteri di arruolamento nello studio sono ben definiti. Non sono riportati dati relativi alla gravità e complicanze dei casi di malattia né un'analisi dei costi. Non è riportato il tipo di vaccino utilizzato e non sono riportati i casi di effetti collaterali o indesiderati e gli eventuali danni causati dal vaccino.

Esiti: rilevanti.

Conflitto di interesse: lo studio è stato supportato da finanziamenti del CDC. Non vengono dichiarati conflitti di interessi da parte degli autori.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione osservata, composta da studenti dai 18 ai 25 anni, presentava un tasso di copertura per 2 dosi di MMR molto elevato rispetto alla media italiana, probabilmente per l'obbligo previsto dal 2012 per l'iscrizione all'università. In Italia l'attuale calendario vaccinale obbligatorio prevede la vaccinazione MMR+Varicella a 13-15 mesi con un richiamo a 6 anni; la copertura media nazionale all'età di 5-6 anni è risultata del 84% nel 2013 (coorte 2006) e del 81.98% nel 2016 (coorte 2009) [dal sito web del Ministero della Salute - Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescente - Coperture vaccinali]. Sarà da valutare l'impatto della recente introduzione dell'obbligo vaccinale sui tassi di copertura.

Tipo di intervento: l'intervento potrebbe essere replicato nella nostra realtà. Per quanto riguarda i casi di parotite in Italia gli

ultimi dati attualmente disponibili sul sito web EpiCentro si riferiscono al periodo 1996 – 2009: l'andamento mostra una serie di oscillazioni, con un numero massimo di quasi 65 mila casi riportati nel 1996 e dal 2009 un calo continuo del numero dei casi di parotite registrati in assenza di focolai epidemici.

1. Parker Fiebelkorn A, Barskey A, Hickman C, et al. In: Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2012
2. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(2):CD004407
3. Vygen S, Fischer A, Meurice L, et al. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. Euro Surveill. 2016;21(10):30156
4. Ogbuanu IU, Kuty PK, Hudson JM, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. Pediatrics. 2012;130(6):e1567-74
5. Willocks LJ, Guendiain D, Austin HI, et al. An outbreak of mumps with genetic strain variation in a highly vaccinated student population in Scotland. Epidemiol Infect. 2017;145(15):3219-3225
6. May M, Rieder CA, Rowe RJ. Emergent lineages of mumps virus suggest the need for a polyvalent vaccine. Int J Infect Dis. 2018;66:1-4

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Riccardo Cazzaniga, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Marta Gozzi, Alessandra Lazzarotti, Giuseppe Lietti, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Maria Antonietta Pelagatti, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Alessandra Sala, Elisabetta Sala, Francesca Sala, Federica Zanetto.

Sostegno alla funzione genitoriale: i risultati di Incredible Years per bambini fino a 1 anno di età.

Uno studio osservazionale

Jones CH, Erjavec M, Viktor S, et al.

Outcomes of a Comparison Study into a Group-Based Infant Parenting Programme

J Child Fam Stud. 2016;25(11):3309-3321

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutazione quantitativa del programma Incredible Years Parent and Baby (IYPB) (**Box 1**) per promuovere l'attaccamento della diade madre-bambino e lo sviluppo del bambino nei primi mesi di vita attraverso incontri di gruppo. Studio osservazionale prospettico con gruppo di controllo.

Popolazione

80 diadi madre - bambino reclutate in 9 aree di intervento di cui 56 casi e 26 controlli. I criteri di eleggibilità includevano madri con figli di età compresa tra 2 e 16 settimane al momento dell'inizio dello studio che non avessero mai partecipato a un programma IY e che vivevano in aree dove erano attivi o attivabili programmi di IYPB.

Esposizione

54 diadi madre-bambino reclutate direttamente da operatori sociali in zone rurali del Galles caratterizzate da povertà. Il programma IYPB è caratterizzato dalla partecipazione a incontri di gruppo settimanali della durata di 2 ore per 8 settimane dove venivano svolte attività sul parenting (**Box 1**). Alle madri sono state inoltre offerte guide anticipatorie e un diario; inoltre era disponibile una linea telefonica dedicata con i leader del gruppo. I 9 gruppi costituiti erano animati da 2 leader (psicologi, educatori, assistenti sociali) formati sul programma IYPB che frequentavano una sessione settimanale di supervisione per tutta la durata dell'intervento.

Controllo

26 diadi madre-bambino reclutate successivamente all'arruolamento del gruppo di intervento.

Outcome/Esiti

Promozione dell'attaccamento genitore-bambino e dello sviluppo del bambino attraverso un comportamento genitoriale positivo, una maggior fiducia nelle proprie capacità di genitore e di benessere mentale. Gli esiti sono stati misurati al momento dell'arruolamento (verso i 3 mesi di età del bambino, tempo 0) e a distanza di 6 mesi (tempo 1). I test utilizzati, che prevedevano osservazioni dirette da parte dei ricercatori e misure autoriportate dai genitori, sono descritti nel **Box 2**.

Box 1

Incredible Years dispone di numerosi programmi per bambini (per classe scolastica o per piccoli gruppi), programmi per genitori o per insegnanti ed è diffuso in numerosi paesi (Gran Bretagna, Irlanda, Danimarca, Norvegia, Olanda, Finlandia, Australia, Canada, USA, Nuova Zelanda, Russia, Portogallo, Spagna, Svezia, Corea del Sud). Gli obiettivi di questi programmi sono il favorire le competenze sociali, la regolazione emotiva, la genitorialità positiva e la promozione di un miglioramento dell'interazione tra insegnante e studente agendo anche sulla riduzione dei fattori di rischio e l'aumento dei fattori di protezione all'interno delle relazioni affettive. La popolazione a cui è rivolto IY può essere universale o per specifici gruppi etnici con livelli di selezione sempre più ristretta a seconda dei fattori di rischio o dei disturbi presentati dal bambino. I contenuti dei programmi e la modalità di somministrazione sono in relazione al tipo di popolazione selezionata. Relativamente recente è l'introduzione del programma rivolto al primo anno di vita (IYPB). [www.incredibleyears.com].

Tempo

Non descritti i tempi di reclutamento e di svolgimento del programma. Le misurazioni sono state effettuate all'età di 3 mesi del bambino e le misure di follow-up all'età di 9 mesi.

Risultati principali

Le caratteristiche tra gruppo di intervento e gruppo di controllo non differivano. Non sono state rilevate differenze al tempo base nelle misure ottenute al PICOc, IT HOME, KPCS, WEMWBS, GMDS GQ. Le misure di benessere e di confidenza in sé riportate dal genitore erano buone in entrambi i gruppi già prima dell'intervento, indice di un buon funzionamento genitoriale. È stato osservato un aumento significativo di tutti i parametri testati tra l'inizio dell'intervento e il follow up nei due gruppi. Dopo 6 mesi di follow-up le madri del gruppo di controllo erano significativamente meno sensibili durante il gioco con i loro bambini ma presentavano un aumento significativo del senso di autoefficacia come genitori.

Conclusioni

Questo studio porta limitate evidenze dell'efficacia del programma IYPB applicato a bambini molto piccoli. Le madri, già al momento dell'arruolamento, presentavano livelli elevati di benessere, confidenza in sé e buone capacità genitoriali. Gli autori concludono proponendo ulteriori studi che arruolino una popolazione a rischio.

Altri studi sull'argomento

Programmi come IYPB sono utilizzati per la prevenzione e il trattamento iniziale dei bambini con disturbi della condotta. Sono basati su teorie di apprendimento sociale che mirano a incoraggiare i genitori ad adottare comportamenti che migliorino la loro relazione coi figli attraverso comportamenti positivi e discipline non violente. Una revisione sistematica ha raccolto i programmi IY rivolti ai genitori di bambini con disturbo del comportamento. Sono stati selezionati 50 studi di intervento con gruppo di controllo. I risultati, raccolti in assenza di un periodo di follow-up, hanno dimostrato un'efficacia di IY con effect size (ES) 0.27 (effetto debole) in riferimento al miglioramento dei disturbi di comportamento. L'ES sulla funzione genitoriale è risultata 0.50 (effetto medio). Il principale determinante associato all'effetto dell'intervento è la severità iniziale dei sintomi, ossia migliora chi presenta un disturbo comportamentale più severo al momento dell'arruolamento [1]. Una successiva revisione dei programmi IY rivolti ai genitori ha analizzato, oltre agli effetti sul parenting e sulla salute mentale del bambino e del genitore, i possibili effetti dannosi dell'intervento sul parenting raccogliendo 14 RCT svolti in Europa (n 1799 bambini). I risultati hanno indicato miglioramenti nel comportamento genitoriale relativamente sull'uso di lodi, punizioni corporali, minacce, urla, mentre non si sono rilevate modificazioni nell'atteggiamento sulla permissività, l'uso di ricompense e la capacità di controllo del genitore. Nei bambini, i sintomi di ADHD e i problemi della condotta hanno presentato un miglioramento a differenza dei disturbi emotivi. Non ci sono stati effetti su sintomi depressivi, l'autoefficacia o lo stress del genitore. Gli autori concludono che il programma di parenting di IY migliora il benessere delle famiglie e i problemi di condotta dei bambini, lo scopo principale per cui sono stati costruiti questi programmi; inoltre non sono presenti indicatori di danno al bambino o alla famiglia [2]. Ambedue queste revisioni non presentano interventi rivolti a famiglie con bambini di 0-1 anni. Inoltre, programmi di questo tipo possono dare risultati sui comportamenti esternalizzanti del bambino, ma non su quelli internalizzanti, facendo pensare a un obiettivo pedagogico dell'intervento piuttosto che quello emozionale. Una revisione ormai "classica" della letteratura che ha raccolto 81 studi su programmi di sostegno al genitore con l'obiettivo di migliorare l'attaccamento e la sensibilità materna ha evidenziato che i programmi con maggiore effetto si avevano con interventi sulle diadi quando il bambino aveva più di 6 mesi (ES 0.44), mentre se l'intervento era iniziato in epoca prenatale o nei primi 6 mesi di vita l'ES era rispettivamente 0.32 e 0.28 [3]. E' stata svolta una revisione Cochrane per capire se programmi di training di gruppo per i genitori siano efficaci nel migliorare la regolazione emotiva e comportamentale nei bambini piccoli. Sono stati inclusi 24 studi (22 RCT e 2 quasi-RCT, 3.161 genitori) svolti in USA (8), UK (5), Canada (4), Australia (5), Messico (1) e Peru (1). Tutti gli studi inclusi erano programmi di "mo-

delling" genitoriale di tipo comportamentale, cognitivo-comportamentale o basati su videoregistrazione. Complessivamente è stata trovata evidenza di bassa qualità nella popolazione inclusa, sia universale che a rischio per un miglioramento dello sviluppo emozionale e comportamentale dei bambini piccoli. I risultati dei singoli studi erano di scarsa qualità e non mostravano alcun effetto sui problemi internalizzanti (es. depressione e ansia), ma mostravano un miglioramento su alcuni indicatori di inattenzione - iperattività e nelle competenze sociali. C'erano evidenze di qualità moderata per alcuni indicatori che i programmi di gruppo rivolti ai genitori migliorassero l'interazione bambino - genitore e aumentassero i comportamenti positivi [4].

Che cosa aggiunge questo studio

L'efficacia del programma IY nella versione dedicata ai genitori di bambini di 0-1 anno non appare dimostrata in questo primo studio osservazionale prospettico.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: a causa dei costi non sostenibili da parte degli autori dell'intervento è stato deciso di eseguire uno studio non randomizzato. I controlli sono stati reclutati solo in 5 delle 9 aree, tra i genitori in lista di attesa per un intervento IYPB da realizzarsi al termine del follow-up di 6 mesi del gruppo di intervento. I ricercatori hanno tuttavia stabilito di far eseguire la raccolta dei dati da valutatori indipendenti. I test per la misurazione degli esiti sono validati e comprendono i molteplici esiti delle funzioni genitoriali sulla famiglia. Le analisi sono state eseguite escludendo le famiglie per le quali non si avevano le misurazioni al follow-up (una perdita di 2 diadi nel gruppo di controllo e 15 diadi nel gruppo di intervento, di cui 14 arruolate ma che non hanno mai frequentato i gruppi). L'assenza di una randomizzazione, la mancanza di un follow-up limita fortemente il valore dello studio.

Esiti: ben definiti e di forte interesse per la clinica delle cure primarie pediatriche.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sostenuto finanziariamente da una organizzazione universitaria di borse di studio (ERDF Knowledge Economy Skills Scholarship) e da un'organizzazione di beneficenza (Children's Early Intervention Trust).

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione è reclutata in un ambito rurale e non cittadino e le famiglie reclutate sono di sola etnia caucasica. Non è stato previsto il coinvolgimento del padre. Tutte le madri arruolate non presentavano fattori di rischio e già possedevano buone attitudini genitoriali.

Tipo di intervento: il programma IYPB sarebbe riproducibile anche nel contesto delle cure primarie pediatriche in Italia, tuttavia a oggi non sono previsti programmi strutturati a supporto delle famiglie con bambini piccoli in ambito delle Cure Primarie.

1. Menting AT, Orobio de Castro B, Matthys W. Effectiveness of the Incredible Years parent training to modify disruptive and prosocial child behavior: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev.* 2013;33(8):901-13
2. Leijten P, Gardner F, Landau S, et al. Research Review: Harnessing the power of individual participant data in a meta-analysis of the benefits and harms of the Incredible Years parenting program. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018;59(2):99-109
3. Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH, Juffer F. Less is more: meta-analyses of sensitivity and attachment interventions in early childhood. *Psychol Bull.* 2003;129(2):195-215
4. Barlow J, Bergman H, Kornør H, et al. Group-based parent training programmes for improving emotional and behavioural adjustment in young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8):CD003680

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Reggio Emilia:

Maura Caracalla, Maria Francesca Manusia, Maddalena Marchesi, Anna Maria Davoli, Costantino Panza, Annarita Di Buono, Mariassunta Torricelli, Elena Corbelli, Roberta Ollari, Elena Bigi, Francesca Buontempo, Angelo Cigarini, Simonetta Pistocchi, Luciana Monti, Manuela Musetti, Gino Montagna, Luisa Seletti, Sara Lo Scocco, Cinzia Cucchi.

Box 2

I test utilizzati nella valutazione dell'intervento di sostegno alla genitorialità Incredible Years IYPB

The **Parent Infant Play Observation code (PIPOc)** valuta sei modelli di comportamento positivo dei genitori in linea con il programma IYPB attraverso registrazioni video di 10 min della madre che interagiva col bambino e valutazione ogni 10 secondi del video di sei comportamenti positivi del genitore: (verbalizzazioni, contatto fisico, gioco, movimento, percezione dello stato mentale del bambino, risposta positiva della madre alle richieste del bambino (Talk, Touch, Play, Move, Mind, Respond).

The **Karitane Parental Confidence scale (KPCS)** valuta la fiducia in se stesso del genitore.

The **Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS)** valuta il benessere mentale dell'adulto: sentimenti positivi, relazioni interpersonali, funzionamento positivo.

The **Infant-Toddler Home Observation for Measurement of the Environment inventory (IT HOME)** valuta la disponibilità di risorse e attività presenti in casa utili allo sviluppo del bambino.

The **Griffiths Mental Development 0-2 year Scales (GMDS)** valuta lo sviluppo (motorio, sociale, di linguaggio, coordinazione mano-occhio, esecuzione) del bambino.

Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (gennaio-febbraio 2018)

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 di area pediatrica da gennaio a febbraio 2018. 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 gennaio-febbraio 2018 (Issue 01- 02 2018)

1. Family and carer smoking control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke
2. Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight
3. Interventions for increasing fruit and vegetable consumption in children aged five years and under
4. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children
5. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity
6. Planned birth at or near term for improving health outcomes for pregnant women with gestational diabetes and their infants
7. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis
8. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates
9. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis
10. Vaccines for preventing influenza in healthy children
11. Orthodontic treatment for deep bite and retroclined upper front teeth in children

Efficacia dei programmi che controllano l'abitudine al fumo nei famigliari e nei caregiver nel ridurre l'esposizione ambientale dei bambini al fumo di tabacco

Behbod B. et al.

Family and carer smoking control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke

The Cochrane Library, 2018

Questa nuova revisione Cochrane ha valutato qualsiasi intervento di prevenzione o intervento per ridurre l'esposizione dei bambini al fumo di tabacco individuando 72 studi complessivamente di bassa o bassissima qualità (solo 9 a basso rischio di bias), di cui 26 sono risultati efficaci ma troppo eterogenei nei tipi di interventi effettuati per poter trarre delle conclusioni. Sono stati valutati sia studi su bambini sani che su bambini malati e sembra che ci sia alcune differenze di efficacia nelle due popolazioni; ad es. uno studio che utilizzava l'intervista motivazionale che aveva come obiettivo la riduzione dei sintomi d'asma nei bambini e non l'abitudine al fumo, è risultato efficace.

Attività fisica, dieta o altri interventi comportamentali per migliorare le funzioni cognitive e il rendimento scolastico nei bambini e adolescenti obesi o in sovrappeso

Martin A. et al.

Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight

The Cochrane Library, 2018

Questa nuova revisione considera 18 studi (5 RCT e 13 quasi RCT) eterogenei nel tipo d'intervento (8 studi solo attività fisica, 3 attività fisica e stili di vita salutari, 3 solo interventi dietetici) e nella qualità, che hanno coinvolto 2.384 bambini e adolescenti sovrappeso o obesi e hanno valutato gli effetti sulle funzioni cognitive e il rendimento scolastico. Uno studio di qualità elevata su 116 bambini con un intervento basato solo sull'attività fisica, ha evidenziato il miglioramento in modo lieve nelle funzioni esecutive con una differenza media di 5 punti in più in una scala di 100, nel gruppo che fa attività fisica dopo la scuola rispetto alle cure standard (95% CI 0.69-9.32); non si evidenzia invece un miglioramento significativo del rendimento scolastico e nel controllo del comportamento. Una dieta sana a scuola migliora moderatamente il rendimento scolastico degli adolescenti obesi a scuola (SMD 0.46, 95% CI 0.25-0.66; 2 studi, 382 adolescenti, evidenza di bassa qualità).

Interventi per bambini fino a 5 anni per aumentare il consumo di frutta e verdura

RK. Hodder et al.

Interventions for increasing fruit and vegetable consumption in children aged five years and under

The Cochrane Library, 2018

Nonostante siano stati individuati 55 studi eleggibili che hanno coinvolto 11.108 partecipanti e vari approcci di intervento (33 interventi sulla proposta alimentare; 33 interventi di educazione alimentare ai genitori, 1 intervento di educazione alimentare per i bambini e 8 interventi misti), le prove su come aumentare il consumo di frutta e verdura per i bambini fino a 5 anni rimangono scarse. Esistono prove di scarsa qualità che gli interventi che modificano la proposta alimentare (es. esposizione ripetuta) sono efficaci nell'aumentare il consumo di verdure, tuttavia la dimensione dell'effetto valutato nella metanalisi è molto piccola (4 g) e non ci sono dati di follow-up a lungo termine. L'educazione alla nutrizione genitoriale e gli interventi multicomponenti sembrerebbero non efficaci, ma le prove sono di bassa qualità.

Trattamento farmacologico per le convulsioni tonico-cloniche e per lo stato epilettico nei bambini

A. Mc Tague et al.

Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children

The Cochrane Library, 2018

Questo aggiornamento include 18 studi randomizzati su 2.199 partecipanti e una gamma di opzioni di trattamento farmacologico, dosi e vie di somministrazione (rettale, buccale, nasale, intramuscolare e endovenosa). Il setting considerato è per lo più quello ospedaliero. Ci sono evidenze di elevata qualità che gli anticonvulsivanti per via intrabuccale e per via intranasale interrompono le convulsioni con la stessa efficacia della via intravenosa (es. Lorazepam intranasale e per via endovenosa RR 0.96, 95% CI 0.82 to 1.13; 1 trial; 141 bambini, evidenza di elevata qualità; Midazolam intranasale e diazepam per via endovenosa RR 0.98, 95% CI 0.91 to 1.06; 2 trials; 122 bambini; evidenza di moderata qualità). Le evidenze sono di qualità troppo bassa per consigliare l'uso del midazolam per via intrabuccale verso il diazepam per via rettale. Gli effetti collaterali dei farmaci sono rari: la depressione respiratoria è quello più rilevante e frequente e interessa dallo 0 al 18% dei bambini. Dalla combinazione di 3 studi risulta che il Lorazepam è associato più raramente rispetto al Diazepam a episodi di depressione respiratoria (RR 0.72, 95% CI 0.55 to 0.93; 439 bambini).

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

Commento al protocollo per l'identificazione e per l'accertamento olistico multidisciplinare dell'età dei minori stranieri non accompagnati (MSNA)

Commento a cura di Marisa Calacoci, Simona La Placa

GdS Gruppo di Lavoro Nazionale per il Bambino Migrante della Società Italiana di Pediatria (GLNMB - SIP)

In Italia, tra i minori ad alto rischio di povertà, sfruttamento, violenza ed esclusione sociale, i minori stranieri “non accompagnati” (MSNA) sono tra i più vulnerabili. Ad ottobre 2017 presenti e censiti sono 14.070, provenienti prevalentemente da Egitto, Gambia, Albania, Eritrea e Nigeria, in prevalenza maschi (93.23%) tra i 15 e i 17 anni (92.9%). Ma chi sono? Minori in fuga da guerre, persecuzioni, conflitti, si ritrovano senza destinazione chiara di fronte ad un percorso “a tentoni”; alla ricerca di opportunità lavorative, conoscono già la situazione italiana da racconti di amici o parenti; più semplicemente, tramite i media e social network, sono attratti da nuovi modelli e stili di vita; e ancora sono spinti dalla destrutturazione sociale a seguito dalla partenza di familiari e amici. Essere quindi minori, migranti, ma anche richiedenti asilo, se non addirittura vittime di tratta, rende particolarmente complessa la condizione dei MSNA per la sovrapposizione di competenze giuridico-amministrative oltre che socio-sanitarie sin dalla prima accoglienza. Ciò necessita dell'intervento coordinato di molteplici figure professionali sanitarie e non. La corretta identificazione della minore età costituisce il presupposto essenziale per l'attuazione delle misure di tutela previste dalla normativa vigente [1] “nel superiore interesse del minore” [2]. A tal proposito il Protocollo, approvato nel marzo 2016 dalla Conferenza delle Regioni e Province Autonome [3], nasce dalla necessità di uniformare i comportamenti, attualmente vari, attraverso una valutazione olistica multidisciplinare che vede coinvolti in posizione paritetica assistente sociale, pediatra con competenze auxologiche, neuropsichiatra infantile e/o psicologo, mediatore culturale. La modalità finora più frequentemente adottata è stata quella di effettuare, su richiesta delle autorità giudiziarie e/o di polizia, una radiografia del polso e della mano sinistra per età ossea con indicazione dell'età presunta da parte del medico radiologo (secondo la metodica di Greulich e Pyle o di Tanner Whitehouse 3). L'utilizzo di tale approccio nasce da un errore di fondo in quanto tale metodo è stato sviluppato per lo studio dei disordini della crescita e della pubertà e non per finalità medico legali. Inoltre, si sottolinea che questa valutazione non è a vantaggio del minore, in quanto comporta un ampio margine di errore (± 2 anni in età adolescenziale) di routine non riportato nel referto; oltre a ciò, se la radiografia non viene consegnata al presunto minore (o al tutore) si corre il rischio di ripetizione dell'indagine. A nostro parere, tutto questo configura problematiche di natura legale ed etica [4], vista l'esecuzione di indagini strumentali invasive senza alcuna indicazione clinica, peraltro fortemente sconsigliate se non come extrema ratio. In sintesi, non esiste alcun metodo scientifico che consenta una determinazione certa dell'età, perché le diverse situazioni fisiologiche, genetiche, patologiche o ambientali possono accelerare o rallentare la maturazione scheletrica. Le differenze possono essere più evidenti proprio nelle età più critiche dal punto di vista medico legale: pubertà (12-18) con possibilità di una stima

maggiore a danno del minore. L'uso di più metodi può portare ad una determinazione più precisa, ma non necessariamente certa.

In quest'ottica, il Protocollo prevede:

1. la descrizione delle fasi di identificazione;
2. le modalità di tutela del presunto minore in tutto il percorso e il consenso informato;
3. la valutazione olistica da effettuarsi presso le strutture pubbliche del Servizio Sanitario Nazionale, solo se persiste un fondato dubbio. Nell'ambito dell'équipe multidisciplinare, sarà il pediatra a decidere le indagini da effettuare, il meno invasive possibile. Nell'analizzare la procedura riteniamo importanti i seguenti aspetti: il riconoscimento del ruolo del tutore legale per la protezione del minore; il consenso informato, con spiegazione in una lingua familiare dei suoi diritti, motivazione dell'accertamento e relative conseguenze; l'indicazione sempre e comunque del margine di errore, accordando il beneficio del dubbio; il rispetto dei principi deontologici ed etici e dei diritti della persona. Per contro, l'allungamento dei tempi di accertamento può mettere in crisi l'organizzazione dell'accoglienza venendo a mancare metodi rapidi che indichino alle autorità giudiziarie e di polizia l'età del presunto minore senza margine di errore, ma scientificamente inattendibili, impropri e a danno della persona. La valutazione olistica supera la logica operativa settoriale con il fine di pervenire ad una decisione collegiale sull'età anagrafica (mai certa!) ma soprattutto di evitare errori anche grossolani in base a indagini ristrette a pochi elementi di giudizio.

Professionalità, formazione specifica e continuo aggiornamento dell'équipe multidisciplinare rappresentano il punto di forza dell'approccio proposto nel Protocollo, ma nello stesso tempo possono rappresentare criticità in quanto non è sempre così scontato individuare servizi sanitari con professionisti formati allo scopo, in numero adeguato. Per tale motivo, si raccomanda l'avvio della procedura in quei centri che siano di riferimento, per competenza ed esperienza, nelle diverse Regioni.

1. Legge 7 Aprile 2017, n. 47 “Disposizioni in materia di misure di protezione dei minori stranieri non accompagnati”
2. Art. 3 della Convenzione ONU sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza, approvata dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite il 20 novembre 1989 e ratificata dall'Italia con Legge 176/1991
3. Conferenza delle regioni e delle province autonome 16/30/CR09/C7-C15. 3 Marzo 2016
4. Vedi anche Artt. 3, 13, 16 e 18 del Codice di Deontologia Medica 2014



CONFERENZA DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME
16/30/CR09/C7-C15

PROTOCOLLO
PER L'IDENTIFICAZIONE E PER L'ACCERTAMENTO
OLISTICO MULTIDISCIPLINARE DELL'ETÀ DEI MINORI NON
ACCOMPAGNATI

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

La prevenzione dell'obesità infantile: meno nove mesi più tre anni. Focus sul periodo della gravidanza e dei primi 3 anni di vita del bambino

Commento a cura di Luigi Greco

Pediatra, Università Federico II, Napoli

Il documento è molto completo, ricco di adeguati riferimenti bibliografici ed utile per i contenuti metodologici che contiene. Il problema vero è a chi si rivolge. Infatti è elaborato come una Tesi di Dottorato, con tutte le incertezze della scienza. 14 pagine di letteratura senza 'scelte di campo', trasmettendo, giustamente, tutte le incertezze e i fallimenti degli studi del settore. Certo gli autori hanno approfondito molto bene l'argomento. Questa scelta 'scientifica' viene poi modulata da 'Indicazioni di Buone Pratiche' che sembrano talora indipendenti dalla vasta mole di dati incerti che le precedono. Se questo è documento di studio: perfetto. Se serve a dare indicazioni di 'SALUTE PUBBLICA', deve essere seriamente modificato, riducendo la letteratura a 3-4 voci principali per capitolo e facendo delle scelte di campo.

Sembra che gli autori si affaccino troppo timidamente ai problemi reali della nostra società: che in documento del genere dovrebbero bruciare! Certo l'Emilia è una regione virtuosa rispetto al resto del Paese. Ma altrove c'è:

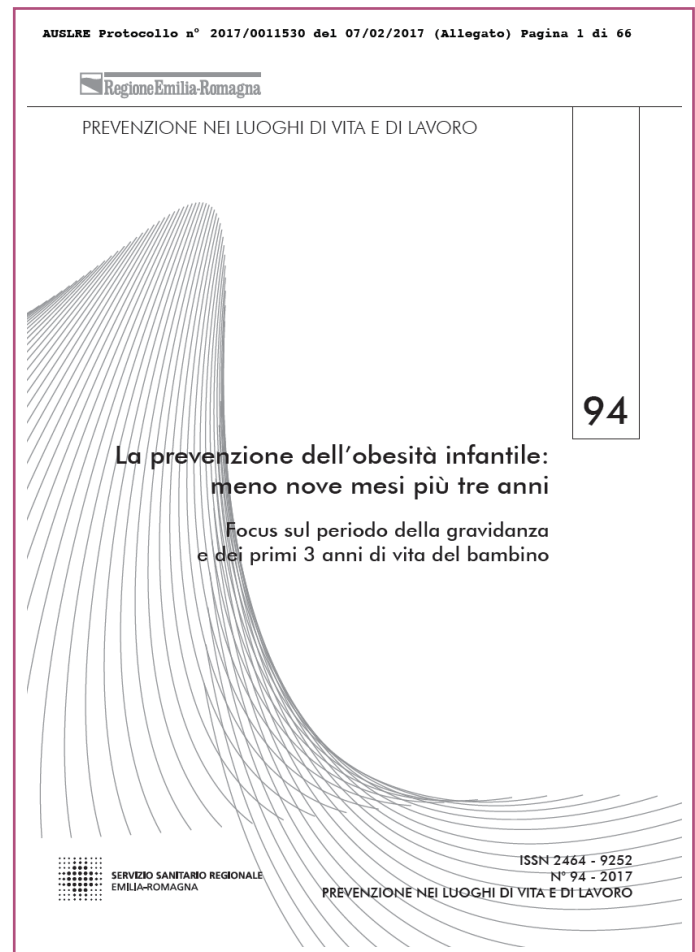
- ancora scarso allattamento;
- ancora scarso sostegno alle mamme;
- ancora svezzamento del tutto inadeguato (gli autori esprimono timidi dubbi);
- scarsissima attività fisica nelle scuole.

Ma, più di tutto, bisogna considerare l'enorme ricchezza delle recenti acquisizioni sul significato della 'programmazione nutrizionale' che avviene nelle prime epoche della vita, come ad esempio tutta la nuova Nutrigenomica, la Genetica delle relazioni cibo-sviluppo del bambino (molecole che programmano la vita, microRNA, Staminali, sviluppo del gusto): temi che non permettono alcuna timidezza. Anche la rivista Medico e Bambino ha esplorato queste nuove conoscenze, che non possono essere evitate quando si 'prescrive', si 'raccomanda', si predica con metodi che non hanno, come evidenziato dagli autori, confermata efficacia.

Basta citare:

- latte materno che trasmette staminali, modulatori dell'espressione genica, ormoni ecc.;
- sviluppo del gusto che richiede la necessità 'molecolare' di uno svezzamento naturale;
- fattori di rischio dell'obesità infantile che sottendono a fenomeni di programmazione nutrizionale precoce.

Certo poche certezze, ma scelte: possiamo sbagliare, ma 'mettiamoci la faccia' nel fare scelte opportune, condite di scienza e di 'necessità biologica', e presentate in modo non-neutro, ma come impegno dell'operatore a offrire a madri e bambini il meglio di quanto si possa conoscere con l'attuale progresso della scienza.



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

Supportare il bambino e la famiglia nei primi tre anni di vita con un insieme integrato di servizi.

*Commento a cura di Costantino Panza
Pediatria, S. Ilario d'Enza (RE)*

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 commenti di Dante Baronciani, Simona di Mario, Massimo Farneti Renata Bortolus e Laura Reali, ospitati nei precedenti numeri delle Pagine elettroniche di Quaderni ACP, riproponiamo in questo numero un tema molto caro ai pediatri, come sostenere i primi mille giorni, con una riflessione sull'esistente oggi, i cambiamenti avvenuti, i risultati raggiunti e sulle nuove politiche e forme assistenziali necessarie ma ancora da costruire.

In una recente classifica UNICEF sui Paesi più industrializzati, la **Innocenti Report Card 13**, l'Italia è al 35° posto, su 42, nella disuguaglianza di reddito, con un tasso di povertà infantile (ossia la percentuale di bambini e adolescenti che vive in famiglie con reddito equivalente inferiore al 50% della mediana nazionale) del 17.7%. Anche dal punto di vista dell'istruzione non siamo messi molto bene: il 12% dei bambini italiani sono sotto il livello di competenze nelle principali materie scolastiche. Infine siamo al 28° posto su 35 nelle disuguaglianze nella salute infantile. Nel punteggio medio in tutte le dimensioni della disuguaglianza, i bambini italiani si posizionano al 32° posto: peggio di noi stanno solo i bambini bulgari, turchi e israeliani. In questo scenario che è andato progressivamente peggiorando negli ultimi anni, le azioni raccomandate dal punto 3 del documento ACP "Dove va la pediatria" si impongono a maggior ragione ancora oggi per la loro estrema attualità.

Secondo l'ultimo Lancet Early Childhood Development Series del 2016, il migliore sostegno che si può offrire al bambino nei primi anni di vita è descritto dal termine *Nurturing Care*, ossia l'impegno alla salute, nutrizione, sicurezza, protezione, caregiving responsivo e a un ambiente stimolante l'apprendimento già dai primi giorni di vita. La *nurturing care* è assicurata al bambino dai genitori e più in generale dal microsistema familiare con il supporto di un ambiente che rende possibile questa interazione. Pertanto il modo migliore per supportare il bambino è offrire un efficace sostegno al ruolo genitoriale, come indicato nel documento ACP. I programmi di sostegno possono essere indirizzati alla *prevenzione* (harsh parenting, depressione materna, maltrattamento, disturbi di comportamento del bambino, violenza domestica, riduzione delle visite mediche al PS o prevenzione di malattie) oppure programmi di *promozione* di buone pratiche

(positive parenting, scolarità, promozione delle abilità cognitive e/o emotive del bambino, lettura, musica e così via). Per una panoramica di questi interventi rimandiamo a un recente [Articolo del Mese \[1\]](#).

Una recente revisione sistematica appena pubblicata di interventi per promuovere l'Early Childhood Development (ECD) all'interno delle Cure Primarie ha raccolto i risultati di 9 interventi sul sostegno allo sviluppo sociale, di linguaggio e motorio, 8 interventi sullo sviluppo del comportamento agendo sulle competenze genitoriali e, infine, 7 interventi su obiettivi specifici (coliche del lattante, lettura ad alta voce) [2]. Gli interventi erano perlopiù volti al miglioramento delle competenze genitoriali e del bambino, questi ultimi basati sulla teoria sociale cognitiva, e gli esiti erano misurati sul bambino e/o sul genitore. Nessuno di questi interventi è stato svolto in Italia. Un possibile motivo per cui non sono stati rinvenuti in letteratura internazionale studi provenienti dal nostro Paese può essere imputato a una imperfetta selezione degli studi in quanto il coinvolgimento delle Cure Primarie all'interno dei diversi interventi può non essere stato rilevato dagli autori della revisione a causa delle differenze nella organizzazione di rete o di allocazione delle risorse nelle diverse nazioni. Tuttavia, pensiamo noi, proprio le caratteristiche delle Cure Primarie pediatriche italiane, svolte da medici in rapporto parasubordinato con il SSN, dove l'organizzazione delle cure non prevede la costituzione di una rete di professionisti se non per la copertura degli orari di assistenza diurni rende difficile una progettazione di interventi di comunità. Inoltre, l'Accordo Collettivo Nazionale per i pediatri di libera scelta (l'ultimo ratificato risale all'orami lontano 2005) indica i livelli minimi di assistenza e non prevede la possibilità di costruire progetti di intervento da svolgersi coinvolgendo necessariamente i diversi attori dell'assistenza pediatrica (pediatri di famiglia, Aziende Sanitarie, Regione). Speriamo che le recenti proposte per nuove organizzazioni delle Cure Primarie come le Aggregazioni Funzionali Territoriali, le Unità Complessa di Cure Primarie o le Case della Salute potranno prevedere la costruzione di progetti ad hoc e la disponibilità di un budget finanziario per questi interventi.

Soprattutto, manchiamo ancora di *knowledge translation*, ossia dei processi che permettono di passare dalle conoscenze - i risultati delle ricerche - all'applicazione di interventi specifici in un preciso contesto in base ai bisogni rilevati. I risultati da ricercare e misurare dovrebbero quindi avere un preciso riscontro nel modello causale del progetto, il che richiede il coinvolgimento di diverse figure professionali riunite in un unico team, dai ricercatori ai clinici fino ai decisori politici.

Tuttavia qualcosa bolle in pentola a livello nazionale. Le Fondazioni di origine bancaria e il Governo nel 2016 hanno firmato un Protocollo d'Intesa per la gestione di un Fondo per il contrasto della povertà educativa minorile destinato al sostegno di interventi sperimentali finalizzati a rimuovere gli ostacoli di natura economica, sociale e culturale che impediscono la piena fruizione dei processi educativi da parte dei minori. Il Fondo ha una consistenza di 120 milioni di euro l'anno per tre anni ed è alimentato dalle Fondazioni di origine bancaria che per questo usufruiranno di un credito d'imposta. L'operatività del fondo è stata assegnata all'impresa sociale "Con i bambini" (<http://www.conibambini.org/>) e, all'interno dei diversi progetti presentati, segnaliamo il FA.C.E. (Farsi Comunità Educante), un progetto che si propone di potenziare e ampliare l'accesso ai servizi educativi e di cura dei bambini di età 0/6 anni in 4 territori target (Reggio Emilia, Napoli, Palermo, Teramo) attraverso la promozione della partecipazione delle famiglie, in particolare quelle in condizione di fragilità e marginalità. Questo progetto ha visto il coinvolgimento dell'Associazione Culturale Pediatri ed è stata prevista una valutazione di impatto a distanza dalla conclusione del progetto educativo.

Un'altra interessante opportunità è il **Reddito di inclusione (REI)**, che ha sostituito dal 1 gennaio 2018 il Sostegno per l'inclusione attiva. Il REI è una misura di contrasto alla povertà dal carattere universale, condizionata alla valutazione della condizione economica. I cittadini possono richiederlo presso il Comune di residenza e si compone di due parti: a) un beneficio economico, erogato mensilmente attraverso una carta di pagamento elettronica, b) un progetto personalizzato di attivazione e di inclusione sociale e lavorativa volto al superamento della condizione di povertà, predisposto sotto la regia dei servizi sociali del Comune. Quest'ultima caratteristica rende il Reddito di inclusione di interesse per il pediatra. Nel caso in cui il REI venga richiesto da genitori con bambini piccoli, i servizi sociali del Comune potrebbero predisporre dei progetti educativi ad hoc per queste famiglie in accordo con il pediatra. Pertanto il pediatra potrebbe iniziare a tessere una rete e abbozzare progetti sostenibili dalla comunità (ad esempio un ciclo di attività in biblioteca su NpL o NpM) per poi proporli ai servizi sociali comunali come misura di contrasto alla povertà da inserire nei progetti locali di REI.

Infine come è andata con l'azione raccomandata dal documento ACP sul sostegno verso gli asili nido? Nell'ultimo rapporto ISTAT del 2017 (che si riferisce alla situazione del 2014-2015) è segnalata una diminuzione degli investimenti economici dei Comuni del 5%, mentre il documento ACP auspica un innalzamento del 5%! L'obiettivo di raccogliere almeno il 33% della popolazione 0-3 anni nelle strutture socio-educative per l'infanzia si scontra con una realtà ancora insoddisfacente: in tutto il territorio nazionale i posti disponibili negli asili nido sono il 22.8% con differenze importanti tra nord e sud. Mentre al nord-est la copertura è del 30%, nel sud d'Italia solo 10 bambini su 100 possono usufruire di questo preziosa opportunità educativa. In più, le famiglie contribuiscono in misura sempre maggiore ai costi di questo servizio, passando dal 17.4% del 2004 al 20.3% del 2014. Questa situazione negativa è in parte contrastata da un accordo tra il Ministero dell'Istruzione e le Regioni, finanziato dal Governo e rinnovato di anno in anno dal 2007, per l'istituzione di **Sezioni Primavera** che accolgano bambini di 24 mesi all'inter-

no delle strutture delle Scuole d'Infanzia riconoscendo il valore educativo e non assistenziale di queste agenzie. Inoltre l'INPS sostiene annualmente altre misure finanziarie come il **Voucher baby sitting**, un bonus per sostenere il pagamento di un servizio di Baby Sitting alternativo al congedo parentale e il **Bonus asilo nido**, un'agevolazione che prevede l'erogazione di un contributo economico pari a 1.000 euro/anno per sostenere l'iscrizione all'asilo nido, oltre ad altre misure di sostegno come il **Premio alla nascita** e il **Bonus Bebé**.

Mentre in Italia le misure di sostegno rimangono frammentate e finanziate annualmente e con risorse limitate, La Norvegia ha deciso di rendere universale l'asilo nido. L'impegno ad accogliere tutti i bambini a partire dall'età di un anno ha migliorato in tutti i bambini norvegesi le competenze linguistiche, in particolare nei bambini provenienti da famiglie a basso reddito, con la conseguenza di una riduzione del divario tra bambini ricchi e poveri [3]. Questo fatto dovrebbe spingere le società scientifiche pediatriche italiane a impegnarsi per iniziative affinché lo Stato promuova politiche di adozione, anche in Italia, di agenzie educative 0-3 anni universali, per tutti i bambini. Non una spesa, ma un investimento per lo sviluppo di tutta la nazione e per l'uguaglianza dei bambini.

-
1. Panza C. I primi 5 anni: dalla ricerca alle politiche. Pagine Elettroniche Quaderni ACP 2016;23(6):am.1
 2. Peacock-Chambers E, Ivy K, Bair-Merritt M. Primary Care Interventions for Early Childhood Development: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;140(6). pii: e20171661
 3. Dearing E, Zachrisson HD, Mykletun A, et al. Estimating the Consequences of Norway's National Scale-Up of Early Childhood Education and Care (Beginning in Infancy) for Early Language Skills. *AERA Open* 2018;4(1): 2332858418756598

Per corrispondenza
costpan@tin.it

Mangiare cibo sano può avere implicazioni anche sulla fertilità

Giuseppe Primavera,

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

Più del 90% della popolazione americana presenta, nelle urine e nel sangue, concentrazioni misurabili di pesticidi, che derivano principalmente dal consumo di frutta e verdura (FV) coltivati con metodi convenzionali. Negli USA i pesticidi sono regolati e valutati dalla US Environmental Protection Agency, ma c'è una crescente preoccupazione che i livelli attualmente consentiti possano essere troppo elevati, specie per gruppi suscettibili come donne in gravidanza e bambini. In studi sperimentali sui ratti è stato osservato che l'ingestione di pesticidi, in quantità ritenute sicure, aumenta la percentuale di aborti e diminuisce il numero di nati vivi. Le evidenze sull'uomo sono scarse. Sappiamo che donne esposte a pesticidi per motivi occupazionali, o che vivono in zone agricole, possono avere un aumentato rischio di infertilità o di esiti avversi della gravidanza, ma non sappiamo se il normale range di esposizione, attraverso la dieta, ha effetti sulla riproduzione. L'obiettivo di questo studio è esaminare l'associazione tra l'apporto preconcezionale di FV con alto o basso residuo di pesticidi e l'esito di tecniche di fecondazione assistita, in uno studio prospettico su una coorte di donne sottoposte a trattamenti medici per infertilità [1].

Metodi

Le donne reclutate facevano parte dell'Environment and Reproductive Health (EARTH) Study, una coorte prospettica creata nel 2006 per identificare i determinanti della fertilità tra le coppie seguite dal Massachusetts General Hospital Fertility Center. Sono state incluse 325 donne, che avevano ricevuto 541 cicli di tecniche riproduttive assistite; le partecipanti, tramite un questionario validato basato sui dati annuali forniti del Dipartimento US per i pesticidi in agricoltura, venivano classificate a dieta organica se avevano consumato FV da coltivazione organica almeno tre volte la settimana nei tre mesi precedenti; le donne con un minor consumo di prodotti organici venivano classificate a dieta convenzionale. Un questionario raccoglieva dati anche su caratteristiche demografiche, storia clinica e stili di vita. La popolazione veniva divisa in quartili, per il consumo totale di FV e per il consumo di FV con alto o basso residuo di pesticidi. Gli outcomes considerati erano le gravidanze e i nati vivi. Modelli multivariabili sono stati aggiustati per età, BMI, abitudine al fumo, razza bianca o no, supplementi di acido folico, consumo di cibi organici, storia di esposizione residenziale a pesticidi, intake calorico giornaliero e diagnosi di infertilità (dell'uomo, della donna o non spiegata). Per minimizzare i fattori confondenti è stata effettuata anche una sensitivity analysis, ristretta alle donne di età inferiore a 40 anni, senza storia di aborti e che avevano iniziato le terapie di fecondazione assistita entro un anno dalla somministrazione del questionario.

Risultati

Durante lo studio 325 donne si sono sottoposte a 541 cicli di fecondazione assistita; di questi, 228 (42%) hanno avuto come esito un nato vivo. Classificando la FV a seconda della quantità di

residui di pesticidi, è emerso che il consumo di prodotti con alti residui era inversamente correlato con la probabilità di gravidanza e di nati vivi per ciclo di fecondazione assistita. A confronto con le donne nel quartile più basso per il consumo di FV ad alto residuo, le donne nel quartile più alto avevano una probabilità di gravidanza inferiore del 18% (95% IC, 5% - 30%), e la probabilità di avere un nato vivo era inferiore del 26% (95% IC, 13% - 37%). Inoltre, il consumo di FV con alti residui di pesticidi era positivamente associato con la probabilità di interruzione della gravidanza; tale probabilità era del 7% (95% IC, 3% - 15%) per il quartile più basso, e del 34% (95% IC, 20% - 51%) per le donne del quartile più alto nel consumo di FV con alti residui ($P = 0.04$ per il trend).

Discussione

Mentre il consumo di FV viene considerato fondamentale per una dieta sana, al tempo stesso FV costituiscono il principale veicolo di esposizione ai residui di pesticidi. Studi precedenti hanno dimostrato che molti dei pesticidi adoperati in agricoltura hanno effetti deleteri sulla salute riproduttiva, come ridotta fertilità, aborti spontanei, natimortalità e malformazioni. La maggior parte di questi studi però sono stati condotti su donne occupate in agricoltura o che vivevano in aree agricole. Ad oggi, questo è il primo studio prospettico che abbia valutato la relazione tra l'esposizione ai pesticidi col cibo e gli esiti della gravidanza, in linea con i risultati di studi sperimentali su animali. Uno studio prospettico correlato, condotto su 28.192 donne Norvegesi che avevano scelto di consumare FV organica in gravidanza, aveva mostrato una riduzione del rischio di preeclampsia. Veniva data come possibile spiegazione il fatto che i pesticidi possono indurre uno stress ossidativo, responsabile di disfunzione placentare. Gli autori ammettono però alcune limitazioni; la più importante è l'assenza di una misurazione diretta dell'esposizione, che è stata stimata sulla base del consumo dichiarato di FV da parte delle partecipanti e dei dati generali di sorveglianza sui pesticidi. Uno studio precedente dell'Environment and Reproductive Health (EARTH) Study, aveva però dimostrato che il consumo di FV ad alto residuo, stimato con lo stesso questionario, era significativamente correlato con alti livelli di metaboliti di pesticidi nelle urine, supportando così il metodo impiegato in questo studio. In secondo luogo, la metodologia impiegata non consente di correlare specifici pesticidi con esiti riproduttivi avversi. Terzo, non può essere esclusa la possibilità di fattori confondenti non misurati. Infine, i risultati non possono essere generalizzati all'intera popolazione perché le partecipanti sono state reclutate tra donne con problemi di fertilità, e il consumo di FV di questa coorte è circa doppio rispetto alla media della popolazione americana. Tra i punti di forza le caratteristiche demografiche del campione, paragonabile a quelle di tutte le donne americane con problemi di fertilità, il disegno prospettico e misure di outcome ben documentate. Dopo gli studi animali, questo è il primo studio che dimostra nell'uomo la correlazione tra l'ingestione di basse dosi

di pesticidi con la dieta ed esiti avversi della riproduzione; tali risultati hanno bisogno di ulteriori conferme.

Lo studio è accompagnato da un commento di Philip J. Landrigan, che ricorda il concetto di tossicità subclinica, basato su un continuum di effetti tossici che vanno dalla tossicità acuta ad alti dosaggi alle alterazioni funzionali a basse esposizioni; tra i più studiati i deficit del neurosviluppo correlati all'esposizione in utero al chlorpirifos [2]. I danni alla salute riproduttiva causati dai pesticidi sono oggetto di crescente interesse, e hanno portato allo sviluppo di markers della funzione riproduttiva sempre più sensibili e specifici. Alcuni effetti avversi dei pesticidi sarebbero attribuibili a danno diretto su testicoli e ovaie, altri sembrerebbero mediati dai loro effetti come interferenti endocrini. Landrigan sottolinea l'importanza dei risultati di questo studio, in cui i livelli di pesticidi introdotti con la dieta erano nel range dell'esposizione media della popolazione americana. Sappiamo bene come la fertilità umana sia in declino, la conta spermatica nei paesi occidentali è diminuita del 54% dal 1973. Il CDC ha di recente riportato che l'incidenza dell'ipospadia è più che raddoppiata, e l'incidenza dei tumori testicolari è aumentata del 55% negli Stati Uniti dal 1970. Questi cambiamenti sono troppo rapidi per essere di origine genetica, e non possono essere spiegati da una migliore capacità diagnostica. Abbiamo la quasi certezza del ruolo delle esposizioni ambientali, e non possiamo continuare a

considerare i pesticidi privi di rischi fino a quando non saranno definitivamente provati i loro effetti avversi sulla salute umana. Non possiamo rimanere ostaggi dell'industria chimica, bisogna rendere più stringenti i test sui nuovi pesticidi prima della loro autorizzazione e rafforzare la sorveglianza postmarketing, così come richiesto per qualsiasi nuovo farmaco. E i medici? I medici hanno il dovere di informare i loro pazienti sui pericoli derivanti dai pesticidi, incoraggiando la riduzione dell'esposizione; queste potenti sostanze chimiche non sono solo un problema ambientale, ma possono avere pesanti effetti sulla salute umana che devono essere affrontati con intelligenza.

1. Chiu YH, Williams PL, Gillman MW, et al. Association Between Pesticide Residue Intake From Consumption of Fruits and Vegetables and Pregnancy Outcomes Among Women Undergoing Infertility Treatment With Assisted Reproductive Technology. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):17-26.

2. Landrigan PJ. Pesticides and Human Reproduction. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):26-27

Pediatri per Un Mondo Possibile

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

mail: pump@acp.it

Inquinamento atmosferico in fase prenatale e predisposizione neonatale all'invecchiamento biologico

Vincenza Briscioli,

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

I meccanismi con cui l'inquinamento atmosferico può nuocere al feto non sono ancora chiaramente definiti, anche se l'aumento dello stress ossidativo e dei fenomeni infiammatori da esso determinati hanno sicuramente un ruolo nell'eziopatogenesi dei danni. Una delle direzioni in cui si è orientata la ricerca in questo campo sta analizzando l'effetto diretto o indiretto delle sostanze inquinanti sui telomeri. Recentemente i risultati di un nuovo studio hanno rinforzato questa ipotesi. Per presentare la nostra analisi dell'articolo in cui sono stati descritti questi risultati è necessario introdurre alcuni concetti chiave riguardo i telomeri ed il loro ruolo biologico. Le estremità dei bracci dei cromosomi vengono chiamate **telomeri**. Essi oltre a prendere parte alla replicazione del DNA hanno la funzione di proteggere le terminazioni dei cromosomi e sono quindi essenziali per la loro stabilità funzionale e biochimica. Gli enzimi che intervengono nella costruzione e allungamento dei telomeri sono le **telomerasi**, attive solo nelle cellule della linea germinale: ciò significa che, a ogni replicazione nelle cellule somatiche, i telomeri umani si accorciano di un certo numero di paia di basi. Sono state formulate diverse teorie che associano il continuo accorciarsi dei telomeri con la senescenza delle cellule della linea somatica. I telomeri agirebbero come una sorta di **orologio biologico**, legato cioè a un numero massimo di mitosi (e di replicazioni del DNA), al termine del quale la cellula sarebbe troppo vecchia per essere mantenuta in vita e prenderebbe la via dell'apoptosi. Il meccanismo molecolare attraverso cui i telomeri troppo corti possono portare alla morte cellulare sembra essere legato alla perdita del loro corretto ripiegamento naturale. Numerosi sostenitori delle tecnologie per l'allungamento della durata della vita hanno da tempo focalizzato la loro attenzione sul ruolo dei telomeri e sulle possibilità di allungarli. Il mantenimento della lunghezza dei telomeri è un segno distintivo di molti tipi di cancro nei mammiferi. Nell'uomo, ad esempio, numerosi tumori sono in grado di aumentare l'attività della telomerasi, ottenendo una capacità di replicazione pressoché infinita [1]. Sono diversi gli studi che hanno evidenziato una correlazione tra accorciamento dei telomeri e le malattie dell'età avanzata quali i disturbi cardiovascolari, il diabete mellito e il cancro [2-3-4]. Vi sono inoltre studi che hanno dimostrato una correlazione tra l'inquinamento atmosferico e l'accorciamento dei telomeri [5]. In studi longitudinali si è osservata una riduzione della lunghezza telomerica a partire dai primi anni di vita fino all'età avanzata. In particolare in uno studio su più di 500 individui di età compresa tra 0 e 90 anni si è osservata una accentuazione della perdita dei telomeri nei primi anni di vita. Altri studi hanno evidenziato che il periodo prenatale e postnatale sono determinanti per la lunghezza telomerica e la variabilità inter-individuale di tale lunghezza si realizza nelle fasi precoci della vita; sembra infatti che lo stile di vita in età adulta abbia un impatto minore sull'accorciamento telomerico

[6-7]. Un ulteriore studio longitudinale di Bijnens nel 2017 ha misurato la lunghezza dei telomeri alla nascita e in età adulta e ha dimostrato una correlazione tra lunghezza dei telomeri nel tessuto placentare e nelle cellule buccali in età adulta, suggerendo così che l'esposizione ambientale all'inizio della vita può avere implicazioni sulla salute nelle fasi avanzate e che le malattie legate all'età possono avere la loro origine nell'ambiente della prima infanzia [8]. In questo numero di JAMA Pediatrics dei ricercatori europei hanno riportato un'associazione inversa tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico durante il secondo trimestre della gravidanza e la relativa lunghezza del telomero valutata con tecniche di indagine molecolare [9]. Se confermata, questa intrigante scoperta potrebbe aiutare a chiarire il ruolo dei fattori ambientali quali l'esposizione a inquinanti atmosferici e la dinamica di lunghezza telomerica (TL) in utero, ovvero nel periodo di divisione cellulare più intensa dell'uomo.

Introduzione

I telomeri sono strutture nucleoproteiche presenti nella parte distale dei cromosomi, sono costituiti da sequenze ripetute e svolgono una funzione protettiva contro il deterioramento del cromosoma. Il telomero si accorcia a ogni divisione cellulare, la lunghezza dei telomeri (TL) è considerata un marcatore dell'età biologica ed è stata associata a malattie età dipendenti. La lunghezza di queste strutture è anche stata associata a fattori ambientali e allo stile di vita, in particolar modo a tutti quei fattori che inducono uno stress ossidativo e infiammatorio nell'uomo, tra i quali si ricorda l'obesità, il fumo di sigaretta, l'esposizione alla violenza, le situazioni stressanti, tutti fattori che mostrano l'estrema vulnerabilità dei telomeri ai radicali liberi (ROS). In un aggiornamento del 2015 del Global Burden Disease, il particolato atmosferico (PM 10, 2.5 ed < 0.1) è stato classificato al sesto posto come fattore di rischio che influenza la salute globale. L'aumento dello stress ossidativo e l'infiammazione sono stati proposti come meccanismi alla base dell'azione del particolato sulla salute umana. L'esposizione all'inquinamento atmosferico durante la gravidanza può avere effetti avversi sulla salute nel feto e nel neonato. La capacità del PM di provocare la formazione di radicali liberi ha portato all'ipotesi, che il logoramento telomerico sia influenzato dall'esposizione agli inquinanti atmosferici. Gli studi di popolazione e occupazionali hanno descritto associazioni sia positive che negative tra l'effetto del particolato e la lunghezza telomerica nell'adulto. In generale hanno dimostrato che l'esposizione al Black Carbon e al PM si associa alla presenza di telomeri più corti nell'adulto. Vi è un'ampia variabilità nella lunghezza dei telomeri alla nascita e sono stati ipotizzati e studiati differenti fattori che influenzano la stessa, quali il sesso, l'età paterna, il BMI materno in gravidanza, lo stress materno, il fumo in gravidanza, il livello di educazione materna, la residenza

in prossimità di strade ad alto traffico.

Obiettivo dello studio

Gli autori hanno quindi ipotizzato che l'esposizione al PM durante la gravidanza possa influire sulla lunghezza telomerica alla nascita; infatti oggi sempre più autori credono che la vita fetale rappresenti un'importante finestra critica temporale nella programmazione anticipata di malattie, che esordiscono poi in età adulta; lo studio dell'esposizione al particolato durante la vita fetale e della lunghezza dei telomeri alla nascita potrebbe aiutare a far luce sulle cause delle malattie, che sono correlate con le caratteristiche biologiche telomeriche. Gli autori hanno quindi valutato l'associazione tra esposizione prenatale al particolato e lunghezza del telomero alla nascita, attraverso lo studio della lunghezza dei telomeri (LT) dopo estrazione del DNA dal sangue del cordone ombelicale e dalla placenta, partendo dall'assunto che la LT è un marker di invecchiamento biologico in grado di fornire una memoria cellulare dell'esposizione allo stress ossidativo e all'infiammazione.

Materiali e Metodi

La popolazione studiata è stata selezionata da uno studio di coorte chiamato ENVIRONAGE (Environmental Influence on Ageing in Early Life) che ha reclutato 730 coppie madre-neonato nel periodo tra 2010 ed il 2014 nelle Fiandre (Belgio); tutte le donne avevano partorito a termine. L'analisi statistica è stata poi effettuata sulle coppie di cui erano disponibili tutti i dati riguardanti l'analisi telomerica, riducendo il campione finale a 641 coppie madre/neonato. Le principali caratteristiche delle coppie erano le seguenti: età materna 29.1 anni, BMI materno medio pari a 24.3. Il 54.8% delle donne erano primipare, il 34.8% secondipare. L'età gestazionale media era di 39.4 settimane. I neonati erano di sesso femminile per il 49.6%, con un peso medio di 3,451kg. È stata indagata l'esposizione settimanale materna al P.M. 2.5 (risultata mediamente pari a 13.5 µg/mc) e nei neonati sono state determinante le lunghezze dei telomeri, utilizzando la reazione a catena quantitativa di polimerasi (qPCR), dopo l'estrazione del DNA da sangue cordonale e da tessuto placentare. I livelli di esposizione residenziali delle madri sono stati rilevati attraverso stazioni di monitoraggio calibrate per stimare l'esposizione a particelle di diametro minore o uguale a 2.5 µm (PM2.5). L'esposizione materna residenziale durante la gravidanza al PM 2.5 è stata valutata mediante un metodo di interpolazione spazio temporale ad alta risoluzione. Le correlazioni tra la lunghezza telomerica e l'esposizione al PM 2.5 settimanale sono state studiate mediante analisi DLMs (distributed lag models) consentendo l'identificazione di finestre espositive critiche.

Risultati

Nel sangue da cordone e nel tessuto placentare delle 641 coppie madre/neonato studiate si è riscontrata una associazione significativa e inversamente proporzionale tra lunghezza dei telomeri e esposizione al PM 2.5 nel periodo gestazionale compreso tra la 12° e la 27° settimana. In particolare si è riscontrato che un incremento pari a 5 µg/mc di esposizione al PM 2.5 durante la gravidanza determinava un accorciamento dei telomeri estratti da DNA di sangue del cordone pari al -8.8% e da DNA di tessuto placentare pari al -13.5%. Vi era quindi una associazione negativa tra accorciamento telomerico ed esposizione al PM 2.5 nel secondo trimestre gestazionale.

Conclusioni

Le madri che erano state esposte a più alti livelli di PM 2.5 avevano neonati nel cui sangue cordonale si riscontravano telomeri più corti. Il periodo gestazionale tra la 12° e la 27° settimana è stato identificato dagli autori come finestra temporale critica e gli autori ipotizzano che ciò sia dovuto alla particolare funzione della barriera placentare e della circolazione materno-fetale: la barriera placentare nei primi mesi di gravidanza non consente il passaggio di molecole, come invece avviene nei mesi successivi, dove la placenta si assottiglia in concomitanza con lo sviluppo dei capillari fetali, che contribuiscono al miglioramento degli scambi materno-fetali sia di sostanze nutritive che di prodotti di scarto. Superato il secondo trimestre gestazionale si è osservato un effetto opposto, che viene spiegato come effetto adattativo, meritevole però di ulteriori studi e conferme. Gli autori sostengono che i risultati di queste osservazioni potrebbero spiegare l'esito degli inquinanti sulla salute nelle fasi avanzate della vita, poiché telomeri più corti alla nascita potrebbero determinare una minore capacità di attutire gli insulti nelle fasi di vita postnatale. Il particolato presente nell'aria può generare radicali liberi (ROS) direttamente attraverso le particelle adese alla sua superficie (reazione Fenton) o indirettamente attraverso reazioni metaboliche o mitocondriali o attraverso l'attivazione delle vie dell'infiammazione. I telomeri contengono una grande quantità di basi guaniniche, che sono assai vulnerabili ai radicali liberi; inoltre i radicali liberi possono determinare un aumento delle rotture del DNA, contribuendo a loro volta all'accorciamento telomerico durante la replicazione cellulare. Il particolato entra nel organismo materno principalmente attraverso la via inalatoria, le particelle con diametro inferiore 0.1 µm sono capaci di attraversare la barriera capillare possono quindi entrare in circolo ed essere trasportate in diverse parti del corpo. La possibilità che vi sia un passaggio transplacentare del particolato è tuttavia ancora discussa, in quanto vi sono limitate evidenze di tale passaggio e solo su animali da esperimento. Gli autori sostengono che l'elevato stress ossidativo del corpo materno e del feto possa essere una potenziale spiegazione delle loro osservazioni, anche se saranno necessari ulteriori studi di follow-up prospettici per chiarire il ruolo del particolato nell'accorciamento della lunghezza dei telomeri. Lo studio si aggiunge comunque al crescente numero di prove che indicano che un miglioramento della qualità dell'aria è determinante per la promozione della longevità molecolare dalla nascita in poi. I punti di forza di questo studio sono rappresentati dalla numerosità del campione e dall'adeguatezza dei metodi di analisi utilizzati. In particolare il modello di distribuzione utilizzato per l'analisi ha consentito un'indagine più dettagliata delle finestre di esposizione prenatale, identificando le settimane più critiche. I limiti dello studio sono rappresentati dalla scelta di analizzare la sola esposizione residenziale, senza considerare le altre possibili fonti espositive, quali ad esempio l'esposizione durante il lavoro o durante altre attività non svolte presso la residenza. In questo studio infine non è stato possibile valutare il comportamento dei telomeri durante l'intera gestazione, e non era disponibile la lunghezza telomerica parentale, altro fattore probabilmente determinante. Terminiamo questa revisione segnalando il commento degli editorialisti uscito sulla stessa rivista, che denuncia alcune criticità [10]. In primo luogo, anche se è vero che nell'adulto è stata dimostrata l'associazione tra la lunghezza telomerica più corta, valutata nei leucociti di pazienti con disturbi cardiovascolari e una riduzione della longevità,

non è assolutamente automatico trasferire questi dati a una popolazione cellulare completamente diversa quale è quella derivante dal sangue cordonale, in quanto il ritmo di divisione delle cellule staminali ematopoietiche può aumentare notevolmente nell'infiammazione cronica, tipica del processo di invecchiamento. Recenti ricerche inoltre hanno dimostrato che un aumento della lunghezza dei telomeri nei leucociti si associa a un aumento del rischio di sviluppo tumorale. Queste diverse caratteristiche dei telomeri, la cui lunghezza sembra aumentare nelle cellule tumorali e ridursi in quelle di pazienti con malattie cardiovascolari potrebbe far ipotizzare una spiegazione diversa del fenomeno. La lunghezza telomerica alla nascita potrebbe quindi non essere un marcatore di invecchiamento biologico, ma rappresentare una suscettibilità all'esordio di alcune patologie in età adulta. Pensare infine ai telomeri come a un orologio biologico può essere fuorviante in quanto la lunghezza dei telomeri non è identica in tutti gli individui alla nascita; infatti l'accorciamento dei telomeri potrebbe derivare da fattori genetici e ambientali e non essere solamente dovuto a fattori quali l'infiammazione e lo stress ossidativo. Nonostante queste criticità riteniamo lo studio un passo importante nella comprensione dell'influenza dell'esposizione ambientale sulla lunghezza dei telomeri sia in utero che alla nascita, ricordando anche come l'esposizione in utero sia rilevante in quanto questo è il periodo della vita con maggior intensità di divisione cellulare.

1. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature*. 1991;350(6319):569-573.
2. Haycock PC, Heydon E, Kaptoge S, et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g4227
3. Zhao J, Miao K, Wang H, et al. Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(11):e79993
4. Wentzensen IM, Mirabello L, Pfeiffer RM, et al. The association of telomere length and cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(6):1238-50
5. Martens DS, Nawrot TS. Air pollution stress and the aging phenotype: the telomere connection. *Curr Environ Health Rep*. 2016;3(3):258-269 .
6. Chen W, Kimura M, Kim S et al. Longitudinal versus cross-sectional evaluations of leukocyte telomere length dynamics: age-dependent telomere shortening is the rule. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(3):312.
7. Frenck Jr RW, Blackburn EH, Shannon KM. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(10):5607-10.
8. Bijnens EM, Zeegers MP, Derom C et al. Telomere tracking from birth to adulthood and residential traffic exposure . *BMC Medicine* 2017;15(1):205
9. Martens DS, Cox B, Janssen BG et al. Prenatal Air Pollution and Newborns' Predisposition to Accelerated Biological Aging. *Jama Pediatr*. 2017; 171(12):1160-67.
10. Factor-Litvak P, Susser E, Aviv A. Environmental Exposures, Telomere Length at Birth, and Disease Susceptibility in Later Life. *JAMA Pediatr*. 2017;171(12):1143-1144

Pediatri per Un Mondo Possibile

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

Adolescenti transgender e con non conformità di genere: una questione anche italiana?

Rider GN, McMorris BJ, Gower AL, et al.

Health and Care Utilization of Transgender and Gender Nonconforming Youth: A Population-Based Study

Pediatrics. 2018 Feb 5. pii: e20171683

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di *Costantino Panza*

Background

Gli adolescenti transgender e con non conformità di genere (TGNC) soffrono di scarsa salute psicofisica e presentano una disparità nelle cure mediche. I pochi studi effettuati ad oggi sono inficiati da una scarsa numerosità; inoltre è necessaria una migliore comprensione delle difficoltà nell'accesso ai servizi sanitari e dei rischi per la salute in questa popolazione.

Scopi

Esaminare la prevalenza di problemi di salute fisica e psichica e l'utilizzo dei servizi sanitari nei giovani TGNC e cisgender ([Glossario](#)).

Metodi

Studio osservazionale trasversale. Questionario rivolto agli studenti dalla prima alla terza superiore (14-17 anni) provenienti dal *Minnesota Student Survey* che ha coinvolto l'85% delle scuole medie superiori statali del Minnesota. Il questionario ha indagato lo stato di salute generale, i disturbi fisici cronici, i disturbi psicologici cronici, la mancata frequenza scolastica per motivi di malattia negli ultimi 30 giorni, e l'utilizzo dei servizi sanitari (visita all'infermeria della scuola, visita medica per prevenzione, visita odontoiatrica per prevenzione).

Risultati

Hanno partecipato 80.929 studenti. Il 2.7% (2.168 studenti) si dichiara TGNC mentre il 97.3% degli studenti si identifica come cisgender. Gli adolescenti TGNC riportano condizioni di salute più cagionevoli, un aumento dell'utilizzo del servizio infermieristico scolastico e una riduzione dei checkup preventivi, rispetto ai coetanei cisgender ($p < 0.001$ in tutti gli item considerati). Tra i TGNC con espressione di genere percepita dai coetanei come coerente con quella assegnata alla nascita, i disturbi di salute e i problemi di salute mentale sono meno frequenti rispetto ai TGNC percepiti con espressione di genere differente da quella assegnata alla nascita.

Conclusioni

L'utilizzo dei servizi sanitari differisce tra gli adolescenti TGNC e cisgender, e all'interno del gruppo TGNC i più penalizzati sono gli adolescenti percepiti dai pari come non coerenti col genere assegnato alla nascita. Gli operatori sanitari devono essere consapevoli dei rischi per la salute e della difficoltà ad accedere ai

servizi sanitari preventivi in questo gruppo di giovani; inoltre dovrebbero sostenere e promuovere il loro benessere.

Commento

Fino a pochi anni fa, forse, sarebbe stato impensabile immaginare studi di popolazione per indagare la presenza in ambito pediatrico di ragazzi o ragazze transgender o con espressione di genere non coerente col sesso assegnato alla nascita. La prevalenza dei TGNC ha dato diversi risultati anche se stime recenti hanno indicato una prevalenza del 3.7% di TGNC in Nuova Zelanda (indagine su 8.166 studenti di scuola media superiore) [1] e dell'1.3% di transgender in San Francisco, California (indagine su 2.700 studenti delle scuole medie inferiori) [2]. Lo studio di popolazione che vi presentiamo, il più ampio effettuato ad oggi, indica una prevalenza di 2.7% di TGNC in una popolazione di adolescenti. Percentuali piccole ma numeri importanti: ogni pediatra sicuramente ha in carico alcuni giovani transgender o con una percezione di non conformità al genere dichiarato alla nascita. La rilevanza di questa percentuale è legata al fatto che questi ragazzi e ragazze hanno rischi elevati per la loro salute come sintomi depressivi, atti di autolesionismo, disturbi dell'alimentazione e disturbo da stress post-traumatico. Il 9% dei transgender ha tentato il suicidio entro i 15 anni di età, oltre il 30% entro i 19 anni così come il 41% dei transgender adulti. Dal 50 al 78% di queste persone hanno subito violenza fisica, sessuale o bullismo durante gli anni scolastici [3] e il rischio di comportamento suicidiario è proporzionale alle esperienze avverse vissute durante l'età pediatrica [4]. L'atteggiamento rifiutante della famiglia verso questi figli e figlie, come per i giovani con orientamento sessuale differente rispetto all'identità di genere, favorisce nel giovane comportamenti a rischio come l'abuso di alcol e l'uso di stupefacenti [5-6]. La vittimizzazione, il rifiuto, la discriminazione e la non affermazione della propria identità di genere sono le quattro esperienze stressanti alla base del Gender Minority Stress, meccanismo alla radice dell'insieme dei disagi fisici e psichici sopportati da questi giovani. L'interiorizzazione di questo Minority Stress conduce a un sentimento di transfobia (un equivalente della omofobia), ossia vivere la propria esperienza di genere negandola o contrastandola e di uno stigma percepito, terreni fertili per lo sviluppo di ansia, depressione e, appunto, comportamenti suicidari [7]. Se, all'opposto, i giovani transgender vivono in un ambiente che favorisce la transizione sociale

che permette l'affermazione della loro identità, non si rilevano segni di disagio psicologico, se non lievi livelli di ansia superiori alla media e ben tollerati dall'individuo [8]. Queste considerazioni di natura sanitaria e sociale richiedono che il pediatra si ponga in prima linea nel conoscere l'identità di genere dei propri assistiti e di farsi promotore nel diffondere la cultura dell'accoglienza di tutte le espressioni di genere [9] e di sostenere la Social Transition soprattutto negli ambienti più frequentati come la scuola e la famiglia, facendo quindi attenzione alla scelta del nome e all'indicazione dei pronomi di persona da utilizzare per rivolgersi loro, sostenendo la scelta di vestiario, taglio dei capelli, del tipo di spogliatoi o di servizi igienici da utilizzare a scuola, la frequentazione di luoghi o di corsi sportivi e così via, coerenti con gli orientamenti di genere di questi ragazzi.

Cosa può fare concretamente il pediatra?

1. Chiedere agli adolescenti di parlare delle reazioni familiari al loro orientamento sessuale ed espressione di genere e, se necessario, indicare eventuali reti di supporto della comunità oppure offrire counseling ai giovani e ai loro genitori.
2. Identificare i programmi di supporto nella comunità e risorse sul web (www.onig.it), per educare i genitori su come sostenere i figli non cisgender o omosessuali: i genitori hanno bisogno di accedere a modelli di ruolo genitoriale positivo.
3. Informare i genitori che le reazioni negative nei confronti dell'identità dei figli adolescenti possono influenzare negativamente la salute di questi ragazzi e ragazze.
4. Informare sulla necessità per i caregiver e i genitori di modificare i comportamenti fortemente rifiutati in quanto hanno un'elevata influenza sulla salute e sulle intenzioni suicidarie.
5. Includere nelle guide anticipatorie per i genitori informazioni sulla necessità di sostegno dei giovani non cisgender o omosessuali e il legame tra il rifiuto della famiglia con i problemi di salute dei figli [5]. La necessità di un cambiamento di pensiero su questi temi è così forte che gli stessi giovani TGNC offrono linee guida per i loro medici (Box).

Affrontare questo tema per il pediatra è, oltre che una novità scientifica, una sfida culturale che destabilizza antichi saperi e consuetudini. Ma è una sfida necessaria per proteggere una piccola ma altamente vulnerabile fascia di giovani, preda di una ostilità ambientale e di uno stress interiorizzato impossibile da sopportare da soli.

1. Clark TC, Lucassen MF, Bullen P, et al. The health and well-being of transgender high school students: results from the New Zealand adolescent health survey (Youth'12). *J Adolesc Health*. 2014;55(1):93-9
2. Shields JP, Cohen R, Glassman JR, et al. Estimating population size and demographic characteristics of lesbian, gay, bisexual, and transgender youth in middle school. *J Adolesc Health*. 2013;52(2):248-50
3. Herman JL, Haas AP, Rodgers PL. Suicide attempts among transgender and gender non-conforming adults. 2014 Williams Institute, UCLA School of Law
4. Clements-Nolle K, Lensch T, Baxa A, et al. Sexual Identity, Adverse Childhood Experiences, and Suicidal Behaviors. *J Adolesc Health*. 2018;62(2):198-204
5. Ryan C, Huebner D, Diaz RM, et al. Family rejection as a predictor of negative health outcomes in white and Latino lesbian, gay, and bisexual young adults. *Pediatrics*. 2009;123(1):346-52
6. Klein A, Golub SA. Family Rejection as a Predictor of Suicide Attempts and Substance Misuse Among Transgender and Gender Non-

conforming Adults. *LGBT Health*. 2016;3(3):193-9

7. Testa RJ, Habarth J, Peta J, et al: Development of the Gender Minority Stress and Resilience measure. *Psychol Sex Orientat Gen Divers* 2015; 2:65-77
8. Olson KR, Durwood L, DeMeules M, et al. Mental Health of Transgender Children Who Are Supported in Their Identities. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153223
9. Wiseman M, Davidson S. Problems with binary gender discourse: using context to promote flexibility and connection in gender identity. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2012;17(4):528-37
10. Lewis EB, Vincent B, Brett A, et al. I am your trans patient. *BMJ*. 2017;357:j2963
11. Turban J, Ferraiolo T, Martinet A, et al. Ten Things Transgender and Gender Nonconforming Youth Want Their Doctors to Know. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(4):275-277

Glossario

Transgender: individuo che non conferma le aspettative, i ruoli e gli atteggiamenti tradizionali legati al genere, spesso mantenendo inalterato il proprio sesso biologico. L'origine del transgenderismo risale ai primi anni ottanta come movimento politico che contesta l'eterosessismo, il binarismo maschile/femminile e un'idea restrittiva, fissa e precostituita di identità di genere, oltre a opporsi all'aspettativa socioculturale che il genere di un individuo debba necessariamente combaciare con il sesso biologico, svelando il carattere di costruzione culturale dell'identità di genere.

Cisgender: individuo il cui sesso biologico corrisponde alla sua identità di genere.

Genere: il termine, mutuato dalla retorica e dalla filosofia, è in uso dalla seconda metà del secolo scorso anche nell'ambito delle scienze psicologiche e sociali per indicare l'identità e il ruolo di un soggetto in relazione alle categorie di «maschile» e «femminile». Se con il termine «sesso» si vuole denotare l'appartenenza a una categoria biologica e genetica (maschio/femmina), il concetto di genere (e di «identità di genere») sposta il riferimento sul piano dell'esperienza psicologica, culturale e inevitabilmente politica delle categorie di maschile e femminile. Il genere è dunque una rappresentazione sociale che indica le credenze culturali e familiari sull'uomo e sulla donna. [...] Il genere è dunque un carattere acquisito e non innato [...]. Ciò che comunemente si intende con **identità di genere** riguarda il senso soggettivo di appartenenza alle categorie di *uomo* o *donna* (in altri termini la *percezione di sé come uomo o donna*), mentre con ruolo di genere si intende l'espressione esteriore, sociale e culturale dell'identità di genere: ciò che «si considera» maschile o femminile.

Da: Lingiardi V. *Citizen Gay. Affetti e diritti*. Il Saggiatore Milano 2016

Giovani con non conformità di genere (Gender Nonconforming Youth): persone che non aderiscono rigorosamente ai comportamenti e sentimenti tradizionali associati al loro genere assegnato alla nascita (ad esempio aderendo ai codici del genere opposto rispetto a quello assegnato alla nascita, ossia assumendone completamente o in parte i comportamenti, l'abbigliamento e il ruolo sociale).

Da voce bibliografica 11.

Box**Quello che i giovani TGNC desiderano che il medico sappia**

- La sessualità e il genere sono due cose radicalmente differenti, totalmente separate.
- Per noi parlare con sconosciuti di questi argomenti è fonte di disagio.
- Esistono anche le persone non binarie, ossia persone dove sesso e genere non sono maschio/maschio e femmina/femmina.
- Rivolgeti a noi utilizzando nome e pronome in modo corretto: è un importante segno di rispetto.
- Non chiedere dei nostri genitali se non è strettamente necessario dal punto di vista medico.
- La visita dei genitali e del seno è fonte di disagio per tutti e particolarmente difficoltosa per noi.
- È importante che il medico sappia gestire con competenza il nostro sviluppo puberale e la gestione dei nostri ormoni in questo periodo della crescita.
- Informa i tuoi collaboratori di studio su come comportarsi con noi.
- La depressione o l'ansia ci possono venire non per la nostra identità di genere, ma perché altri hanno questi problemi verso di noi.
- Abbiamo bisogno di sapere che sei con noi e che non ci giudichi.

Da voce bibliografica 10-11.

Per corrispondenza

costpan@tin.it

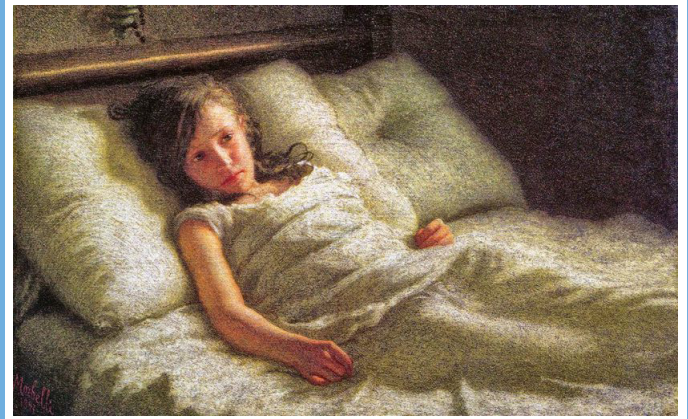
Narrare l'immagine

Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte
Impressioni di Martina Fornaro e Alberto Ferrando



Angelo Morbelli, 1888, cm 70 x 120, Milano, Galleria d'Arte Moderna, Civiche Raccolte d'Arte

L'infanzia dipinta è tema frequente nella storia dell'arte dei secoli XIX e XX; affascinante e accattivante ha facile presa sul pubblico, di qualsiasi estrazione sociale o culturale. L'infanzia dipinta cattura e coinvolge, avvince ed emoziona, raramente respinge. Raramente, appunto, ma quando respinge lo fa sul serio, come un pugno nello stomaco. Bene lo dimostrano a mio avviso i due dipinti illustrati, opera del piemontese Angelo Morbelli (1853-1919), artista profondo ed impegnato, autore di una serie di opere tra le più struggenti dell'Ottocento italiano. Egli, cantore tanto della vecchiaia (tema sul quale piacerebbe tornare in futuro) quanto della giovinezza, si fa interprete di temi sociali e privati più diversi, con onestà e rara efficacia. Ho volutamente omesso i titoli assegnati ai due quadri in quanto il loro carattere denotativo ne avrebbe condizionato inevitabilmente la lettura; mi limiterò alle immagini e ad alcune considerazioni di natura tecnica e stilistica. Morbelli punta lo sguardo su una realtà atroce, offuscata e nascosta dal perbenismo dell'Italia sabauda e dal luccichio inebriante della vita borghese del XIX secolo. Il tema è molto scomodo, ma l'artista non fa sconti e padroneggiando una tecnica di eccezionale livello qualitativo mostra bambine sdraiate in un letto dallo sguardo fisso nel vuoto; ne emerge un sentimento di abbandono e, soprattutto, di resa. Mi colpisce non tanto ciò che c'è, quanto piuttosto ciò che non c'è: manca in queste fanciulle quello che è un tratto distintivo dell'infanzia; mancano quei tratti fisiognomici sfuggenti che appartengono al volto di ciascun bambino, an-



Angelo Morbelli, 1897, cm 67 x 107, Milano, Collezione privata

cora poco definito. Le "bambine" di Morbelli, al contrario, sono segnate da un'espressività "adulta", incisa sul loro volto dalla vita e dall'esperienza. Pennello benedetto quello di Morbelli, precoce sperimentatore di tecniche e materiali nuovi che sanno restituire la morbidezza dei tessuti, la levigatezza delle giovani carni, la lucentezza dei capelli e, quasi con il medesimo compiacimento estetico, la ruvidezza e la corruzione di mani vecchie e nodose e le preoccupanti ecchimosi sulla pelle delle fanciulle. Nel dipinto del 1897, in particolare, il pittore modifica l'inquadratura e adotta la tecnica divisionista, magistrale per calibrare attentamente luce e pigmenti e produrre l'impressione luminosa che avvolge morbidamente la figura e l'ambiente. Il senso di abbandono e di smarrimento si legge negli sguardi, nelle pose, nei dettagli, ma anche attraverso la gamma tenue dei colori sensibilmente offuscata a ricreare la dimensione sospesa del torpore e della perdita di sé. E' forse questo il maggior merito della tecnica divisionista di Morbelli.

Cristina Casoli
ccasol@tin.it

Cosa ho visto, cosa ho sentito

Non sono sicura che, se mi fossi trovata ad aggirarmi in una galleria, davanti a questi quadri mi sarei soffermata a lungo. Al primo sguardo prevale in me una sensazione di fuga rispetto a immagini che mi trasmettono disagio, accentuato dall'apparente povertà di colore nelle opere. Tuttavia, mi fermo e osservo. Vedo due creature, giovani donne, bambine, abbandonate in un letto e sole. Una delle due ha accanto una figura di donna, una madre o una nonna, che la veglia ma che si tiene distante, non in grado di accudirla. Le mani della donna sono strette e chiuse l'una sull'altra, ben lontane da quelle della bambina. Accanto a sé invece l'altra bambina ha solo il buio, tenebre che incombono, come una minaccia o un presagio. La solitudine di entrambe è straziante e la si sente forte guardando negli occhi di queste ragazzine. Il loro sguardo è perso nello spazio di fronte, forse a ricercare qualcuno, forse a rimpiangere una vita diversa da quella che le ha condotte in quel letto. Cosa è accaduto a queste bambine? Sono malate, immagino, o forse hanno subito soprusi e ingiustizie dalle quali sono state schiacciate, rese immobili. Il peso della malattia e del dolore è nelle loro braccia inermi, in una compostezza del corpo che è solo rassegnazione. Entrambe sono estranee ormai al disordine colorato, movimentato e gioioso dell'infanzia. Infanzia che però, in qualche modo, viene restituita alle bambine e all'occhio di chi le osserva, dall'uso monocromatico del bianco che le

avvolge e le illumina. Sono sicura di non riuscire a comprendere fino in fondo la sofferenza di queste due bambine, così profonda. Mi domando se e quante cose avrebbero da raccontarsi loro due. E forse davvero si trovano insieme nella stessa camera d'ospedale e da un letto all'altro si cercano con gli occhi, riconoscendosi nella stessa solitudine. Sarebbe un sollievo, ma forse troppo consolatorio, sperare che il conforto e la forza per rialzarsi, ognuna di loro li trovi nella vicinanza dell'altra.

Martina Fornaro
martina.fornaro@auslromagna.it

Vedo: guardo queste bambine nel loro letto, abbandonate di fronte a una sofferenza, forse una malattia ingravescente che probabilmente le porterà alla morte. Mi assale un senso di malinconia e di impotenza e colgo nel loro sguardo triste, perso nel vuoto, la rassegnazione verso un destino crudele e ingiusto: i momenti dell'infanzia ormai sono lontani, svaniti in un passato, dove una madre forse le rassicurava prima di addormentarsi e i sogni erano belli e colmi di speranza nel futuro: una famiglia, dei figli, il

quieto scorrere della vita. I loro corpi sono abbandonati sotto le lenzuola, i capelli sciolti sui cuscini, ma i loro occhi e l'assenza di un piccolo accenno di sorriso sono la certezza che quei momenti non verranno mai più, non c'è futuro per queste giovinette nel fiore della vita. Il loro passato probabilmente è stato segnato irrimediabilmente da una malattia che non dà scampo e senza possibilità di guarigione. E di fronte alla consapevolezza della morte emerge in queste giovani vite un sentimento di abbandono, di resa, di accettazione di una sorte crudele che le ha già condannate.

Sento: queste sensazioni di rassegnazione, talvolta, inducono noi medici a fare un passo indietro, a rassegnarci, in particolar modo quando la scienza non può fare più nulla. Il nostro compito non è solo quello di curare ma anche di prendersi cura del bambino e, mentre osservo il volto, segnato

dall'espressività di donna già "adulta" di queste bambine, vorrei stringere le loro mani e consolarle per ridare loro il sorriso perduto e la gioia e la spensieratezza di un'infanzia che forse non hanno mai vissuto. Consolare è il nostro compito e come medici abbiamo il dovere deontologico di farlo in ogni momento della nostra professione. Non dobbiamo mai pensare che se non ci sono più aspettative, i malati non hanno bisogno noi. E queste bambine, ormai segnate dalla malattia, hanno bisogno di essere accompagnate nel percorso più difficile verso la fine della loro esistenza terrena.

Alberto Ferrando
aferrand@fastwebnet.it

FaD 2018

www.acp.it

QACP

- ✓ La sepsi e lo shock settico in età pediatrica: cosa deve sapere il pediatra
M. Sarno, F. Rosanio, P. Siani
- ✓ Comunicazione di diagnosi difficile... ma non solo
M. Jankovic, M. Gangemi
- ✓ I sanguinamenti del tratto gastrointestinale
M. Fornaro, E. Valletta
- ✓ Le deformità del rachide dell'adolescente: l'approccio del pediatra
C. Zoccali, J. Baldi
- ✓ La sindrome metabolica in età pediatrica: quando sospettarla, come intervenire
A. Marsciani, A. Pedini
- ✓ La bronchiolite
L. De Seta, F. De Seta

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

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

18
ECM*