

In questo numero:

Luglio - Agosto 2017 / Vol. 24 n.4

Newsletter pediatrica pag. n.3

Conoscenze, atteggiamenti ed aspettative nei confronti dell'alcol in bambini di età inferiore a 12 anni: una revisione sistematica

Documenti pag. d.2

Il documento di consenso sull'analgosedazione procedurale in pronto soccorso: una spinta indispensabile per la svolta operativa!

Ambiente & Salute pag. a&s.1

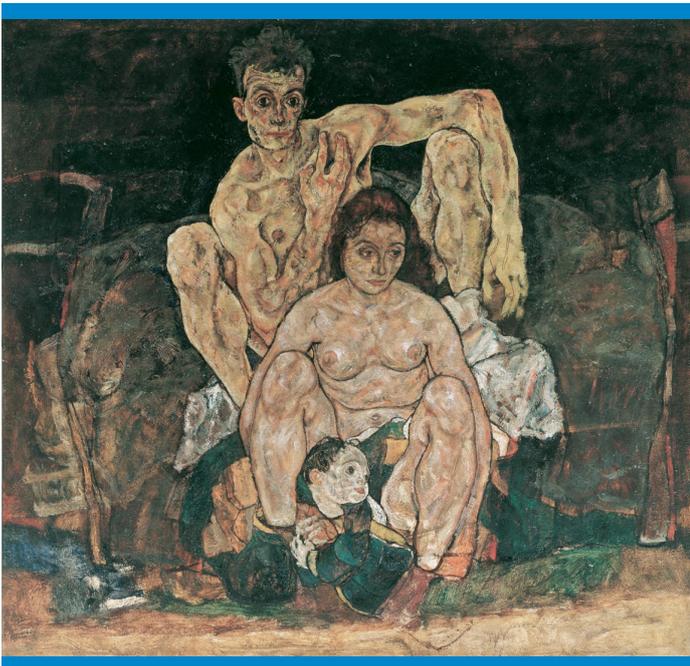
Il benessere psico-fisico dei bambini migliora se frequentano spazi verdi

L'articolo del mese pag. am.1

Depressione perinatale: interventi per realizzare un cambiamento nell' ambulatorio del pediatra. Una revisione sistematica

Poster congressi pag. ni.1

Poster congressi. Tabiano XXVI: Nessun dorma (3° parte)



Egon Schiele, *La famiglia*, 1918, olio su tela, 150 × 160.8 cm, Vienna, Österreichische Galerie (particolare)

## Newsletter pediatrica ACP

- n.1 Evoluzione della funzionalità polmonare nei grandi prematuri. Uno studio di coorte
- n.2 Le linee guida sul reflusso gastroesofageo NASPGHAN - ESPGHAN 2018
- n.3 Conoscenze ,atteggiamenti ed aspettative nei confronti dell'alcol in bambini di età inferiore a 12 anni: una revisione sistematica
- n.4 Il prednisolone per via orale riduce i tempi di ricovero in bambini con broncospasmo virus-associato. I risultati di un RCT
- n.5 Attenzione ai sintomi virali prima di effettuare il test rapido per lo streptococco. Uno studio di coorte
- n.6 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate luglio-agosto 2018

## Documenti

- d.1 Linea guida internazionale per la gestione dell'obesità in età pediatrica  
Commento a cura di Alberto Marsciani
- d.2 Il documento di consenso sull'analgosedazione procedurale in pronto soccorso: una spinta indispensabile per la svolta operativa!  
Commento a cura di Augusto Biasini

## Ambiente & Salute

- a&s.1 Il benessere psico-fisico dei bambini migliora se frequentano spazi verdi

## L' Articolo del Mese

- am.1 Depressione perinatale: interventi per realizzare un cambiamento nell' ambulatorio del pediatra. Una revisione sistematica

## Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (3° parte)  
Tabiano XXVII: Vissi d'arte

## Narrare l'immagine

- ni.1 Egon Schiele, La famiglia, 1918  
Descrizione a cura di Cristina Casoli  
Impressioni di A. Pirola e F. Ragazzon

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

## Redazione

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

---

## Quaderni acp: Index Electronic pages (number 4, 2018)

### ACP Paediatric Newsletter

- n.1 Evolution of lung function in premature babies. A cohort study
- n.2 Guidelines on gastroesophageal reflux disease NASPGHAN - ESPGHAN 2018
- n.3 Knowledge, attitude and expectations regarding alcohol consumption in children under 12 years of age: a systematic review
- n.4 Oral prednisolone reduces hospitalization time in children with virus-associated bronchospasm. The results of an RCT
- n.5 Beware of viral symptoms before performing the Rapid Test for Streptococcus. A cohort study
- n.6 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions July-August 2018

## Documents

- d.1 International Guidelines for the management of paediatric obesity  
Comment by Alberto Marsciani
- d.2 The consensus document on procedural sedation in the emergency room: an essential push for the operational breakthrough!  
Comment by Augusto Biasini

## Environment & Health

- a&s.1 Children's well-being improves outdoor

## Article of the month

- am.1 Perinatal depression: interventions to make a change in the paediatrician's office. A systematic review

## Congress Posters

- p.1 Tabiano XXVII (third part)

## Telling the image

- ni.1 Egon Schiele: The family, 1918  
Description by Cristina Casoli  
Impression of A. Pirola and F. Ragazzon

# Evoluzione della funzionalità polmonare nei grandi prematuri. Uno studio di coorte

Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, et al.

**Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study**

Lancet Child Adolesc Health 2018; 2: 350–59

*Nascere entro le 32 settimane di gravidanza è un fattore di rischio significativo per una funzionalità polmonare compromessa già prima dell'adolescenza, confermando la necessità per questo gruppo di pazienti di eseguire il follow-up pneumologico. E' più a rischio chi presenta displasia broncopolmonare alla nascita, sintomi respiratori e modificazioni infiammatorie dell'anatomia polmonare alla TAC. L'esposizione al fumo di tabacco, una minor età gestazionale così come un maggior bisogno d'ossigeno sono fattori associati a un più rapido decadimento. Ampliando la valutazione ad altri parametri oltre quello spirometrico questo studio conferma quanto già evidenziato in precedenza, anche se non tiene conto della qualità dell'aria come variabile nell'evoluzione della funzione polmonare. Inoltre, anche se descritto come longitudinale, l'arruolamento dei pazienti è avvenuto in tempi diversi. Poco chiari anche i criteri e l'età di arruolamento dei pazienti.*

## **Evolution of lung function in premature babies. A cohort study**

*Being born within 32 weeks of pregnancy is a significant risk factor for an impaired lung function before adolescence, confirming the need for this group of patients to perform a pneumologic follow-up. Those with bronchopulmonary dysplasia at birth, respiratory symptoms and inflammatory changes in lung CT anatomy are at greater risk. Exposure to tobacco smoke, a lower gestational age as well as a greater need for oxygen are all factors associated with a faster decay. Expanding the evaluation to other parameters beyond that of spirometry, this study confirms what has been previously highlighted, even if it does not take into account air quality as a variable in the evolution of lung function. Moreover, even if described as a longitudinal study, the enrollment of patients occurred at different times. The criteria and the age of patient enrollment are also not clear.*

## **Metodo**

### **Obiettivo (con tipo studio)**

Studio di coorte longitudinale per valutare complessivamente la funzione polmonare dall'infanzia fino alla pre-adolescenza nei prematuri nati ≤ 32a settimana di età gestazionale (EG) e per indagare i fattori che la influenzano negativamente.

### **Popolazione**

200 grandi prematuri, nati entro le 32 settimane di gravidanza al King Edward Memorial Hospital (KEMH) di Perth Australia. Il rapporto fra affetti da broncodisplasia (BPD) e non affetti era di 2:1, definito deliberatamente prima del reclutamento. Si considerava portatore di BPD chi aveva richiesto l'utilizzo di ossigeno per almeno 28 giorni, come risultava all'età gestazionale di

36 settimane. Criteri di esclusione: presenza di difetti congeniti maggiori, severo ritardo dello sviluppo, trasferimento di residenza dall'area metropolitana di Perth.

### **Esposizione**

Nascita ≤ 32a EG.

### **Controllo**

67 neonati a termine sani con genitori senza patologie cardiorespiratorie rilevate all'anamnesi.

### **Outcome/Esiti**

Funzionalità polmonare misurata mediante spirometria, test al monossido di azoto, capacità di diffusione polmonare al monossido di Carbonio (DLCO), tecnica dell'oscillazione forzata (FTO). Gli esiti della funzione polmonare sono stati espressi come Z-score. Segni anatomici di alterata struttura polmonare evidenziati mediante TAC eseguita nei grandi prematuri a 9-12 anni. Sintomi clinici ottenuti mediante questionario compilato ad ogni visita. Gli esiti sono stati rilevati con tre valutazioni: la prima effettuata tra i 4 e gli 8 anni di età, la seconda a un anno di distanza dalla precedente, la terza tra i 9 e 12 anni di età.

### **Tempo**

Nati fra il 1997 e il 2003, arruolati nello studio fra il 2/2007 e 1/2014.

## **Risultati principali**

Sono stati complessivamente studiati 200 bambini pretermine di cui 126 con displasia broncopolmonare, e 67 bambini nati a termine. 68 bambini sono stati valutati tre volte, 55 due volte e 144 una volta. I bambini nati pretermine, con e senza displasia broncopolmonare presentano una riduzione progressiva dei valori spirometrici rispetto ai controlli: volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1), flusso espiratorio forzato al 25-75% del volume polmonare, e FEV1 / capacità vitale forzata sono tutti diminuiti di almeno 0.1 Z-score all'anno nei bambini con displasia broncopolmonare (p <0.001). La meccanica respiratoria e lo scambio di gas risultano inoltre deteriorati nel tempo nei bambini con displasia broncopolmonare, e la capacità di diffusione polmonare per monossido di carbonio si riduce di -0.03 Z-score per anno nel confronto con i controlli. Un'analisi multivariata tra le misurazioni della funzione polmonare e il genere, il peso alla nascita, l'esposizione al fumo di sigaretta, la durata della somministrazione di ossigeno correlata alla gestazione, e i segni di infiammazione rilevati alla TAC polmonare ha evidenziato che le ultime tre variabili erano correlate al declino della funzione respiratoria con

l'età. Ogni settimana gestazionale in più risultava importante per il miglioramento del FEV1 in infanzia e pre-adolescenza, migliorando lo Z-score di 0,1 per ogni settimana di gestazione.

## Conclusioni

Nei bambini nati pretermine prima della 32° EG la funzionalità polmonare risulta essere compromessa. Fattori di aggravamento sono la presenza di displasia broncopolmonare alla nascita, la presenza di sintomi respiratori e di modificazioni infiammatorie dell'anatomia polmonare. Questi bambini sono a rischio di patologie polmonari in età adulta, ed è quindi necessario un follow-up respiratorio continuo.

## Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica pubblicata nel 2013 ha analizzato i dati di bambini nati pretermine tra il 1964 e il 2000 valutati a età comprese tra 5 e 24 anni, evidenziando complessivamente una riduzione del FEV1 rispetto ai nati a termine [1]. Anche una revisione narrativa del 2015 suggerisce che bambini ed adolescenti nati molto pretermine presentano valori spirometrici ridotti [2]. Tra i più recenti studi di coorte, effettuati su soggetti trattati alla nascita con surfactante polmonare, segnaliamo uno studio italiano pubblicato nel 2016, che ha confrontato la funzionalità respiratoria ad 8 e 12 anni di 48 bambini nati con EG < a 28 settimane (38 con O2 dipendenza a 36 settimane di età gestazionale) con 27 bambini a termine come gruppo di controllo. Il gruppo di prematuri con broncodisplasia aveva valori spirometrici significativamente più bassi rispetto al gruppo di controllo, specialmente per i parametri indicanti una forma ostruttiva (8 anni: zFEV1: -1.3±1 vs. 0.5±0.8; 12anni: -1.6±1 vs. 0.5±0.8, p<0.001). Anche i prematuri senza broncodisplasia avevano dei parametri inferiori rispetto ai controlli seppure in modo meno marcato (8 anni: zFEV1: -0.5±0.8; 12anni: -0.5±0.9, p<0.001). E' stato evidenziato inoltre un significativo declino di questi parametri durante il follow-up nei soli soggetti con broncodisplasia [3]. In un recente studio di coorte, al follow-up all'età di 6 anni e mezzo è stata eseguita la spirometria e l'oscillometria ad impulso a bambini nati alla 22-26 settimana EG. Rispetto a un gruppo di controllo di nati a termine, la capacità vitale forzata e il volume espiratorio massimo a 1 sec risultavano diminuiti e l'oscillometria presentava un peggioramento della resistenza e della reattanza. I valori spirometrici erano più compromessi nei bambini di 22-24 settimane EG e sintomi asmatici erano presenti nel 40% dei pretermine vs 15% dei controlli; il peso neonatale o la presenza di BPO contribuivano in modo marginale agli esiti polmonari. Gli autori auspicano per questi bambini tempi di follow-up prolungati e maggior attenzione nell'approccio terapeutico [4].

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo ampio studio longitudinale utilizza più parametri di funzionalità respiratoria, e non solo la spirometria, per valutare nel tempo tale funzionalità fino a 12 anni di età in bambini nati molto prematuramente.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** la popolazione di origine è chiaramente definita, tuttavia i criteri di arruolamento sono legati alla necessità, da parte dei ricercatori, di avere un rapporto di 2:1 di bambini nati pretermine rispettivamente con o senza BPD; pertanto l'arruolamento non considera tutti i bambini nati pretermine nell'intervallo di tempo ma è presente una selezione da parte dei ricercatori. Sebbene lo studio venga descritto come longitudinale, in realtà non segue nel tempo gli stessi bambini. La prima valutazione viene infatti effettuata su 149 bambini, mentre la terza valutazione viene effettuata su 103 ai quali si aggiungono altri 118 partecipanti (di cui 82 prematuri) arruolati ex novo. Gli esiti presentati derivano quindi da due osservazioni (la prima e la terza) in gran parte indipendenti. Il numero di persi al follow-up è elevato: dei 149 partecipanti iniziali 103 hanno effettuato la terza valutazione a 9-12 anni, e solo 88 si sono presentati alla seconda valutazione. L'analisi ha tenuto conto dei principali fattori associati a deterioramento della funzione polmonare. Non è stata fatta una stratificazione sulla base dell'età gestazionale dei bambini, anche se questa è stata considerata come variabile nella misurazione della funzionalità polmonare. Non è descritto se l'esecuzione della TAC polmonare, eseguita su 133 bambini, fosse prevista per protocollo, e per quali casi, oppure se è stata eseguita per motivi clinici. Non è stata rilevata l'influenza di possibili episodi infettivi e dell'utilizzo della caffeina durante il ricovero neonatale).

**Esiti:** gli esiti considerati nello studio sono adeguati e ben definiti.

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

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** simile a quella italiana.

**Tipo di intervento:** replicabile anche nel nostro setting. Di rilievo pratico la necessità di ricordare alle famiglie che l'esposizione al fumo di sigaretta, anche passivo, per questi bambini presenta un importante rischio di peggioramento della funzionalità polmonare.

1. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(8):760-6
2. Simpson SJ, Hall GL, Wilson AC. Lung function following very preterm birth in The era of 'new' bronchopulmonary dysplasia. *Respirology*. 2015;20(4):535-40
3. Fortuna M, Carraro S, Temporin E, et al. Mid-childhood lung function in a cohort of children with "new bronchopulmonary dysplasia". *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(10):1057-1064
4. Thunqvist P, Tufvesson E, Bjermer L, et al. Lung function after extremely preterm birth-A population-based cohort study (EXPRESS). *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(1):64-72

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

Giacomo Toffol, Miriana Callegari, Patrizia Bonin, Laura Todesco, Carla Teresa Carasi, Paolo Patelli, Giuseppe Matteoli, Maria Luisa Zuccolo.

# Le linee guida sul reflusso gastroesofageo NASPGHAN - ESPGHAN 2018

Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al.

**Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition**

J Pediatr Gastroenterol Nutr: 2018;66(3):516-554

*La diagnosi e la gestione della malattia da reflusso gastroesofageo in età pediatrica sono ancor oggi poco sostenute da evidenze forti, nonostante i numerosi studi effettuati su questo tema. Questo aggiornamento delle linee guida NASPGHAN ed ESPGHAN è basato solo in parte sulle indicazioni dei sistemi AGREE e GRADE, è privo di contributi multidisciplinari e basato molto sull'opinione degli esperti. Presenta comunque chiare le raccomandazioni finali e contiene due algoritmi diagnostici per GERD nel bambino e nel lattante che sono un utile strumento di supporto decisionale per il clinico.*

## **Guidelines on gastroesophageal reflux disease NASPGHAN - ESPGHAN 2018**

*The diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in children are still not much supported by strong evidence, despite numerous studies carried out on this topic. This update of the NASPGHAN and ESPGHAN guidelines is only partly based on the indications of AGREE and GRADE systems, it is devoid of multidisciplinary contributions and it heavily relies on the opinion of experts. However, it makes final recommendations clear and contains two diagnostic algorithms for GERD in the child and in the infant that are a useful decision support tool for the clinician.*

## **Obiettivo e ambiti di applicazione**

**Argomento:** si tratta di un aggiornamento delle linee guida sulla malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) del 2009 delle due società NASPGHAN ed ESPGHAN.

**Obiettivo e quesiti clinico assistenziali:** diagnosi e gestione della Malattia da reflusso gastro esofageo (GERD).

**Popolazione target:** età pediatrica 0-18 anni.

## **Metodo**

### **1. Stakeholders coinvolti**

Sono stati coinvolti solo professionisti gastroenterologi della società di gastroenterologia pediatrica Europea (ESPGHAN) e Nord Americana e NASPGHAN.

### **2. Base delle evidenze**

Basate sulle linee guida già pubblicate nel 2009 dalle due società congiunte NASPGHAN/ESPGHAN e sulla linea guida NICE pubblicata nel 2015. Le linee guida selezionate sono state valutate con i 23 Items di Agree II: le NASPGHAN/ESPGHAN del

2009 sono state considerate di scarsa qualità, le NICE 2015 sono state considerate di alta qualità. Ciononostante gli autori hanno deciso di rifarsi sostanzialmente alle prime. Inoltre è stata fatta una ricerca sistematica della letteratura dalla pubblicazione della precedente linea guida (Ottobre 2008) a tutto il 2015, con Embase, MEDLINE, PubMed, la "Cochrane Database of Systematic Reviews" e la "Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials databases", esplicitando bene i criteri di inclusione per la ricerca.

### **3. GRADING**

Livello e qualità delle evidenze sono stati definiti con i sistemi:

- QUADAS per i quesiti diagnostici;
- GRADE per i quesiti terapeutici;
- QUIPS per i quesiti prognostici.

In base al sistema GRADE, la qualità della prove per gli interventi terapeutici è stata classificata come segue:

- **elevata:** è improbabile che ulteriori ricerche cambino la nostra fiducia nella stima dell'effetto;
- **moderata:** è probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto e che possano cambiare la stima;
- **bassa:** è molto probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto e che possano cambiare la stima;
- **molto bassa:** qualsiasi stima dell'effetto è incerta.

La forza delle raccomandazioni è stata definita:

- **forte:** quando gli effetti desiderabili di un intervento superano nettamente (oppure chiaramente non lo fanno) gli effetti indesiderati. Le conclusioni sono state proposte con "Il gruppo di lavoro raccomanda...";
- **debole:** quando i punti di accordo sono meno certi (per la bassa qualità delle prove o perché le prove suggeriscono che gli effetti desiderabili e indesiderabili sono strettamente equilibrati). Le conclusioni sono state proposte con "Il gruppo di lavoro suggerisce...".

## **Principali raccomandazioni della LG**

Sono stati formulati 8 quesiti di ricerca clinica dagli esperti del gruppo di lavoro:

- Quale è la **definizione di GER / GERD** in neonati e bambini 0-18 anni?

- Quali sono le “bandierine rosse” e gli indizi diagnostici per distinguere il GERD (o condizioni diverse da GERD), dal GER in neonati e bambini?
- Quali interventi diagnostici aumentano la probabilità di diagnosi di GERD oltre all’anamnesi e all’esame fisico nei neonati e nei bambini con GER?
- Quali opzioni di trattamento non farmacologico sono efficaci e sicure per la riduzione dei segni e dei sintomi di GERD?
- Quali opzioni di trattamento farmacologico efficaci e sicure per la riduzione di segni e sintomi di GERD?
- Quali neonati e bambini trarrebbero beneficio da un trattamento chirurgico come la fundo-plicatio e quale è l’efficacia di altre terapie chirurgiche per il GERD?
- Quale è la prognosi di GERD in neonati e bambini e quali sono i fattori prognostici?
- Quale è la valutazione appropriata di neonati e bambini 0 - 18 anni con GERD refrattario al trattamento farmacologico e non farmacologico?

L’approccio GRADE è stato utilizzato per identificare le 8 misure di esito più importanti per le domande di ricerca selezionate:

- esofagite (endoscopica / istologica);
- complicanze di GERD (metaplasia di Barrett, stenosi esofagea e altro come specificato dagli autori);
- GERD segni e sintomi correlati (valutati dallo strumento I-GERQ-R);
- qualità della vita (riferita sia dal genitore che dal paziente quando applicabile);
- pianto e dolore (riferito dal genitore);
- vomito visibile e / o rigurgito (sia dal genitore che dal paziente quando applicabile);
- bruciore di stomaco (riferito sia dal genitore che dal paziente quando applicabile);
- effetti collaterali del trattamento.

Viene dichiarato che per le domande 1,2,8 le raccomandazioni sono state realizzate in base all’opinione degli esperti, partendo dalle linee guida precedenti, mentre per le domande 3,4,5,6,7 le raccomandazioni sono state realizzate anche in base alla revisione sistematica della letteratura. Nel quadro riassuntivo di ogni paragrafo la forza di tutte le raccomandazioni è stata valutata attraverso un sistema di voto strutturato dei singoli componenti del gruppo di lavoro, quindi secondo l’opinione degli esperti. La differente forza della raccomandazione non è sempre del tutto comprensibile in quanto con lo stesso punteggio alcune sono state considerate deboli e altre forti o moderate.

## Applicabilità

### Raccomandazioni (maggiori) rilevanti per la pratica clinica

Sono stati descritti due esaurienti algoritmi, uno per bambini piccoli e uno per tutti gli altri. Come forti raccomandazioni si evidenziano:

#### Diagnosi

- Eseguire l’esofago-gastro-duodenoscopia con biopsie per valutare le complicanze della *malattia da reflusso gastroesofageo*, nel caso si sospetti una malattia della mucosa sottostante e prima dell’escalation della terapia.
- NON utilizzare per la diagnosi di GERD nei neonati e nei bam-

bini:

- la pepsina salivare o altri bio-marcatore extraesofagei (pepsina nel BAL o nell’orecchio medio, bilirubina esofagea, indice del carico macrofagico di lipidi nel BAL);
- la scintigrafia;
- la manometria: si suggerisce di prendere in considerazione l’uso della manometria quando si sospetta un disturbo della motilità;
- la pHmetria [quando non sia disponibile pH-MII (pHmetria-Impedenza intraluminale multicanale)] è consigliata solo per:
  1. correlare i sintomi fastidiosi persistenti con eventi di reflusso gastroesofageo acido (vedere anche sotto pH-MII);
  2. chiarire il ruolo del reflusso acido nell’eziologia dell’esofagite e di altri segni e sintomi suggestivi per GERD;
  3. determinare l’efficacia della terapia di soppressione acida.

## Terapia

- NON usare la terapia posizionale (cioè l’elevazione della testa, il posizionamento laterale e prono) per trattare i sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo nei neonati dormienti.
- Fornire l’educazione dei pazienti / dei genitori e supporto come parte del trattamento di GERD (Algoritmo 1).
- Usare i PPI come trattamento di prima linea dell’esofagite erosiva da reflusso nei neonati e nei bambini con GERD (Algoritmo 2).
- 1. NON usare H2RA o PPI per:
  - il trattamento del pianto / angoscia in neonati altrimenti sani.
  - il trattamento del rigurgito visibile in neonati altrimenti sani.
- 2. Valutare l’efficacia del trattamento e l’esclusione di cause alternative:
  - nei neonati e nei bambini che non rispondono alle 4 alle 8 settimane di terapia medica ottimale per GERD (Algoritmo 2);
  - periodicamente considerare il bisogno in corso di terapia a lungo termine per la soppressione acida nei neonati e nei bambini con GERD (Algoritmo 2);
- 3. NON utilizzare l’ablazione con radiofrequenza nei neonati e nei bambini con GERD refrattario al trattamento ottimale.

La consulenza specialistica (gastroenterologo pediatrico) va richiesta se:

- vi sono segni o sintomi di allarme che suggeriscono una malattia gastrointestinale sottostante,
- i pazienti sono refrattari al trattamento ottimale.
- i pazienti non possono essere svezzati in modo permanente dal trattamento farmacologico entro 6-12 mesi (una valutazione aggiuntiva deve essere presa in considerazione dopo 4-8 settimane di terapia ottimale con GERD se clinicamente indicato).

### Trasferibilità, costi, sostenibilità

Trasferibilità sì, costi non valutati, sostenibilità non valutata.

### Strumenti per il monitoraggio e implementazione

Non dichiarati.

### Indipendenza editoriale

**Conflitti di interesse:** non sono stati esplicitati.

**Ente finanziatore:** non esplicitato.

### Altre LG sull'argomento

Linea guida NICE guideline. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. January 2015.

piuttosto expert-opinion based, anche se il percorso per arrivare alle singole raccomandazioni è abbastanza ben descritto. Peraltro sono molto chiare le raccomandazioni finali e i due algoritmi diagnostici per GERD nel bambino e nel lattante sono un utile strumento di supporto decisionale per il clinico.

### Commento finale del gruppo di lettura

Si tratta di Linee Guida fatte soprattutto secondo la “vecchia maniera”, sono stati recepiti solo in parte i sistemi AGREE e GRADE, soprattutto non sono linee guida multidisciplinari e sono

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

*Angela Pasinato, Roberto Gallo, Eleonora Benetti, Bruno Ruffato, Walter Spanevello, Daniela Sambugaro, Fabrizio Fusco, Nicoletta Faggian, Massimo Ronconi.*

<b>Riassunto</b>	
Gruppo multidisciplinare	Solo professionisti
Ricerca bibliografica e criteri di selezione delle evidenze	Molto ben esplicitati
Metodi per la graduazione delle raccomandazioni	Esplicitati
Chiarezza	Molto ben spiegato punto per punto con un riassunto finale
Attendibilità	Attendibile
Indipendenza del gruppo	Non sono esplicitati conflitti di interessi; è stato dichiarato che gli esperti che avevano conflitti di interessi in un determinato campo, non partecipavano alla stesura di quel punto particolare

# Conoscenze, atteggiamenti ed aspettative nei confronti dell'alcol in bambini di età inferiore a 12 anni: una revisione sistematica

Jones SC, Gordon CS.

A systematic review of children's alcohol-related knowledge, attitudes and expectancies

Prev Med. 2017;105:19-31

*Si stima che in Italia un milione di ragazzi e ragazze fra 14 e 18 anni faccia uso di alcol o di droghe. L'80% dei giovani dai 15 ai 34 anni beve alcol, e ciò è il principale fattore di rischio di invalidità e di mortalità prematura per i giovani. Secondo il World Health Report l'eccesso di alcol è la causa di un decesso su quattro nella fascia d'età fra 15 e 29 anni. Per attivare dei programmi educativi mirati alla riduzione di questo fenomeno sono necessarie informazioni sulle conoscenze e attitudini possedute dai bambini prima di iniziare questa abitudine. Questa revisione sistematica indaga questi aspetti nei bambini di età inferiore a 12 anni, evidenziando come già in età prescolare o all'inizio della scuola i bambini sono in grado di identificare i prodotti alcolici, li considerano spesso abituali secondo le norme sociali e hanno delle aspettative positive nei confronti del loro utilizzo.*

## Knowledge, attitude and expectations regarding alcohol consumption in children under age 12 years of age: a systematic review

*It is estimated that in Italy one million boys and girls between 14 and 18 years use alcohol or drugs. 80% of young people aged between 15 to 34 years of age drink alcohol; this is the main risk factor for disability and premature mortality for young people. According to the World Health Report, alcohol abuse is the cause of one every four deaths in the age group between 15 and 29 years. To activate educational programs aimed at reducing this phenomenon, information on the knowledge and attitudes possessed by younger children is needed. This systematic review investigates these aspects in children under the age of 12, it shows that as early as preschool or at the beginning of school children are able to identify alcoholic products. Moreover they often consider them as habitual according to social norms and have positive expectations towards their use.*

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Revisione sistematica che indaga, nell'ambito della letteratura corrente, quali sono le conoscenze, l'atteggiamento e le aspettative dei bambini di 12 anni e più piccoli relativamente all'alcol.

### Popolazione

24 studi inseriti nell'analisi, selezionati dai 1.573 identificati con

una prima ricerca, di cui 17 trasversali, sperimentali o osservazionali e 7 longitudinali. Criteri di inclusione: indagini su aspettative, credenze, conoscenze, attitudini sul consumo di alcol, lingua inglese, bambini di età inferiore ai 12 anni. Sono stati esclusi gli studi riguardanti bambini di età >12 anni o che si basavano su dati non documentati.

### Esposizione

Intervista su conoscenze, atteggiamenti e aspettative nei confronti delle bevande alcoliche.

### Outcome/Esiti

1. **Conoscenza:** ad esempio la capacità di identificare i prodotti contenenti alcol o gli effetti sulla salute del consumo di alcol;
2. **atteggiamento:** gradimento dell'alcol riportato dai bambini, atteggiamento verso i consumatori di alcol, la descrizione (che cosa fanno gli altri come me) e le regole (che cosa di importante gli altri pensano che io dovrei fare) sul comportamento relativo all'alcol;
3. **aspettativa e/o attitudine:** cosa i bambini si aspettano, in senso positivo o negativo, dall'assunzione di alcol.

### Tempo

Studi pubblicati dal gennaio 2000 all'agosto 2016. Dati raccolti dagli studi dal 1997 al 2013.

## Risultati principali

Gli studi selezionati sono stati condotti prevalentemente negli USA, 1 in Svizzera e 1 in Australia. Solo uno studio presenta dati raccolti abbastanza recentemente (2013) mentre tutti gli altri sono stati effettuati in epoca anteriore.

**Conoscenze:** sono stati identificati 10 studi di cui 9 negli USA ed uno in Svizzera: già da piccoli i bambini sono in grado di identificare i prodotti alcolici e i loro effetti. Nel gioco di ruolo li usano dato che li vedono come parte della vita degli adulti. Più della metà dei bambini in età prescolare e l'82% dei bambini di sei anni riconosceva le immagini di prodotti alcolici. In uno studio osservazionale il 62% di 120 bambini da 2 a 6 anni in un gioco di ruolo acquistava alcolici e tale percentuale era maggiore se i genitori avevano bevuto nell'ultimo mese o se i bambini avevano visto film vietati a minori di 13 anni non accompagnati. 4 studi

hanno esaminato le conoscenze sugli effetti sulla salute in bambini dal primo al sesto anno di scuola, evidenziando solo una riduzione delle idee sbagliate con l'età. Su 317 bambini dalla terza alla sesta classe, i più grandi conoscono maggiormente gli affetti neurologici e comportamentali, ma conoscono meno il fatto che l'alcol si diffonde in tutto il corpo.

**Atteggiamento:** se ne occupano 8 studi (6 USA, 1 Svizzera, 1 Australia): in generale con l'età aumenta l'atteggiamento positivo verso l'alcol. I bambini di 5<sup>a</sup> classe ritengono i bevitori: popolari o graditi dagli altri (26%), esaltanti (59%), fantastici (6%). Il giudizio positivo nei confronti dei bevitori aumenta con l'età. Lo studio svizzero sulle regole (301 b. di 3-6 anni) attribuisce un uso maggiore ai maschi (42%) rispetto a donne (29%) e bambini (13%) e agli adulti alle feste (39%) e all'aperto (35%).

**Aspettative:** 13 studi (11 negli USA, 1 in Svizzera, 1 Australia); i bambini di tutte le età hanno aspettative sia positive che negative nei confronti dell'alcol e sono spesso più ambivalenti sull'alcol rispetto altre sostanze; in vari studi le aspettative positive superano quelle negative. Tale atteggiamento positivo aumenta con l'età negli studi longitudinali

## Conclusioni

Gli educatori si chiedono quando sia opportuno un intervento educativo sui ragazzi e di quale tipo. Questi studi indicano che le conoscenze sull'alcol iniziano molto prima rispetto al loro utilizzo e vengono acquisite dai media e dalle situazioni sociali. Sarebbero necessari altri studi per capire quando e perché l'atteggiamento da negativo diventa positivo nei confronti dell'alcol. Basandoci su questi dati sarebbe opportuno iniziare a parlarne a metà della scuola primaria con programmi educativi mirati a ritardare l'uso dell'alcol, modificare l'attuale percezione delle norme sociali che ne accompagnano l'utilizzo diminuire le aspettative positive sull'alcol.

## Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica pubblicata nel 2017, condotta da autori olandesi, ricerca la ricaduta che l'uso di alcol dei genitori ha sulle conoscenze dei loro figli di età 2-10 anni [1]. Dai 2 anni ai 4 già hanno una qualche conoscenza e ne comprendono l'uso nella cultura degli adulti. Dai 4 anni hanno già delle aspettative sull'alcol. La revisione ha vari limiti: studi soprattutto negli USA e più di due decenni fa, studi trasversali, campioni non rappresentativi. Sarebbero necessari studi longitudinali per meglio comprendere il fenomeno. Una revisione del 2015 intende verificare un'eventuale associazione tra consumo di alcol dei genitori e quello dei figli [2]. Vengono selezionati 21 studi condotti in USA, Australia, Olanda, Nuova Zelanda, Finlandia e UK e che riguardano 16 coorti. Quattro degli studi permettono una inferenza causale e da essi emergerebbe che il consumo di alcol nei genitori è predittivo per quello dei figli. Nel 2017 sono state pubblicate altre due revisioni australiane riguardanti anche queste il ruolo dei genitori. Una revisione sistematica indaga l'associazione tra le regole date dai genitori sull'assunzione di alcol e il rischio del bere nei figli adolescenti [3]. La ricerca ha selezionato 13 studi. Dalla meta-analisi emerge che quando i genitori danno delle regole restrittive i figli hanno meno probabilità di assumere alcool e di avere dei problemi ad esso connessi (OR=0.73, IC 95% 0.53, 0.99) e il

rischio aumenterebbe quando i genitori ne approvano l'uso (inverse OR=0.41, IC 95% 0.34, 0.50). la presenza di bias negli studi limita però il valore della revisione ed anche questi autori sollecitano studi longitudinali. La seconda revisione analizza i possibili fattori di rischio e protettivi, legati ai genitori, associati all'iniziazione all'alcol degli adolescenti [4]. Vengono individuati 131 studi da cui emerge che l'abitudine all'alcol in famiglia, il fatto che i genitori offrano alcol ai figli ed una loro attitudine positiva all'alcol sono fattori di rischio. Fattori protettivi sarebbero la sorveglianza dei genitori, il loro supporto ai figli e la qualità del loro rapporto con figli. Non sono presenti pubblicazioni scientifiche con dati italiani su questo argomento (Box).

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** ricerca esaustiva, ripetibile, condotta su otto database scientifici e quindi sviluppata sulle voci bibliografiche di ogni studio selezionato e contattando direttamente gli autori; inoltre è stata condotta in modo indipendente da 2 autori, utilizzando il software Covidence. Limite, riconosciuto dagli stessi autori, è la grande variabilità degli studi che rende difficile una sintesi.

**Esiti:** chiaramente indicati.

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

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** tutti gli studi sono stati condotti in paesi anglosassoni con abitudini diverse dalle nostre ma il problema è sicuramente rilevante nella nostra realtà, soprattutto in alcune regioni italiane dove il consumo di alcol è rilevante nei giovani soprattutto con la modalità di binge drinking e quindi tali studi ci possono suggerire a chi indirizzare un intervento educativo.

**Tipo di intervento:** in mancanza di dati epidemiologici italiani, per il momento non è possibile proporre un intervento di prevenzione strutturato e, soprattutto, comprendere quale è il momento migliore dell'età pediatrica per intervenire.

1. Voogt C, Beusink M, Kleinjan M, et al. Alcohol-related cognitions in children (aged 2-10) and how they are shaped by parental alcohol use. A systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2017;177:277-290

2. Rossow I, Keating P, Felix L, et al. Does parental drinking influence children's drinking? A systematic review of prospective cohort studies. *Addiction* 2016;111:204-217

3. Sharmin S, Kypri K, Khanam M, et al. Effects of parental alcohol rules on risky drinking and related problems in adolescence: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2017;178:243-256

4. Yap MBH, Cheong TWK, Zaravinos-Tsakos F, et al. Modifiable parenting factors associated with adolescent alcohol misuse: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Addiction*. 2017;112(7):1142-1162

### 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.

**Box 1****La situazione in Italia**

Riportiamo infine in modo integrale, vista la rilevanza del problema, la notizia ANSA riguardante Il Congresso nazionale della Società italiana di Psichiatria del 2012.

“Si stima che in Italia un milione di ragazzi e ragazze fra 14 e 18 anni faccia uso di alcol o di droghe, rischiando di scivolare nella dipendenza, mentre sono 30 mila i giovani che ogni anno, in preda al disagio di vivere, tentano di togliersi la vita. E 120 di loro purtroppo ci riescono. Sono le drammatiche cifre rese note dagli psichiatri riuniti a Milano per il 46/o Congresso nazionale della Società Italiana di Psichiatria. In particolare, i dati indicano che circa il 20% dei giovani dai 15 ai 34 anni ha fatto o fa uso di ecstasy, il 23% ha provato la cannabis, il 2% la cocaina. Inoltre, otto ragazzi su 10 bevono alcol, che è considerato il principale fattore di rischio di invalidità e di mortalità prematura per i giovani. Secondo il World Health Report infatti l'eccesso di alcol è la causa di un decesso su quattro nella fascia d'età fra 15 e 29 anni. Il consumo di alcol in giovane età si associa poi a un maggior rischio di abuso di sostanze stupefacenti e disturbi depressivi nella vita adulta; e secondo l'Istat, nella fascia fra i 14 e i 16 anni si stanno registrando i maggiori incrementi nel consumo di bevande alcoliche. “Alcol e sostanze - osserva Massimo Clerici, docente di Psichiatria all'Università di Milano-Bicocca - vanno spesso a sommarsi ai disagi psicologici degli adolescenti: uno su tre soffre di ansia, quasi il 15% di disturbi dell'umore. In alcuni casi sono proprio le sostanze stupefacenti a portare a galla il malessere psichico, in altri casi accade il contrario. Ma quando i fattori si sommano, l'effetto può essere devastante e portare a comportamenti aggressivi verso di se' o verso gli altri. Così si stima che dal 5 al 15% degli adolescenti pensi al suicidio, mentre ogni anno tenta di togliersi la vita circa l'1% dei ragazzi, il 10% ci riprova nel giro di sei mesi, il 40% entro meno di due anni. I decessi per suicidio sono 120 all'anno, con i ragazzi in numero sei volte maggiore rispetto alle ragazze”. L'età adolescenziale è una 'terra di mezzo', per cui né i servizi di neuropsichiatria infantile, per lo più gestiti da pediatri, né i servizi psichiatrici per adulti sanno dare una risposta ideale. Servirebbe una razionalizzazione delle risorse e la creazione di centri dedicati all'adolescenza, anche perché intercettare il disagio prima possibile è fondamentale per riuscire a risolverlo”.

Da: [Alcol e droga, 1 milione di adolescenti a rischio \[Ansa.it\]](#)

# Il prednisolone per via orale riduce i tempi di ricovero in bambini con broncospasmo virus-associato.

## I risultati di un RCT

Foster SJ, Cooper MN, Oosterhof S, et al.

**Oral prednisolone in preschool children with virus-associated wheeze: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial**

Lancet Respir Med 2018;6(2):97-106

*Le bronchiti asmatiche interessano almeno 1 bambino su 3 in età prescolare. Per quanto riguarda il trattamento degli episodi acuti non è ancora chiara l'utilità di un cortisonico per via orale. Secondo uno studio clinico australiano una dose di prednisolone di 1 mg/kg/die in un'unica somministrazione per 3 giorni riduce il tempo di ospedalizzazione di 12 ore nei casi più gravi o con storia di asma. I risultati dello studio confermerebbero l'utilità di tale terapia per i casi di entità grave e non per quelli di entità lieve-moderata gestiti a domicilio.*

### **Oral prednisolone reduces hospitalization time in children with virus-associated bronchospasm. The results of an RCT**

*Asthmatic bronchitis affects at least 1 in 3 children in preschool age. For the treatment of acute episodes the usefulness of oral cortisone is not clear. According to an Australian clinical study a prednisolone dose of 1 mg / kg / day in a single administration for 3 days reduces the hospitalization time of 12 hours in the most severe cases or with a history of asthma. The results of the study would confirm the usefulness of this therapy for severe cases, not for the moderate ones managed at home.*

### Metodo

#### Obiettivo (con tipo studio)

Trial randomizzato controllato in doppio cieco, di non inferiorità (**Glossario**), per valutare l'efficacia del placebo versus il prednisolone per os in bambini con wheeze-virus associato. Successiva analisi di superiorità, per valutare se il prednisolone abbia un'efficacia superiore al placebo.

#### Popolazione

624 bambini tra i 24-72 mesi che accedono al pronto soccorso del Princess Margaret Hospital, Perth, WA, Australia, ospedale di 3° livello, con diagnosi clinica di broncospasmo e segni o sintomi di virosi delle alte vie respiratorie.

**Criteri di esclusione:** saturazione inferiore al 92% in aria ambiente; critical wheeze (silenzio respiratorio all'auscultazione o segni di esaurimento con o senza cianosi); evidenze di shock o sepsi batterica; varicella; alto sospetto di possibile diagnosi alternativa (wheeze da inalazione da corpo estraneo); precedente ricovero in terapia intensiva per wheeze o asma; prematurità (età gestazio-

nale alla nascita inferiore a 34 settimane); patologia cardiaca o respiratoria nota; terapia con immunosoppressori o immunodeficienza; anomalie a carico delle alte vie aeree; terapia con corticosteroidi nelle precedenti 2 settimane; allergia al prednisolone.

#### Intervento

Prednisolone 1 mg/kg/die in un'unica somministrazione per 3 giorni.

#### Controllo

Placebo in un'unica somministrazione per 3 giorni.

#### Outcome/Esiti

**Primario:** tempo di permanenza in ospedale

**Secondari (dati pubblicati in un articolo successivo):** 1. entro 7 giorni dalla dimissione: necessità di rivalutazione, nuovo ricovero, media delle somministrazioni di salbutamolo, durata medi dei sintomi residui, necessità di ulteriori terapie; 2. dopo 3 mesi: ricorrenza di wheezing, somministrazione di farmaci e numero di valutazioni per wheezing.

#### Tempo

I bambini sono stati selezionati e arruolati tra l'11 giugno 2012 e il 10 giugno 2015.

### Risultati principali

Il tempo trascorso in ospedale prima della dimissione risulta superiore (di 169 minuti) nel gruppo che ha assunto il placebo (540 min, differenza interquantile [IQR] 124 - 971) rispetto al gruppo che ha assunto prednisolone (370 min, IQR 121 - 709). L'efficacia del placebo è quindi risultata inferiore a quella del prednisolone. Nell'analisi di superiorità condotta su 605 pazienti la permanenza in ospedale è di 0.79 (IC 95% 0.64, 0.97, p=0.227) per il gruppo che ha assunto prednisolone, rispetto al gruppo che ha assunto placebo (rapporto non aggiustato della media geometrica) e si modifica di poco se corretto per età, storia personale o familiare di atopia, gravità del broncospasmo, presenza del virus (p=0.80, IC 95% 0.65, 0.99, p=0.0393). La riduzione complessiva del 13% dei bambini che rimangono in ospedale per più di 12 ore suggerisce che devono essere trattati 8 pazienti per avere

una dimissione precoce. Il prednisolone riduce in maniera significativa il rischio di una permanenza in ospedale maggiore di 12 ore tanto più l'attacco di broncospasmo è grave (19%), se vi è una precedente diagnosi di asma (15%), se è stato somministrato salbutamolo a domicilio (18%). Dei bambini che rientrano in queste categorie l'analisi intention to treat rileva che ne devono essere trattati 6 per evitare un ricovero di più di 12 ore. Sono stati seguiti fino a 3 mesi dalla dimissione 576 (97%) dei 605 pazienti arruolati. Dei 26 pazienti che si sono ripresentati in pronto soccorso (15 erano del gruppo trattato con prednisolone e 13 del gruppo placebo), 15 pazienti sono stati rimandati a casa (9 vs 6) e il cortisone è stato prescritto a 3 bambini del gruppo del prednisolone e a 2 del gruppo placebo. Dei bambini trattenuti un numero sovrapponibile nei due gruppi ha avuto necessità di ricovero in reparto o terapia intensiva. Non sono state trovate differenze nel follow-up dei due gruppi per il numero di visite mediche, episodi ricorrenti di broncospasmo o il numero di diagnosi successive di asma. Nessuna reazione avversa di rilievo si è verificata durante lo studio o il periodo di follow-up.

## Conclusioni

Il prednisolone per os 1mg/kg in dose unica giornaliera per 3 gg ha un chiaro beneficio rispetto al placebo nel ridurre la permanenza in ospedale dei bambini con broncospasmo da infezione virale, in particolare di quelli con forme gravi o storia di asma, ed è ben tollerato.

## Altri studi sull'argomento

In uno studio multicentrico inglese 687 bambini di età tra 1 e 5 anni, che si sono presentati al Pronto Soccorso per un episodio di asma infettivo, sono stati randomizzati a ricevere 1 mg/kg/die di prednisolone per 5 giorni o il placebo in aggiunta al trattamento con albuterolo inalatorio, che veniva fatto in tutti i casi [1]. La terapia con prednisolone per os non è risultata efficace nel ridurre il numero e la durata delle ospedalizzazioni, né lo score clinico a giudizio dei medici e dei genitori a distanza di 7 giorni. Una revisione sistematica con metanalisi valuta l'efficacia dei corticosteroidi per os rispetto al placebo in bambini in età prescolare con asma acuto/riesacerbazione di wheezing: 11 studi (1.733 pazienti) vengono inclusi nell'analisi (4 riguardano pazienti ambulatoriali, 5 condotti in ospedale, 2 in pronto soccorso) [2]. Nel gruppo dei pazienti a domicilio i bambini trattati con corticosteroidi hanno avuto un tasso maggiore di ospedalizzazione, negli studi condotti in pronto soccorso i bambini che hanno assunto corticosteroidi hanno avuto un rischio inferiore di ospedalizzazione, i bambini ricoverati che hanno assunto corticosteroidi hanno avuto minore bisogno di successivi cicli di terapia steroidea di quelli in placebo. Il trattamento con steroidi per os in ospedale e in pronto soccorso può essere utile nei bambini in età prescolare con frequente riacutizzazione di asma/wheezing. Ricordiamo infine la FAD ACP del 2015 riguardante le bronchiti asmatiche ricorrenti in età prescolare, in cui si afferma che vi sarebbe una indicazione all'uso di un cortisonico orale (prednisone 1-2 mg/Kg o betametasona 0.1-0.2 mg/Kg per 3-5 giorni) nei casi gravi che richiedono una ospedalizzazione, ma non in quelli di grado lieve-moderato [3].

## Che cosa aggiunge questo studio

I risultati di questo studio, a differenza di quelli di precedenti studi, sono applicabili a pazienti con wheeze virale senza bronchiolite in quanto il limite inferiore di età dei pazienti è di 2 anni. Dall'analisi dei sottogruppi si evidenzia che il corticosteroide per os è più efficace nei pazienti con broncospasmo più severo o con una storia di asma.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** lo studio si occupa di un problema preciso e chiaramente focalizzato. Vi è una definizione precisa di popolazione dell'esposizione e degli outcome di interesse, il campione è numeroso. La valutazione dell'outcome è in cieco rispetto all'esposizione anche nella successiva analisi di superiorità. Pochi i pazienti persi (624 arruolati e 605 inclusi nell'analisi). Limiti dello studio: il trial è stato condotto in un solo centro; l'arruolamento è stato difficile a causa dell'intenso lavoro e del frequente turn over del personale del pronto soccorso; la numerosità dei sottogruppi è scarsa rispetto al numero totale dei pazienti considerati. L'analisi di superiorità fatta è uno studio post hoc, da una popolazione selezionata per la non inferiorità, e la sua affidabilità è quindi limitata.

**Esiti:** l'esito considerato è ben definito.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse. Lo studio è sovvenzionato dal Western Australian Department of Health.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** si tratta di una popolazione selezionata: bambini ricoverati in un ospedale di 3° livello, con un'alta frequenza di diagnosi di asma (15%).

**Tipo di intervento:** dai risultati dello studio la somministrazione di prednisolone per os risulta utile nell'abbreviare il ricovero ospedaliero di 2-3 ore in un setting australiano, senza significativi effetti sul follow-up; solo nei bambini con una anamnesi di asma o sintomi gravi la permanenza media è più breve di 12 ore. In un ambiente di cure come il nostro, con diversi algoritmi di osservazione ospedaliera e/o modalità di ricovero è da stabilire il reale beneficio di questo esito per il bambino e per il Servizio Sanitario.

1. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Eng J Med* 2009;360:329-38

2. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: systematic review with a meta-analysis. *Ped Pulmon* 2016; 51(8):868-76

3. De Seta F, De Seta L, Sabbatino MS. Le bronchiti asmatiche ricorrenti nel bambino in età prescolare. *Quaderni ACP* 2015; 22(3): 109-114

### 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.

## Glossario

### **Gli studi di non inferiorità: utilità e criticità**

La sperimentazione clinica universalmente accettata come gold standard della ricerca medica è quella randomizzata e controllata (Randomized Controlled Trial, RCT), che prevede il confronto di due trattamenti per verificare se si equivalgono oppure se uno dei due risulta migliore, da questo obiettivo nascono gli studi di equivalenza, di superiorità e di non inferiorità. Uno studio di non-inferiorità ha l'obiettivo di dimostrare che il nuovo farmaco non è meno efficace (entro un margine prefissato, detto margine di non inferiorità, che identifica in genere una differenza non rilevante dal punto di vista clinico) del farmaco di confronto e il nuovo farmaco viene giudicato "non-inferiore" se il limite inferiore di confidenza per la differenza tra i due farmaci non è inferiore al margine di non-inferiorità. Uno studio di non inferiorità potrebbe rivelarsi utile quando si voglia valutare se un trattamento sia più sicuro rispetto a quello di riferimento, oppure se possa offrire dei vantaggi in termini di compliance o di costi, o ancora quando si vogliono mettere a confronto diversi dosaggi, formulazioni o vie di somministrazioni di uno stesso farmaco.

### **Vantaggi**

In genere, gli studi di non-inferiorità richiedono l'arruolamento di un numero di pazienti inferiore rispetto agli studi di equivalenza o di superiorità, sono più brevi, sono meno costosi e hanno minori probabilità di produrre risultati deludenti, quindi è facile che gli studi di non-inferiorità vengano condotti più frequentemente rispetto a studi di equivalenza o di superiorità per confrontare nuovi farmaci rispetto a terapie consolidate, anche perché la dimostrazione della non inferiorità è sufficiente per l'immissione in commercio del nuovo farmaco.

### **Analisi post-hoc**

Uno studio di non-inferiorità inoltre non esclude che il farmaco testato possa essere più efficace del farmaco di controllo e, una volta dimostrata la non-inferiorità, è possibile (e a volte utile) effettuare un'ulteriore test statistico che valuti specificamente l'eventuale superiorità del nuovo farmaco. Si tratta di un'analisi a posteriori, o post-hoc analysis. Con questo termine si indica l'insieme delle analisi statistiche non contemplate nel protocollo di ricerca ed effettuate dopo la conclusione della raccolta dei dati. Sono in genere analisi per sottogruppi (la numerosità dei quali può essere non adeguata) e i cui risultati possono essere assolutamente casuali, quindi non accettabili; in letteratura sono riportati molti esempi di ricerche nelle quali i risultati ottenuti con l'analisi post-hoc e sono poi stati smentiti da ricerche successive. Inoltre negli studi di buona qualità il ricercatore decide *prima* di effettuare lo studio il valore del parametro studiato nel gruppo di controllo e la differenza che vuole poter vedere, il livello di alfa e di beta, e di conseguenza predetermina la numerosità dei soggetti da reclutare in ogni gruppo e solo dopo aver realizzato lo studio misura sui dati ottenuti la probabilità (p) di ottenere i dati rilevati (R. Buzzetti).

### **Potenziali problemi degli studi di non inferiorità**

#### *Definizione dei margini di confidenza*

La definizione del margine di equivalenza o di non-inferiorità è fondamentale, ma la scelta è arbitraria e può essere complicata. Di solito, il margine rappresenta la differenza minima clinicamente accettabile. Più ristretto è il margine, tanto più alto deve essere il numero di pazienti da arruolare per identificare con certezza una differenza tra i trattamenti.

#### *Numerosità della dimensione del campione*

Pertanto accade spesso che chi progetta lo studio, per limitare le dimensioni del campione, tende a fissare margini quanto più ampi possibili. L'ampiezza dei margini influenza però anche la probabilità di risultati fuorvianti: più ampi sono i margini, maggiore è il rischio che un trattamento meno efficace risulti erroneamente non-inferiore (percentuale di falsi-positivi); più ristretti sono i margini, più aumenta il rischio di rifiutare erroneamente un trattamento che è realmente non-inferiore (percentuale di falsi-negativi).

Una delle migliori schede valutative sia per la conduzione che per l'analisi di uno studio di non inferiorità è quella prevista dal CONSORT nella variante specifica per gli studi di non inferiorità (<http://www.consort-statement.org/checklists/view/650-non-inferiority-and-equivalence-trials/784-title>)

### **Bibliografia**

1. <http://www.informazioneisulfarmaci.it/test-di-equivalenza-e-non-inferiorita>
2. [https://www.evidence.it/articoli/pdf/2010\\_5\\_3.pdf](https://www.evidence.it/articoli/pdf/2010_5_3.pdf)

# Attenzione ai sintomi virali prima di effettuare il test rapido per lo streptococco. Uno studio di coorte

Shapiro DJ, Lindgren CE, Neuman MI, et al.

**Viral Features and Testing for Streptococcal Pharyngitis**

Pediatrics. 2017;139(5). pii: e20163403

*La diagnosi della faringite streptococcica continua ad essere un argomento di dibattito. In questo studio si evidenzia che nei bambini con mal di gola, la probabilità di infezione da SBEA è maggiore se non ci sono caratteristiche di infezione virale e si riduce significativamente all'aumentare del numero di caratteristiche virali. Lo studio ha valutato solo un terzo dei pazienti reclutabili e non ha riportato punteggi specifici come Centor o McIsaac, impedendo così di confrontare gli esiti nei vari gruppi di pazienti. Conferma che nei bambini con mal di gola valutare la presenza di evidenti manifestazioni virali può essere utile per migliorare l'appropriatezza dell'utilizzo dei RADT e portare ad una riduzione dei cicli di terapia antibiotica nei pazienti portatori di streptococco.*

## **Beware of viral symptoms before performing the Rapid Test for Streptococcus. A cohort study**

*The diagnosis of streptococcal pharyngitis is still debated. The study shows that in children with sore throat, the probability of SBEA infection is greater if there are no characteristics of a viral infection and is significantly reduced as the number of viral characteristics increases. The study evaluated only a third of the recruited patients and did not report specific scores such as Center or McIsaac, thus preventing comparisons of outcomes in the various patient groups. It confirms that in children with sore throat, evaluating the presence of a viral manifestations could be useful to improve the appropriateness of the use of RADT. This can lead to a reduction of cycles of antibiotic therapy in patients with streptococcus.*

## **Metodo**

### **Obiettivo (con tipo studio)**

Valutare la prevalenza delle caratteristiche virali nei pazienti pediatrici sottoposti a test rapidi per la rilevazione degli antigeni (RADT) per la faringite da Streptococco (GAS) e confrontare la prevalenza di GAS e sensibilità dei RADT nei pazienti con e senza caratteristiche virali. Studio di coorte.

### **Popolazione**

Soggetti dai 3 ai 21 anni con mal di gola che sono stati sottoposti al test rapido di rilevazione degli antigeni (RADT) per la faringite streptococcica (GAS) in un pronto soccorso di un ospedale di terzo livello. Sono stati esclusi i bambini che non erano in grado

di comunicare i propri sintomi, quelli con un punteggio di triage acuto <3 su una scala di 5, coloro che presentavano una malattia cronica (cardiaca, renale o polmonare significativa, ritardo dello sviluppo globale ed immunocompromessi), quelli già valutati per il mal di gola da un medico nelle precedenti 48 ore e quelli con sintomi da più di sette giorni o che hanno ricevuto antibiotici nei sette giorni precedenti.

### **Esposizione**

I bambini sono stati valutati da medici che dopo averli visitati e raccolto l'anamnesi hanno documentato e registrato la presenza di sintomi e segni associati con infezioni di origine virale (tosse, rinorrea, iniezione congiuntivale, ulcere o vescicole al cavo orale).

### **Controllo**

Placebo in un'unica somministrazione per 3 giorni.

### **Outcome/Esiti**

**Primario:** determinare la prevalenza delle caratteristiche virali nei bambini sottoposti a RADT.

**Secondario:** confrontare la prevalenza della GAS in pazienti con e senza caratteristiche virali.

**Terziario:** confrontare la sensibilità dei RADT nei pazienti con e senza caratteristiche virali (calcolato come numero dei pazienti con test rapido positivo diviso il numero di pazienti con coltura positiva: nello studio è stato assunto che tutti test rapidi positivi erano equivalenti alla coltura positiva).

### **Tempo**

Dal 1 Ottobre 2013 al 31 Gennaio 2015.

## **Risultati principali**

Dei 1.069 pazienti selezionati per l'inclusione nello studio, 320 sono stati arruolati. Complessivamente il 63% (IC 95% 57%, 68%) dei bambini presentavano almeno una caratteristica virale e il 30% (IC 95% 25%, 35%) più di una. Le caratteristiche virali maggiormente riscontrate sono state la tosse (49%) e la rinorrea (40%). La rinorrea ha avuto una prevalenza significativa nei pazienti negativi per lo SBEA (44%) rispetto a quelli positivi per lo

SBEA (30%,  $p=0.02$ ). La prevalenza della faringite da GAS era più alta nei pazienti senza caratteristiche virali (42%, IC 95% 33%, 51%) rispetto ai pazienti con caratteristiche virali (29%, IC 95% 25%, 35%) e decresceva significativamente all'aumentare del numero di caratteristiche virali. La sensibilità dei RADS è risultata dell'84% (IC 95% 77%, 91%) e non era significativamente diversa nei pazienti con o senza caratteristiche virali.

## Conclusioni

Un'ampia percentuale dei pazienti testati presentano sintomi che sono coerenti con l'origine virale dell'infezione. Fino a quando non avremo a disposizione un valido metodo per distinguere le vere infezioni da Streptococco dai portatori, è necessario un uso giudizioso dei RADT per evitare un sovratrattamento dei portatori sani.

## Altri studi sull'argomento

Le linee guida per la diagnosi e il trattamento della faringite da streptococco sviluppate dalla società di malattie infettive americane nel caso di sospetta GAS raccomandano l'esecuzione di RADT o coltura in quanto le caratteristiche cliniche da sole non discriminano in modo affidabile tra GAS e faringite virale; anche l'utilizzo di punteggi specifici (Centor, McIsaac) non è sempre sufficiente, di per sé, per definire con sufficiente accuratezza la diagnosi di faringite streptococcica. Quando siano presenti evidenti caratteristiche virali come rinorrea, tosse, ulcere orali o raucedine il test non va effettuato per l'alta probabilità di selezionare portatori di Streptococchi [1]. Le linee guida elaborate dal SIGN al contrario non raccomandano l'utilizzo dei RADT in quanto, seppure alcuni studi abbiano dimostrato una minore prescrizione antibiotica con il loro uso, ritengono per ora ancora insufficienti le prove a loro sostegno e ritengono necessari ulteriori studi per valutare il rapporto costo-beneficio. Consigliano invece l'utilizzo di punteggi specifici come quello di Centor che, seppure non possano determinare una diagnosi precisa, possono aiutare a stimare la probabilità che la faringite sia causata dallo streptococco [2]. Le linee guida regionali dell'Emilia Romagna hanno effettuato una valutazione costo-beneficio delle diverse strategie diagnostiche per scegliere quella più appropriata. L'algoritmo diagnostico-terapeutico proposto prevede che l'esecuzione dei RADT venga legata all'esito del punteggio di McIsaac. Nel caso di punteggio uguale o inferiore a 2 non viene raccomandata l'esecuzione del RADT e la terapia antibiotica, con un punteggio di 5 viene consigliato di iniziare la terapia antibiotica senza eseguire il test, con un punteggio pari a 3-4 la terapia antibiotica viene legata all'esito del RADT [3]. Una revisione sistematica del 2012 ha raccolto 38 articoli allo scopo di valutare i segni e i sintomi predittivi di faringite streptococcica. In bambini di 3-18 anni con mal di gola, la presenza di un rash scarlattiniforme (likelihood ratio [LR], 3.91; IC 95% 2.00, 7.62), le petecchie al palato (LR, 2.69; IC 95% 1.92, 3.77), l'essudato faringeo (LR, 1.85; IC 95% 1.58, 2.16), il vomito (LR, 1.79; IC 95% 1.58, 2.16) e la dolenzia dei linfonodi cervicali (LR, 1.72; IC 95% 1.54, 1.93) sono, nel loro insieme, moderatamente utili per l'identificazione della faringite streptococcica; mentre, se presi singolarmente non hanno efficacia nell'escludere o nell'indirizzare alla diagnosi [4]. Una metanalisi pubblicata nel 2014 ha indagato l'accuratezza diagnostica del RADT rac-

colgiendo a tal scopo 48 studi. La sensibilità e la specificità del RADT sono rispettivamente 0.86 (CI 95% 0.83, 0.88) and 0.96 (CI 95% 0.94, 0.97) [5]; il RADT, per gli autori di questa revisione, può essere utilizzato per una diagnosi accurata della GAS nelle cure primarie senza la necessità di ricorrere alla coltura nei casi negativi nelle zone dove è presente un basso rischio di Malattia reumatica [5]. In una revisione Cochrane del 2016 che ha raccolto 98 studi (101.121 partecipanti) il RADT ha dimostrato una sensibilità del 85.6% (IC 83.3, 87.6) e una specificità del 95.4% (IC 95% 94.5, 96.2); in una popolazione di 1000 bambini con una prevalenza di GAS del 30%, 43 pazienti non saranno rilevati dal test. Gli autori concludono la revisione sottolineando che tra 100 bambini con GAS, 86 verrebbero correttamente rilevati con il RADT mentre 14 verrebbero persi senza ricevere l'antibiotico [6].

## Che cosa aggiunge questo studio

Nei bambini con mal di gola, oltre all'utilizzo dei punteggi specifici che non considerano la totalità dei sintomi legati ad infezioni virali, valutare la presenza di evidenti manifestazioni virali può essere utile per migliorare l'appropriatezza dell'utilizzo dei RADT e portare ad una riduzione dei cicli di terapia antibiotica nei pazienti portatori di streptococco.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** il calcolo della prevalenza di manifestazioni da infezioni virali è stata effettuato solo per i pazienti sottoposti al test rapido, mentre quelli con faringodinia che non hanno eseguito il test sono stati esclusi. I 320 pazienti inclusi nello studio erano solo una frazione dei 1.069 pazienti reclutabili e questo può aver indotto un bias di selezione, mentre l'esclusione dei pazienti con comorbidità ha permesso di rendere più omogeneo il gruppo dei pazienti reclutati. Il campione relativamente ridotto di pazienti reclutati può aver impedito di valutare possibili differenze statisticamente significative nella prevalenza dello SBEA o nella sensibilità del test rapido. In questo articolo non sono disponibili dati su altri sintomi e segni o punteggi specifici (Centor, McIsaac) con la possibilità di confrontare gli esiti nei vari gruppi di pazienti.

**Esiti:** clinicamente rilevanti e di frequente incontro nella pratica ambulatoriale.

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

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione pediatrica studiata, anche se reclutata in un PS di un ospedale di terzo livello, non dovrebbe differire molto da quella afferente a un ambiente di cure primarie. I punteggi di Centor e McIsaac non considerano la totalità dei sintomi di origine virale, per cui una maggiore attenzione alle altre manifestazioni virali potrebbe determinare una selezione più appropriata dei bambini a cui effettuare i RADT, escludendo una più ampia fetta di coloro che hanno una bassa probabilità di avere una GAS.

**Tipo di intervento:** questo studio non porta nuove indicazioni

### Box. I punteggi Centor e Mc Isaac

#### Centor Clinical

I criteri di Centor sono 4:

- Temperatura > 38°
- Assenza di tosse
- Tumefazione dei linfonodi cervicali anteriori
- Tumefazione o essudato tonsillare

Si assegna un punto per ogni criterio. Punteggi di 3 o 4 sono predittivi dell'infezione da SBEA e quindi dell'antibioticoterapia

- 0-1: terapia antibiotica non indicata;
- 2: opportuno effettuare tampone faringeo;
- 3-4: indicata terapia antibiotica.

#### Mc Isaac

Lo score di McIsaac va applicato durante la visita di bambini di età uguale o maggiore a 2 anni con sospetta faringotonsillite streptococcica. Prima di quell'età, la probabilità che la faringotonsillite sia causata da *Streptococcus pyogenes* è bassa.

McIsaac score	Score
Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
Assenza di tosse	1
Adenopatia dolente laterocervicale anteriore	1
Tumefazione o essudato tonsillare	1
Età 3-14 anni	1
<b>Totale</b>	0-5

0-2: infezione streptococcica improbabile, non si esegue il tampone, nessun antibiotico.

3-4: opportuno eseguire il tampone faringeo e valutare l'antibioticoterapia in base all'esito.

5: probabilità di infezione da SBEA alta, prescrivere l'antibiotico.

Da voci bibliografiche 3, 7, 8, 9.

utili per la gestione del mal di gola in ambulatorio. I sintomi clinici e l'utilizzo del RADT sono importanti ausilli nell'indirizzare la diagnosi di GAS, ma rimane la consapevolezza del rischio, meglio dire della probabilità, di non trattare bambini con GAS o, invece, trattare con antibiotico bambini semplicemente portatori. Un'altra questione cruciale è identificare l'obiettivo della terapia: la cura dell'infezione o la risoluzione della sintomatologia da una parte, oppure la prevenzione della Malattia reumatica per la quale oggi non abbiamo una stima di prevalenza sul territorio nazionale e linee guida aggiornate basate su prove di efficacia recenti.

1. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279-82
2. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. April 2010
3. Di Mario S, Gagliotti C, Moro ML. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Agenzia sanitaria e sociale regionale Regione Emilia-Romagna 2015
4. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr*. 2012;160(3):487-493.e3
5. Lean WL, Arnup S, Danchin M, et al. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;134(4):771-81
6. Cohen JE, Bertille N, Cohen R, et al. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 4;7:CD010502
7. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1(3):239-46
8. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847-52
9. Roggen I, van Berlaer G, Gordts F, et al. Centor criteria in children in a paediatric emergency department: for what it is worth. *BMJ Open*. 2013;3(4). pii: e002712

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

Ambrogina Pirola, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Gazzaniga, Marta Gozzi, Laura Martelli, Alessandra Lazzerotti, Lucia di Maio, Alessandra Sala, Mareta Pelagatti, Sara Casagrande, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Alessandra Brambilla, Cinzia Galimberti, Valeria D'Apolito, Federica Zanetto.

## Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (luglio – agosto 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 luglio ad agosto 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 luglio-agosto 2018 (Issue 07- 08 2018)

1. Antibiotics for prolonged moist cough in children
2. Treatment for chronic Staphylococcus aureus chest infection in people with cystic fibrosis
3. Parent training for parents with intellectual disabilities
4. Clobazam monotherapy for focal or generalized seizures
5. Different infusion durations for preventing platinum-induced hearing loss in children with cancer
6. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people
7. Vitamin A and beta ( $\beta$ )-carotene supplementation for cystic fibrosis
8. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease
9. Glucocorticoids for croup in children
10. Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews
11. Effect of partograph use on outcomes for women in spontaneous labour at term and their babies
12. Ear drops for the removal of ear wax
13. Communication training for parents of preschool children with motor disorders
14. Is vitamin D an effective and safe addition to antibiotics to treat children with acute pneumonia?
15. Ketorolac for short-term pain after surgery in children
16. Psychological therapies for the treatment of mental disorders in low - and middle-income countries affected by humanitarian crises
17. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions
18. Effect of cutting down the amount of fat on bodyweight in children
19. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer
20. Needle size for vaccination procedures in children and adolescents
21. Sodium valproate versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review
22. Calcium channel blockers for preventing cardiomyopathy due to iron overload in people with transfusion-dependent beta thalassaemia
23. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease
24. Maxillary distraction osteogenesis versus orthognathic surgery for cleft lip and palate patients
25. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis
26. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis
27. Initial arch wires used in orthodontic treatment with fixed appliances
28. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes
29. Client feedback in psychological therapy for children and adolescents with mental health problems
30. Cooling plus inhaled xenon for newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy
31. E-health interventions for anxiety and depression in children and adolescents with long-term physical conditions
32. How accurate are diagnostic tools for autism spectrum disorder in preschool children?
33. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis
34. CFTR correctors, a therapy for cystic fibrosis targeted at specific mutations
35. Drugs for treating Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans disease)
36. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care
37. Carbohydrate supplementation of human milk to promote growth in preterm infants
38. Xenon as an adjuvant to therapeutic hypothermia in near-term and term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy
39. Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance

### Antibiotici per tosse catarrale persistente nei bambini

Marchant JM, et al

#### Antibiotics for prolonged moist cough in children

The Cochrane Library, 2018

Sono stati inclusi 3 studi che hanno utilizzato amoxicillina acido clavulanico (2 studi) ed eritromicina (1 studio) per 7-14 giorni in 190 bambini con tosse persistente (> 4 settimane) di età compresa tra 21 mesi e 6 anni. Il tasso di cura è stato di 1 bambino guarito ogni 3 trattati. Gli antibiotici inoltre prevenivano il peggioramento in un bambino ogni 4 trattati. La qualità dell'evidenza è risultata moderata.

### Gocce auricolari per la rimozione del cerume

Aaron K et al.

#### Ear drops for the removal of ear wax

The Cochrane Library, 2018

Sono stati trovati 10 studi con 623 partecipanti; solo 6 studi con 360 partecipanti, sia adulti che bambini con blocco di cerume completo o parziale, fornivano dati utili per l'outcome primario: la percentuale di pazienti con completa eliminazione del cerume. I 10 studi inclusi hanno valutato gocce oleose (polipeptide di trietanolamina, olio di mandorla, benzocaina, clorobutanolo), gocce acquose (docusato sodico, perossido di carbammide, fenazone, salicilato di colina, perossido di urea, carbonato di potassio), soluzione salina, acqua o nessun trattamento. Solo uno studio ha confrontato le gocce con un principio attivo con nessun trattamento. Le gocce possono aumentare la percentuale di rimozione del cerume da 1:20 (nessun trattamento) a circa 1:5 (con le gocce). Non è stata trovata alcuna evidenza che le gocce su base oleosa o su base acquosa siano differenti rispetto alla soluzione salina o all'acqua; tuttavia non c'è nemmeno evidenza che l'acqua o la soluzione salina siano meglio di nessun trattamento. Non comuni e lievi gli effetti avversi. La qualità delle evidenze è risultata bassa. In conclusione le gocce auricolari possono aiutare a rimuovere il cerume, ma non è chiaro che tipo sia meglio.

### Clobazam in monoterapia per le convulsioni focali o generalizzate

Arya R, et al.

#### Clobazam monotherapy for focal or generalized seizures

The Cochrane Library, 2018

Sono stati identificati 3 studi di bassa qualità che hanno confrontato carbamazepina e fenitoina. Nei soggetti con convulsioni generalizzate o focali non precedentemente trattate non si è osservato alcun vantaggio di clobazam rispetto a carbamazepina nel mantenimento a 12 mesi. In uno studio di soggetti con convulsioni da neurocisticercosi è stato notato un lieve vantaggio di clobazam rispetto a fenitoina a 6 mesi. In bambini con epilessia benigna a punte centrottemporali non sono state trovate differenze significative tra clobazam e carbamazepina sul controllo delle crisi tra le 4 e le 40 settimane, e durante gli ultimi 9 mesi di trattamento. Tuttavia i partecipanti trattati con clobazam hanno

raggiunto un più rapido controllo delle crisi. A oggi le evidenze sono insufficienti per introdurre nella pratica clinica il clobazam in monoterapia nelle convulsioni focali o generalizzate. Inoltre la qualità delle evidenze per gli outcome è limitata da problemi di disegno degli studi e dalle ridotte dimensioni del campione.

### La vitamina D in aggiunta agli antibiotici per trattare i bambini con polmonite acuta è sicura ed efficace?

Das RR, et al.

#### Is vitamin D an effective and safe addition to antibiotics to treat children with acute pneumonia?

The Cochrane Library, 2018

Sono stati inclusi 7 studi per un totale di 1.529 bambini [780 con polmonite (4 studi) e 749 con polmonite grave (3 studi)] di età <5 anni in paesi a basso reddito. In 4 studi, è stata utilizzata una singola grande dose di vitamina D all'arruolamento o entro 24 ore dal ricovero; in due studi la vitamina D è stata utilizzata per 5 giorni e in uno studio per 2 giorni. Uno studio ha escluso i bambini con livelli normali di vitamina D. Uno studio ha riportato la causa della polmonite. A causa della bassa qualità delle evidenze non vi è certezza che la vitamina D abbia un effetto importante sugli outcome. La vitamina D potrebbe lievemente ridurre il tempo per il miglioramento nella polmonite acuta (circa 60 minuti) e il rischio di morte, aumentare il tempo di permanenza in ospedale (circa 30 minuti) e il tempo di sfebbramento (circa 90 minuti). Tuttavia non c'è una differenza significativa tra i gruppi per questi outcome. Non sono riportati eventi avversi maggiori.

### Terapia psicologica per il trattamento della salute mentale in paesi a basso e medio reddito con tragedie umanitarie di massa

Purgato M

#### Psychological therapies for the treatment of mental disorders in low - and middle-income countries affected by humanitarian crises

The Cochrane Library, 2018

C'è un'evidenza di bassa qualità che le terapie psicologiche abbiano effetti moderati o grandi nel ridurre PTSD, sintomi depressivi e ansiosi in adulti residenti in setting umanitari in LMICs. Gli effetti del trattamento valutati a uno, quattro e sei mesi sono risultati più piccoli. Pochi trial si sono focalizzati su bambini e adolescenti e hanno fornito evidenza di bassa qualità sull'effetto positivo delle terapie psicologiche nel ridurre i sintomi PTSD all'endpoint. La fiducia in questi dati risente del rischio di bias negli studi e dal sostanziale livello di eterogeneità.

### Effetto della riduzione dell'apporto di grassi sul peso corporeo nei bambini

Naude CE et al.

#### Effect of cutting down the amount of fat on bodyweight in children

The Cochrane Library, 2018

Questa review ha valutato gli effetti di mangiare meno grassi sul peso corporeo e sull'essere grassi in bambini sani tra i 2 e i 18 anni che non avevano l'obiettivo di perdere peso. Sono stati trovati 3 RCT con 1.054 bambini (di età 4 - 11 anni in due studi e 12 - 13 anni in uno studio) in paesi ad alto reddito. Sono stati studiati diversi tipi di intervento, tra cui sessioni educative o informative individuali o di gruppo, svolte in ospedali, scuole o domicilio da parte di dietisti, nutrizionisti o insegnanti. Gli interventi erano volti ad aiutare il bambino a mangiare meno grassi (30% o meno dell'energia totale giornaliera). Gli interventi sono stati confrontati con l'assunzione di grassi abituale o modificata (più del 30% dell'energia totale giornaliera) per un periodo tra 1 e 7 anni. Alcuni di questi risultati hanno mostrato che un più basso apporto di grassi può ridurre il BMI e i livelli ematici di differenti tipi di colesterolo. Tuttavia questi effetti variavano nel tempo, e alcuni risultati mostravano che un apporto ridotto di grassi faceva poca o nessuna differenza. Un trial ha evidenziato che un apporto ridotto di grassi non ha alcun effetto sul livello di colesterolo HDL e non sembra avere effetti sull'altezza rispetto ad apporti più elevati. Questa evidenza potrebbe non essere trasferibile a bambini sani visto che due studi sono stati eseguiti in bambini con livelli aumentati di colesterolo. Sono stati analizzati anche 21 studi di coorte (25.059 bambini) che hanno misurato l'apporto di grassi e peso, BMI e altri dati antropometrici nel tempo. Più della metà di questi studi suggeriva che aumentando l'apporto totale di grassi, anche il grasso corporeo va nella stessa direzione. Tuttavia i risultati variavano tra i diversi studi e non può essere tratta alcuna conclusione certa.

### **Ketorolac per il dolore post-chirurgico nei bambini**

*McNicol ED, et al.*

#### **Ketorolac for short-term pain after surgery in children**

*The Cochrane Library, 2018*

Sono stati inclusi 13 studi (920 bambini) con differente disegno, dose, timing e numero di somministrazioni di ketorolac, e che hanno confrontato ketorolac con placebo o un altro farmaco. Non sono state reperite sufficienti informazioni per un'analisi statistica dei punti di interesse: il numero di bambini con una riduzione del dolore di almeno il 50%; o l'intensità media del dolore. 4 studi singolarmente hanno rilevato che ketorolac era migliore del placebo nel ridurre l'intensità del dolore, ma erano piccoli e con diverso disegno. Sono state trovate più informazioni per altre valutazioni, come il numero di bambini che hanno necessitato di farmaci ulteriori per il dolore, e in che quantità. Nel gruppo ketorolac meno bambini hanno necessitato di farmaci aggiuntivi rispetto al gruppo placebo. Nelle 4 ore successive all'assunzione del farmaco in studio i bambini trattati con ketorolac necessitavano lievemente meno di farmaci aggiuntivi rispetto a quelli trattati con placebo. Non sono state trovate sufficienti informazioni per il confronto diretto tra ketorolac e altri farmaci, né per la valutazione degli effetti collaterali. Pochissimi bambini sono usciti dagli studi per gli effetti collaterali. La qualità delle evidenze è stata giudicata molto bassa, insufficiente per sostenere o rigettare l'uso di ketorolac nel trattamento del dolore postoperatorio nei bambini.

### **Feedback del cliente nella terapia psicologica per bambini e adolescenti con problemi di salute mentale**

*Bergman H, et al.*

#### **Client feedback in psychological therapy for children and adolescents with mental health problems**

*The Cochrane Library, 2018*

C'è evidenza empirica che l'utilizzo di strumenti di feedback del cliente nella psicoterapia dell'adulto migliori gli esiti e la risposta. Questa review vuole fornire una migliore comprensione del ruolo attuale di questa pratica nella psicoterapia per bambini e adolescenti e l'orientamento futuro per promuovere una pratica evidence-based. Sono stati inclusi 6 RCT (1.097 soggetti) dove bambini e adolescenti con problemi di salute mentale fossero randomizzati a ricevere psicoterapia con feedback del cliente o psicoterapia standard. La maggior parte di questi studi è stata realizzata in USA con ragazzi dagli 11 ai 18 anni. Non c'è chiara evidenza dell'efficacia del client feedback nella psicoterapia per bambini e adolescenti. Sono necessari studi di alta qualità, condotti anche in paesi diversi dagli USA e che arruolino bambini di età inferiore a 10 anni.

### **Interventi sanitari digitali per ansia e depressione in bambini e adolescenti con patologia cronica**

*Thabrew H, et al.*

#### **E-health interventions for anxiety and depression in children and adolescents with long-term physical conditions**

*The Cochrane Library, 2018*

È stata condotta una review per rispondere a due quesiti: 1. gli interventi e-health sono migliori di altre terapie selezionate o di una lista d'attesa nel ridurre i sintomi di ansietà e depressione in bambini e adolescenti con patologie croniche organiche? 2. gli interventi e-health sono accettabili per questi bambini e adolescenti? sono stati inclusi 5 studi, su 3 interventi e-health [Breathe Easier Online, Web-MAP, e multimodal cognitive behavioural therapy (CBT)], somministrati a 463 ragazzi di età 10 - 18 anni. Sebbene alcuni di questi interventi risultassero accettabili agli utilizzatori, nessuno è risultato chiaramente migliore di una serie di terapie selezionate o di una lista d'attesa nel ridurre i sintomi di ansietà o depressione. Attualmente l'efficacia di questo tipo di interventi è incerta, a causa della bassa qualità delle evidenze.

### **Quanto sono accurati gli strumenti diagnostici per disordini dello spettro autistico nei bambini in età prescolare?**

*Randall M, et al.*

#### **How accurate are diagnostic tools for autism spectrum disorder in preschool children?**

*The Cochrane Library, 2018*

Sono stati revisionati 6 studi: 4 hanno raccolto informazioni sul comportamento dei bambini attraverso interviste ai genitori o ai caregiver [Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Gilliam Autism Rating Scale (GARS), Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder (DISCO), and Develop-

mental, Dimensional, and Diagnostic Interview (3di)]; uno si basava sull'osservazione di specifici comportamenti da parte di un professionista formato [Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS); e uno comprendeva sia l'osservazione che l'intervista ai genitori (Childhood Autism Rating Scale (CARS)]. La review ha incluso 21 set di analisi condotti su 2.900 bambini. Sono disponibili risultati solo per 3 strumenti ADOS (Moduli 1 e 2), CARS, and ADI-R. Se gli strumenti fossero applicati a 1.000 bambini, di cui 740 con ASD, rispettivamente 696, 592, and 385 sarebbero correttamente identificati attraverso ADOS, CARS, e ADI-R, mentre 52, 31, e 42 bambini senza ASD sarebbero erroneamente classificati come ASD. Dei 260 bambini senza ASD, 208, 229, and 218 sarebbero correttamente classificati rispettivamente da ADOS, CARS, and ADI-R, mentre 44, 148, and 355 bambini con ASD sarebbero erroneamente classificati come non ASD. Uno studio ha documentato che utilizzare insieme ADI-R e ADOS non risultava più accurato che utilizzare solo ADOS. I dati attuali suggeriscono che ADOS è lo strumento migliore per non perdere bambini con ASD ed è simile a CARS e ADI-R nel non diagnosticare erroneamente ASD in bambini non affetti. ADOS ha un'accuratezza accettabile nelle popolazioni ad alta prevalenza di ASD. Tuttavia se questi strumenti fossero usati in popolazioni con bassa prevalenza di ASD, una più alta percentuale di soggetti non ASD probabilmente riceverebbe una diagnosi di ASD. Questi metodi, comunemente usati nella ricerca, non sempre replicano la valutazione multidisciplinare raccomandata per la diagnosi clinica. Sono emersi problemi su come sono stati condotti alcuni studi e la presenza di conflitto di interessi, tali per cui ADOS, CARS, and ADI-R, apparirebbero più accurati di quanto siano in realtà. Ad oggi il numero di bambini inclusi negli studi, compresi gli studi che confrontavano l'accuratezza di diversi strumenti, sono insufficienti per ispirare fiducia in questi risultati.

### I glucocorticoidi per il croup nei bambini

Gates A, et al.

#### Glucocorticoids for croup in children

The Cochrane Library, 2018

Aggiornamento di una revisione pubblicata nel 1999 aggiornata nel 2004 e 2011. Sono stati inclusi RCT che hanno studiato bambini 0-18 anni con croup e misurato gli effetti dei glucocorticoidi, soli o in combinazione, rispetto a placebo o altro trattamento farmacologico. Gli studi dovevano riportare almeno uno degli outcome primari o secondari: modifica dello score del croup, visite successive, ricoveri, durata della degenza, miglioramento del paziente, uso di terapie aggiuntive, effetti avversi. Sono stati aggiunti 5 nuovi RCT con 330 bambini, per cui la review attualmente comprende 43 RCT con un totale di 4565 bambini. Il 98% degli studi è stato giudicato a rischio di bias elevato o incerto. Rispetto al placebo, i glucocorticoidi miglioravano i sintomi di croup a 2 ore [differenza media standardizzata (SMD) -0.65, 95% CI -1.13 a -0.18; 7 RCT; 426 bambini; evidenza di qualità moderata moderata], e l'effetto durava almeno 24 ore (SMD -0.86, 95% CI -1.40 a -0.31; 8 RCT; 351 bambini; evidenza di qualità bassa). Rispetto al placebo, i glucocorticoidi riducevano il tasso di visite successive o ricoveri o entrambi (risk ratio 0.52, 95% CI 0.36

a 0.75; 10 RCT; 1.679 bambini; evidenza di qualità moderata). Il trattamento con glucocorticoidi riduceva la durata della degenza di circa 15 ore (differenza media -14.90, 95% CI -23.58 a -6.22; 8 RCT; 476 bambini). Erano rari gli eventi avversi gravi. Rimane incertezza rispetto al principio ottimale, dose e modalità di somministrazione dei glucocorticoidi. Rispetto alla versione precedente, che riportava una riduzione dei sintomi di croup entro 6 ore, le conclusioni sono cambiate.

### Supplementazione del latte umano con carboidrati per promuovere la crescita nei prematuri

Amissah EA, et al.

#### Carbohydrate supplementation of human milk to promote growth in preterm infants

The Cochrane Library, 2018

I prematuri hanno scarse riserve di glicogeno e necessitano di un più elevato apporto di glucosio per affrontare i ritmi di crescita fetale, che il latte materno potrebbe non garantire. Questo aggiornamento di una Cochrane Review pubblicata nel 1999 ha l'obiettivo di determinare se l'alimentazione con latte umano supplementato con carboidrati, rispetto a quello non supplementato, migliora la crescita, la composizione corporea, gli esiti cardio-metabolici e il neurosviluppo senza significativi effetti collaterali. E' risultato eligibile uno studio quasi-RCT che ha valutato la supplementazione del latte umano con carboidrati sotto forma di prebiotici in 75 prematuri. Sono state identificate due pubblicazioni relative allo stesso studio con differenti metodi di cecità e randomizzazione, che gli autori non hanno chiarito. All'età di 30 giorni il peso medio dei prematuri studiati era superiore nel gruppo supplementato (MD 160.4 grammi, 95% CI 12.4 a 308.4 grammi; un RCT, N = 75; evidenza di qualità molto bassa). Non c'è una chiara differenza nel rischio di intolleranza alimentare (RR 0.64, 95% CI 0.36 a 1.15; un RCT, N = 75; evidenza di qualità molto bassa) o enterocolite necrotizzante (NEC) (RR 0.2, 95% CI 0.02 a 1.3; un RCT, N = 75; evidenza di qualità molto bassa) tra il gruppo supplementato con prebiotici e il non supplementato. La durata dell'ospedalizzazione è risultata più breve nel gruppo supplementato con una mediana (range) di 16 (da 9 a 45) giorni (95% CI 15.34 a 24.09) e 25 (11 to 80) giorni (95% CI 25.52 a 34.39), rispettivamente. In conclusione le evidenze sugli effetti a breve e lungo della termine della supplementazione con carboidrati del latte umano nei prematuri sono limitate, tuttavia questo studio dimostra la fattibilità di questo intervento nei paesi ad alto e medio reddito. Sebbene la supplementazione con carboidrati prebiotici sia un tema di ricerca, non prevediamo che siano condotti ulteriori studi sui carboidrati, visto che attualmente costituiscono una componente di fortificazioni multi - nutrienti; quindi non si prevede di pubblicare nuovi aggiornamenti di questa revisione.

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

## Linea guida internazionale per la gestione dell'obesità in età pediatrica

*Commento a cura di Alberto Marsciani*

*U.O. Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Presidio Ospedaliero di Rimini*

L'Endocrine Society, con il supporto dell'European Society of Endocrinology e della Pediatric Endocrine Society, ha pubblicato nel marzo 2017 una linea guida sulla valutazione, il trattamento e la prevenzione dell'obesità in età pediatrica, condizione di grande interesse per la sua elevata prevalenza e le possibili ripercussioni in termini di salute a lungo termine. La parte introduttiva del testo sottolinea sinteticamente, per ciascun argomento trattato, il livello di evidenza scientifica a supporto del grado di raccomandazioni espresse (metodo GRADE): questo approccio facilita indubbiamente l'analisi dell'intero testo, di per sé completo ed esaustivo dei vari aspetti inerenti l'obesità nella età evolutiva. La prima parte della linea guida conferma il BMI quale criterio universalmente condiviso per definire sovrappeso o obeso un soggetto in età pediatrica, ma contestualmente ne sottolinea i limiti (difficoltà a distinguere tra massa grassa e massa magra, differenze etniche, compatibilità delle tavole di riferimento con la popolazione in esame...). Di estrema importanza, anche per le conseguenze clinico-assistenziali che comporta, è la riaffermata inutilità di eseguire accertamenti per escludere cause endocrinologiche, in assenza di una statura inferiore al potenziale genetico e di un rallentamento della velocità di crescita staturale con persistente crescita ponderale. Anche la misurazione dell'insulinemia a digiuno non è raccomandata per l'ampia sovrapposizione dei valori tra i soggetti con o senza insulino-resistenza e per la mancanza di un cut off universalmente riconosciuto in grado di definire la presenza di insulino-resistenza. Vengono invece raccomandati, in presenza di BMI  $\geq 85^{\circ}$  centile, gli accertamenti per escludere possibili comorbidità (pre-diabete, diabete, dislipidemia, ipertensione, steatosi epatica, PCOS, apnea ostruttiva, patologie psichiatriche); sono infine suggerite le indagini genetiche solo in caso di obesità ad esordio precoce (prima dei 5 anni), con fenotipo compatibile con quadri sindromici, ritardo mentale, iperfagia estrema e /o familiarità per obesità severa. Viene proposto a tal fine un completo algoritmo diagnostico in cui sono riassunti in maniera sintetica ed efficace i segni che possono indicare un sospetto di obesità genetica e/o endocrina. In merito alla prevenzione e al trattamento dell'obesità, viene enfatizzata l'importanza di modificare lo stile di vita, non solo del giovane obeso ma di tutto il contesto familiare e sociale, intervenendo anche in ambito scolastico con specifici interventi educativi. Un sano regime alimentare prevede l'eliminazione di alimenti ad alto contenuto energetico e scarsa qualità nutrizionale, quali bevande zuccherate, snack ipercalorici, fast food, alimenti ad alto contenuto di grassi e sale: contemporaneamente va favorito il consumo di alimenti a scarso contenuto energetico e ricchi di fibra, quali frutta e verdura. Vengono inoltre raccomandati la promozione dell'attività fisica, idealmente 60 minuti al giorno a ritmo sostenuto, e la riduzione del tempo trascorso davanti ad uno schermo: con un livello di evidenza minore si sottolinea

l'importanza di garantire un regolare e adeguato riposo notturno. Pur raccomandando l'allattamento al seno, per gli indubbi vantaggi che offre rispetto ad altri tipi di allattamento, viene rimarcato che attualmente non ci sono evidenze validate che confermino il suo ruolo nella prevenzione dell'obesità, così come non è evidente il ruolo della precoce introduzione di alimenti complementari. Nel trattamento del giovane obeso si sottolinea inoltre l'importanza di intervenire con adeguato supporto psicologico in presenza di elementi indicativi di disagio psico-sociale, intra od extra familiare, quali tendenza all'isolamento, bassa autostima, depressione, ansia, abuso di sostanze, disturbi del comportamento alimentare, bullismo. Nella parte finale della linea guida vengono elencate dettagliatamente e discusse le possibili terapie farmacologiche dell'obesità che in età pediatrica e adolescenziale sono da riservare, al di fuori di trial clinici sperimentali, a casi selezionati, di età superiore a 16 anni, e solo dopo il fallimento di un programma intensivo sulle modifiche dello stile di vita. L'eventuale trattamento farmacologico va sempre comunque accompagnato da un programma di intervento intensivo sugli stili di vita e riconsiderato, nella sua durata, alla luce dei risultati raggiunti. A conclusione vengono riportate le varie tecniche di chirurgia bariatrica, con possibili benefici e rischi. Si sottolinea l'importanza di riservare questo tipo di terapia a soggetti motivati, che abbiano raggiunto la statura definitiva, con obesità di grado severo e gravi co-morbidità, solo dopo il fallimento di programmi intensivi sulle modifiche dello stile di vita e/o farmacologici: vanno inoltre esclusi i soggetti scarsamente motivati, con patologie psichiatriche in atto, abuso di sostanze, disturbi del comportamento alimentare o disagio familiare. Si suggerisce di affidarsi esclusivamente a un team di esperti, in grado di garantire la migliore strategia chirurgica e un adeguato follow-up in campo metabolico e psico-sociale.

### Sintesi

1. A distanza di 8 anni dalle loro prima stesura, questa linea guida risulta la più completa e aggiornata tra quelle attualmente disponibili in campo internazionale sull'obesità infantile, condizione di così grande interesse per la sua elevata prevalenza e le possibili ripercussioni in termini di salute a lungo termine. E' per tale motivo un importante e indispensabile punto di riferimento per chi si interessa di tale problematica.
2. Viene confermato, alla luce degli studi epidemiologici più recenti, l'arresto del trend di crescita dell'obesità in età pediatrica: questo dato, pur preliminare e da considerare con cautela, potrebbe indicare un'iniziale inversione di tendenza e un'augmentata sensibilizzazione sociale e familiare su questo tema.
3. Importante la raccomandazione di eseguire eventuali indagini diagnostiche endocrinologiche e genetiche solo dopo un'attenta valutazione clinica: viene quindi giustamente sottolineato il

grande valore che ancora oggi hanno i dati anamnestici e l'esame obiettivo per un corretto inquadramento diagnostico iniziale. Si sottolinea invece l'importanza di eseguire precocemente indagini di screening per una adeguata sorveglianza delle possibili co-morbilità, cercando di identificarle prima che si manifestino clinicamente le complicanze.

4. Viene inoltre confermato, con sempre maggiore evidenza, che la strategia più efficace per prevenire o trattare l'obesità infantile consiste nella promozione di corretti stili di vita e sane abitudini alimentari: viene rinforzato in tal senso l'importanza del counselling motivazionale e di un eventuale supporto psicologico rispetto a schemi standard di dieta e attività motoria, da considerarsi ormai un mero retaggio del passato.

5. Rispetto a quanto affermato fino a pochi anni fa, sono deboli le evidenze in favore dell'allattamento al seno per prevenire l'obesità.

6. Solo in rari casi, ben selezionati, possono essere indicate terapie farmacologiche o chirurgiche. E' comunque da sottolineare che la chirurgia bariatrica rappresenta sempre di più l'unico intervento efficace nei casi di obesità estremamente grave non responsiva al solo trattamento convenzionale e/o farmacologico.

7. La terapia dell'obesità in età pediatrica deve obbligatoriamente prolungarsi nel tempo e richiede un attento follow-up multidisciplinare, con un importante impegno in termini di risorse sanitarie e professionali.

8. Anche per l'obesità, come per altre patologie ad andamento cronico, si pone infine l'importanza di un'adeguata transizione dalla realtà pediatrico-adolescenziale al mondo dell'adulto, al fine di dare continuità all'intervento in atto e di ridurre il rischio di drop out.

### Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Dennis M. Styne,<sup>1</sup> Silva A. Arslanian,<sup>2</sup> Ellen L. Connor,<sup>3</sup> Ismaa Sadaf Farooqi,<sup>4</sup> M. Hassan Murad,<sup>5</sup> Janet H. Silverstein,<sup>6</sup> and Jack A. Yanovski<sup>7</sup>

<sup>1</sup>University of California Davis, Sacramento, California 95817; <sup>2</sup>University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania 15224; <sup>3</sup>University of Wisconsin, Madison, Wisconsin 53792; <sup>4</sup>University of Cambridge, Cambridge CB2 0QQ, United Kingdom; <sup>5</sup>Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55905; <sup>6</sup>University of Florida, Gainesville, Florida 32607; and <sup>7</sup>National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892

**Cosponsoring Associations:** The European Society of Endocrinology and the Pediatric Endocrine Society. This guideline was funded by the Endocrine Society.

**Objective:** To formulate clinical practice guidelines for the assessment, treatment, and prevention of pediatric obesity.

**Participants:** The participants include an Endocrine Society-appointed Task Force of 6 experts, a methodologist, and a medical writer.

**Evidence:** This evidence-based guideline was developed using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation approach to describe the strength of recommendations and the quality of evidence. The Task Force commissioned 2 systematic reviews and used the best available evidence from other published systematic reviews and individual studies.

**Consensus Process:** One group meeting, several conference calls, and e-mail communications enabled consensus. Endocrine Society committees and members and co-sponsoring organizations reviewed and commented on preliminary drafts of this guideline.

**Conclusion:** Pediatric obesity remains an ongoing serious international health concern affecting ~17% of US children and adolescents, threatening their adult health and longevity. Pediatric obesity has its basis in genetic susceptibilities influenced by a permissive environment starting in utero and extending through childhood and adolescence. Endocrine etiologies for obesity are rare and usually are accompanied by attenuated growth patterns. Pediatric comorbidities are common and long-term health complications often result; screening for comorbidities of obesity should be applied in a hierarchical, logical manner for early identification before more serious complications result. Genetic screening for rare syndromes is indicated only in the presence of specific historical or physical features. The psychological toll of pediatric obesity on the individual and family necessitates screening for mental health issues and counseling as indicated. The prevention of pediatric obesity by promoting healthful diet, activity, and environment should be a primary goal, as achieving effective, long-lasting results with lifestyle modification once obesity occurs is difficult. Although some behavioral and pharmacotherapy studies report modest success, additional research into accessible and effective methods for preventing and treating pediatric obesity is needed. The use of weight loss medications during childhood and adolescence should be restricted to clinical trials. Increasing evidence

ISSN Print 0021-972X; ISSN Online 1945-7187  
Printed in USA  
Copyright © 2017 by the Endocrine Society  
Received 30 June 2016; Accepted 10 November 2016  
First Published Online 31 January 2017

**Abbreviations:** ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CVD, cardiovascular disease; FDA, Food and Drug Administration; GH, growth hormone; HbA1c, hemoglobin A1c; LAGB, laparoscopic adjustable gastric banding; NARGO, neonatal/infantile fatty liver disease; PCOS, polycystic ovary syndrome; QoL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; T2DM, type 2 diabetes mellitus; VSS, vertical sleeve gastrectomy; WHO, World Health Organization.

doi: 10.1210/pc.2016-2573

J Clin Endocrinol Metab, March 2017, 102(3):709–757 [press.endocrine.org/journal/jcem](http://press.endocrine.org/journal/jcem) **709**

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

## Il documento di consenso sull'analgosedazione procedurale in pronto soccorso: una spinta indispensabile per la svolta operativa!

*Commento a cura di Augusto Biasini*

*U.O. di Pediatria e Terapia Intensiva Neonatale-Pediatria, Ospedale M. Bufalini, Cesena*

La legge 38/2010 sulle cure palliative e controllo del dolore è fra le più avanzate in Europa. Acquisita con l'accordo stato/regioni del 25 luglio 2012, promosse un cambiamento culturale notevole iniziando il percorso ospedale-territorio senza dolore. L'area pediatrica ospedaliera/territoriale, in accordo con le Società Scientifiche (ACP, SIP, FIMP), aderì alle indicazioni mettendo in atto la formazione specifica di medici e infermieri (Master, progetto "niente male junior", seppur attuato solo in alcune Regioni e non aperto agli infermieri), definendo procedure interne, esponendo il Poster con le scale per valutare il dolore nelle sale-visita e inserendo il video filmato del Ministero "dolore no grazie" nel palinsesto TV dei luoghi di attesa. Inoltre, la documentazione medico/infermieristica sulla valutazione del dolore e suo trattamento costituisce parte integrante della cartella ospedaliera in quanto, dal 2012 in poi, è requisito necessario esaminato nelle visite di Accreditamento Istituzionale. Un'altra legge importante, la 219/2012, definisce nel consenso informato con i suoi impliciti significati di partecipazione, consapevolezza e libertà di scelta e decisione, il diritto del bambino che abbia compiuto 12 anni di età o di età inferiore, ove capace di discernimento, a essere ascoltato in tutte le questioni e le procedure che lo riguardano. Tuttavia il Rapporto al Parlamento 2015 sullo stato di attuazione della legge 38 in area pediatrica, eseguito con la collaborazione dell'ACP, evidenziava lacune importanti nei pediatri di famiglia e nelle aree di Pronto Soccorso (PS). Il network PIPER (Pain in Pediatric Emergency Room) che raccoglie 36 PS, al febbraio 2016 riportò i risultati del sondaggio "PIPER weekend" dove emerge che, accanto a un alto livello di soddisfazione dei genitori di come il dolore dei propri figli sia gestito da medici /infermieri (95%), solo in 1 bambino su 4 questo viene misurato e in 1 su due sono somministrati farmaci analgesici entro 20 minuti dall'accesso in PS. Nel 2017 il progetto PIPER si rinnovò con l'iniziativa dedicata a medici e infermieri di PS secondo il modello "train the trainer" con l'obiettivo di diffondere a oltre 100 PS le raccomandazioni cliniche attraverso un programma di insegnamento suddiviso in 3 format distinti: **1. generalità** (valutazione /misurazione dolore in PS durante il triage, uso di paracetamolo o ibuprofene da parte di infermieri); **2. dolore procedurale** (venipuntura, rachicentesi, sutura chirurgica, prima medicazione dell'ustionato); **3. dolore acuto** (addominale, associato a trauma, nel bambino con anemia falciforme o con deficit cognitivo). La SIMEUP ha ora prodotto il **Documento di consenso** sul trattamento del dolore procedurale in PS. Data la metodologia rigorosa, standardizzata e ripetibile delle Linee Guida NICE (National Institute for health and Care Excellence), il Comitato Tecnico Scientifico le ha adottate come base, i componenti del Panel Giuria sono stati selezionati garantendo la multidisciplinarietà come requisito fondamentale; tutto ciò rende il Documento prezioso e affidabile. Viene confermato l'approccio relazionale iniziale che

acquisirà il consenso avviando le tecniche non farmacologiche (l'approccio cognitivo/comportamentale con immaginazione guidata, rilassamento, musica, videogame, clown-terapia), modalità tutte che mirano a ri-orientare l'attenzione del bambino lontano dalla procedura dolorosa, dotandolo di un senso di controllo. Il Documento ha il pregio di chiarire subito che le due condizioni essenziali per eseguire analgosedazione in PS sono: a) la presenza di operatore esperto sia nel monitoraggio che nella somministrazione di farmaci in età pediatrica, b) protocolli locali definiti e condivisi. Il medico di PS diventa "operatore esperto" quando è adeguatamente formato. Si precisa (racc. 62, 63) che, oltre ai corsi specifici sulla sedazione di bambini, i medici di PS dovranno possedere evidenze documentali delle tecniche di rianimazione avanzata, PALS /EPALS e gli infermieri EPILS/PALS/EPALS, nonché dei previsti "retraining" periodici. L'addestramento degli operatori potrà essere differenziato (racc. 64) prevedendosi formazione per **analgo-sedazioni minime/lievi** (uso di midazolam per os o via intranasale (MAD), fentanil intranasale (MAD), Protossido di azoto premiscelato con O<sub>2</sub> al 50%) o per quelle **moderate/profonde** (Ketamina, propofol, fentanil iv, associazioni di farmaci). Viene riportato l'utile avvertimento (racc. 15) sulla maggiore frequenza di eventi gravi avversi (>3%) quando si usano "associazioni di farmaci", ketamina + fentanil, ketamina + propofol, propofol, rispetto alla sola ketamina (< 1%) che ottiene migliori risultati [1]. L'anestesia topica/locale accompagnerà la sedazione. Al di là della precisione e completezza tecnica del Documento, quello che immediatamente emerge con chiarezza è la possibilità di utilizzo di farmaci potentemente analgesici/sedativi da parte di medici non anestesisti, ma con adeguata formazione sia nel monitoraggio per intercettare sconfinamenti da uno stato di sedazione moderata ad uno più profondo, che nel gestire possibili eventi avversi. Analogamente, la semplice acquisizione del "know-how" necessario, permette a una infermiera di decidere di somministrare in autonomia farmaci a bambini durante il triage. Tutto ciò valorizza e aumenta le competenze professionali degli operatori presenti in PS, costituisce la condizione realistica per attuare la legge e rende oltremodo necessario una riorganizzazione della formazione specifica su scala nazionale.

1. Bhatt M, Johnson DW, Chan J et al. SedationSafety Study Group of Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Risk factors for adverse events in emergency department procedural sedation for children. JAMA Pediatr 2017; 171(10):957-64



# ANALGOSEDUZIONE PROCEDURALE PEDIATRICA IN PRONTO SOCCORSO

## DOCUMENTO DI CONSENSO



# Il benessere psico-fisico dei bambini migliora se frequentano spazi verdi

Giacomo Toffol, Laura Reali

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

*L'influenza dell'ambiente fisico sullo sviluppo cerebrale è nota e studiata da anni: l'urbanizzazione determina una serie di influenze psicosociali avverse che possono facilitare l'insorgenza di situazioni di stress cronico estremamente nocive per la salute delle persone e lo sviluppo cerebrale dei bambini. La presenza di spazi verdi ed alberati in prossimità degli ambienti di vita è fondamentale per ottenere un adeguato sviluppo sia fisico, che mentale. Questo articolo presenta una rassegna dei più recenti studi sulle correlazioni tra frequentazione di spazi verdi e neuro sviluppo, evidenziando anche gli effetti benefici degli spazi alberati sull'inquinamento atmosferico e sulle ondate di calore.*

## **Children's well-being improves outdoor**

*The physical environment influence on the brain development is well known and has been studied for years: the urbanization determines several adverse psychosocial effects, that can facilitate the onset of chronic stress and are extremely harmful to people's health and children's brain development. The presence of green and wooded areas near the living environments is essential to reach both an adequate physical and mental development. This article presents a review of the most recent studies on the correlation between green spaces and neuro-development, also highlighting the tree-lined spaces beneficial effects on atmospheric pollution and heat waves.*

Negli ultimi decenni le caratteristiche architettoniche e di organizzazione sociale delle nostre città si sono profondamente modificate e lo spazio urbano, occupato per lo più dalle automobili, è dedicato principalmente alle esigenze di cittadini adulti sani e lavoratori. Attualmente circa l'80% degli spazi pubblici delle città è destinato a carreggiate e parcheggi e lo spazio utile per pedoni e ciclisti è estremamente limitato [1]. Questo affollamento è una delle principali cause sia della difficoltà incontrata dai bambini a muoversi autonomamente, con conseguente rischio di sovrappeso e obesità, sia del numero costante negli ultimi anni di incidenti stradali, che provocano feriti e morti anche nelle fasce più giovani della popolazione. Nel 2017 11.501 bambini di età inferiore ai 14 anni sono rimasti feriti in incidenti stradali (con 43 decessi) [2]. Le caratteristiche dell'ambiente urbano, unite agli elevati ritmi di lavoro dei genitori, alle insufficienti misure di conciliazione tra lavoro e famiglia, alla percezione dell'inquinamento atmosferico e alle paure riguardo i pericoli veri o presunti del traffico, costringono i bambini a trascorrere gran parte del proprio tempo in casa, in automobile o negli edifici scolastici. Da una ricerca sulle abitudini dei bambini italiani tra i 6 e i 17 anni realizzata nel 2016 per Save The Children risulta che il 63% degli intervistati passa il tempo libero prevalentemente a casa propria o di amici, il 18% di essi non gioca mai o quasi mai fuori con gli amici, e un

altro 18% lo fa solo qualche volta al mese [3]. Ulteriori informazioni a conferma di queste insane abitudini si ricavano dal progetto "Okkio alla salute", un sistema di sorveglianza nazionale promosso e finanziato dal Ministero della Salute, che raccoglie informazioni da più di 10 anni da un campione di bambini della scuola primaria in tutt'Italia. Solo un bambino ogni 10 svolge l'attività fisica raccomandata per la sua età, il 41% dei bambini intervistati trascorre più di due ore al giorno davanti ad uno schermo (televisore, videogiochi, tablet, cellulare) e il 44% utilizza questi apparecchi anche nella propria camera da letto [4]. Tutto ciò favorisce certamente l'aumento del sovrappeso e dell'obesità che colpiscono oltre il 30% dei bambini Italiani tra gli 8 ed i 9 anni, ma non solo. La mancanza di spazi aperti, di parchi urbani e di aree verdi nei pressi delle zone di residenza ne favorisce l'isolamento e condiziona in modo negativo i processi di sviluppo fisico e mentale per il quale sono indispensabili il gioco, la fantasia, la creatività, le relazioni autonome tra pari [5]. L'influenza dell'ambiente fisico sullo sviluppo cerebrale è nota e studiata da anni, e la sua cura assume sempre più importanza con l'aumento del numero di persone che si trovano a vivere in città. Già negli anni '40 del secolo scorso i primi studi su cavie hanno dimostrato che vivere in "ambienti arricchiti" determina un maggior sviluppo di alcune aree cerebrali e delle funzioni a esse connesse, rispetto al vivere in ambienti deprivati [6]. Partendo da queste conoscenze i ricercatori hanno cercato di analizzare se gli ambienti urbani, ipoteticamente molto più ricchi e stimolanti degli ambienti rurali, potessero essere considerati ambienti arricchiti, scontrandosi però con numerose evidenze che hanno fatto vacillare questa ipotesi. Indubbiamente la vita in una città presenta maggior complessità, stimoli e novità rispetto all'ambiente rurale, quindi dovrebbe a ragione essere considerata come un ambiente arricchito. Purtroppo le ricerche effettuate finora hanno dimostrato che l'urbanizzazione determina una serie di influenze psicosociali avverse che possono facilitare l'insorgenza di situazioni di stress cronico estremamente nocive per la salute e lo sviluppo cerebrale delle persone [7]. Studi epidemiologici hanno messo in evidenza come i problemi mentali siano molto più frequenti in chi vive in aree urbane rispetto agli abitanti delle zone rurali. Esistono prove di questo per i disturbi dell'umore, per i disturbi di ansia e anche per la schizofrenia, i cui tassi di prevalenza sono fino al 56% maggiori nelle aree a maggior urbanizzazione [8]. Data quindi l'impossibilità di dimostrare che l'urbanizzazione è una situazione vantaggiosa a priori, le ricerche si sono orientate a definire quali infrastrutture potessero ridurre queste situazioni di rischio all'interno delle zone urbane e permettere il miglior sviluppo del cervello nei bambini e adolescenti, e consentire poi di mantenere al meglio i risultati ottenuti, studiando soprattutto il ruolo degli spazi verdi e degli spazi alberati. Un gran numero di ricerche ha così dimostrato che vivere in

vicinanza di ambienti naturali ha significativi effetti sulla salute mentale, sulla sensazione di benessere, sull'umore, sulle capacità cognitive e addirittura sulla longevità della vita [9-11]. La disponibilità di spazi verdi in prossimità del luogo di residenza aumenta infatti la possibilità di effettuare attività ricreative e sport, con tutti i vantaggi per la salute che ciò comporta, a partire da un miglior equilibrio ponderale dei bambini e degli adolescenti. La frequentazione di questi spazi inoltre favorisce l'autonomia dei bambini e dei ragazzi, ne stimola la curiosità e l'intelligenza, li aiuta a gestire e a contenere lo stress, aumentando la loro autostima e migliorando quindi anche la loro salute mentale [12]. Due recenti revisioni sistematiche hanno analizzato questi aspetti. La prima ha valutato tutti gli articoli pubblicati su questo tema tra il 2012 e il 2017, evidenziando come la frequentazione di aree verdi sia associata a un miglioramento del benessere mentale, della salute generale e dello sviluppo cognitivo dei bambini [13]. Tutti gli studi analizzati attraverso test specifici hanno dimostrato benefici sull'attenzione e sulla memoria, con riduzione dello stress e miglioramento dell'autodisciplina. Anche la seconda revisione sistematica ha evidenziato vantaggi per la salute mentale, sia dei bambini che degli anziani, solo in parte legati agli effetti protettivi delle aree verdi e alberate in termini di riduzione quantitativa dell'inquinamento atmosferico e acustico, tipico delle aree urbanizzate [14]. Tre studi osservazionali europei hanno anche cercato di identificare quali bambini risentissero maggiormente di questo effetto benefico. Secondo uno studio effettuato in Lituania basato su un campionamento trasversale (cross-sectional), si tratterebbe dei bambini nati da madri con basso livello di scolarizzazione; secondo uno studio osservazionale di coorte realizzato a Edimburgo, sono i bambini senza fratelli o sorelle, per i quali la disponibilità di spazi verdi permette di aumentare le relazioni esterne alla famiglia e quindi il grado di benessere psichico; secondo uno studio inglese di coorte sono i bambini di basso livello socioeconomico a beneficiare maggiormente di ciò [15-17]. Anche uno studio di coorte spagnolo pubblicato nel 2015 ha analizzato la correlazione tra esposizione agli spazi verdi e sviluppo cognitivo in 2.593 bambini di età compresa tra 7 e 10 anni. Sono state analizzate la memoria di lavoro, la memoria di lavoro superiore (in psicologia cognitiva è preposta al mantenimento ed elaborazione dell'informazione) e i deficit di attenzione. Basandosi su dati satellitari, gli autori dello studio hanno misurato la presenza di spazi verdi attorno alle scuole, alle case degli studenti e nel percorso casa-scuola. Dopo aver sottoposto gli studenti a batterie di test ripetuti ogni 3 mesi per un intero anno scolastico, hanno rilevato che tutte le funzioni esaminate erano associate positivamente e significativamente soprattutto alla presenza di spazi verdi attorno alle scuole, ma anche alle loro abitazioni e nel percorso casa-scuola. È un fatto assodato che la presenza di ambienti pratici e alberati sia di per sé un fattore protettivo in quanto determina una riduzione quantitativa dell'esposizione agli inquinanti atmosferici e al rumore, noti per la loro possibile nocività sullo sviluppo delle funzioni cerebrali (Box 1). In questo studio però la riduzione di questi fattori di rischio era in grado di spiegare solo una parte delle differenze osservate nei test, variabile tra il 20 e il 65%, confermando che il vantaggio degli ambienti verdi sulle funzioni cerebrali non è dovuto solo alla riduzione dell'inquinamento ma è proprio una caratteristica intrinseca dell'ambiente [18]. Dati analoghi sono stati rilevati anche in uno studio longitudinale di coorte, pubblicato nel 2017, che ha valutato l'effetto degli spazi verdi

### Box 1

#### Città alberate, inquinamento e cambiamento climatico

L'inquinamento atmosferico e il cambiamento climatico sono ormai considerati da tutte le Agenzie che si occupano di salute tra i fattori di rischio più importanti per tutta la popolazione, ma soprattutto per i bambini, che sono anche i soggetti che contribuiscono per la maggior parte al peso delle malattie correlate a questi fattori. L'esposizione all'inquinamento dell'aria e alle ondate di calore conseguenti al cambiamento climatico sono più pesanti soprattutto nelle aree cittadine e la presenza di spazi verdi, possibilmente ombreggiati, può rappresentare un elemento determinante per contrastarle, grazie al loro effetto di mitigazione immediata nei confronti dell'inquinamento e del calore. Le aree alberate sono in grado di ridurre significativamente la concentrazione di PM10 e di ozono dall'atmosfera cittadina, assorbendoli grazie alla superficie fogliare, e di ridurre il rumore e la temperatura [1]. La riduzione di inquinanti come il PM10 è particolarmente significativa, risultando la sua concentrazione più che dimezzata nei parchi urbani rispetto alle strade circostanti [2]. Anche la riduzione della temperatura permessa da una superficie alberata è sicuramente importante. Studi effettuati confrontando strade con copertura arborea rispetto a strade prive di alberi evidenziano infatti una riduzione pari a due gradi centigradi nelle ore più calde delle giornate estive [3]. Questi dati rappresentano prove robuste a favore dell'importanza dei parchi urbani per la salute dei bambini e delle categorie più fragili, per contrastare i rischi connessi all'inquinamento e al cambiamento climatico. L'incremento significativo delle aree verdi ed alberate all'interno delle nostre città rappresenta tra l'altro una delle soluzioni più costo-efficaci per cercare di invertire questa situazione.

1. Nowak, D.J. et al. (2014) Tree and forest effects on air quality and human health in the United States. *Environ. Pollut.* 193, pp 119-129.
2. Cohen, P., Potchter, O., Schnell, I. (2014) The impact of an urban park on air pollution and noise levels in the Mediterranean city of Tel-Aviv, Israel. *Environ. Pollut.* 195, pp 73-83.
3. Sanusi, R. et al. (2016) Street orientation and side of the street greatly influence the microclimatic benefits street trees can provide in summer. *J. Environ. Qual.* 45, pp 167-174

in prossimità dei luoghi di residenza sulla capacità di attenzione dei bambini. Negli oltre 1.000 soggetti seguiti nel tempo la capacità di attenzione misurata a 4-5 e a 7 anni è infatti risultata significativamente maggiore in coloro che vivevano in aree cittadine dotate di adeguati spazi verdi alberati in un raggio inferiore a 500 metri dai luoghi di residenza [19]. Addirittura la morfologia del cervello risulta influenzata dal tipo di ambiente fisico in cui i bambini vivono, come emerge dall'analisi di un sottogruppo di 253 bambini della stessa coorte, nei quali è stato misurato il volume della materia grigia delle regioni cerebrali implicate nella memoria di lavoro e nei meccanismi di mantenimento dell'attenzione, quali la corteccia prefrontale e premotoria. Il volume di queste strutture cerebrali, a parità dei possibili fattori di confondimento, risulta infatti maggiore nei bambini che vivono in prossimità di aree verdi [20]. Per permettere un cambiamento dello stile di vita dei nostri bambini e ragazzi è quindi fondamentale

un cambiamento delle nostre città e una maggior attenzione alla natura. La presenza di spazi verdi e alberati in prossimità degli ambienti di vita è infatti fondamentale per ottenere un adeguato sviluppo sia fisico sia mentale, e garantire questa opportunità per tutti i bambini e ragazzi rappresenta un importante strumento di equità sociale.

1. European Environment Agency, **SEGNALI 2016 – Verso una mobilità pulita e intelligente**
2. ISTAT, Incidenti stradali anno 2017
3. Ipsos. **Lo stile di vita dei bambini e dei ragazzi. Report per Save the Children, 2016**
4. **Okkio alla salute: i dati nazionali 2016**
5. Alietti A, Renzi D, Vercesi M et al. **Children's independent mobility in Italy, 2011**
6. Hebb, D. O. The effects of early experience on problemsolving at maturity. *American Psychologist* 2, 206–307 (1947).
7. Tost, H., Champagne, F. A. & Meyer-Lindenberg, A. Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nat Neurosci* 2015;18, 1421–1431
8. Van Os, J., Kenis, G. & Rutten, B. P. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468, 203–212
9. Beyer, K. M. et al. Exposure to neighborhood green space and mental health: evidence from the survey of the health of Wisconsin. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11, 3453–3472
10. Cassarino, M. & Setti, A. Environment as 'Brain Training': A review of geographical and physical environmental influences on cognitive ageing. *Ageing Res Rev* 2015;23, 167–182
11. Takano, T., Nakamura, K. & Watanabe, M. Urban residential environments and senior citizens' longevity in megacity areas: the importance of walkable green spaces. *J Epidemiol Community Health* 2002;56, 913–918
12. Hüttenmoser M. (2011) Road traffic threatens child development. We need a fundamental change of perspective. In: Gronau W, Reiter K,

Pressl R, eds. *Transport and health issues*, p. 69-80. Mannheim: Verlag MetaGISInfosysteme

13. McCormick, R. (2017) Does Access to Green Space Impact the Mental Well-being of Children: A Systematic Review. *J Pediatr Nurs*. 37, pp 3-7.
14. Kabisch, N. van den Bosch, M. Laforteza, R. (2017) The health benefits of nature-based solutions to urbanization challenges for children and the elderly - A systematic review. *Environ Res*. 159, pp 362-373.
15. Balseviciene, B. et al. (2014) Impact of residential greenness on preschool children's emotional and behavioral problems. *International journal of environmental research and public health* 11.7, pp 6757-6770.
16. McCracken, DS., Deonie, AA., Alan, JG. (2016) Associations between urban greenspace and health-related quality of life in children. *Preventive medicine reports* 3, pp 211-221.
17. Flouri, E., Midouhas, E., Joshi, H. (2014) The role of urban neighbourhood green space in children's emotional and behavioural resilience. *Journal of environmental psychology* 40, pp 179-186.
18. Dadvand P, Nieuwenhuijsen MJ, Esnaola M et al. Green spaces and cognitive development in primary schoolchildren. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015;112(26), 7937-7942
19. Dadvand P, Tischer C, Estarlich M. et al. Lifelong residential exposure to green space and attention: A population-based prospective study. *Environmental Health Perspectives*, 2017, vol. 125, num. 9, p. 097016
20. Davand P, Basagaña X, Jerret, M. et al. The Association between Lifelong Greenspace Exposure and 3-Dimensional Brain Magnetic Resonance Imaging in Barcelona Schoolchildren. *Environmental Health Perspectives*, 2018, vol. 126, num. 2, p. 027012

---

### Pediatri per Un Mondo Possibile

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

# Depressione perinatale: interventi per realizzare un cambiamento nell'ambulatorio del pediatra.

## Una revisione sistematica

Long MM, Cramer RJ, Jenkins J, et al.

A systematic review of interventions for healthcare professionals to improve screening and referral for perinatal mood and anxiety disorders

Arch Womens Ment Health. 2018 Jul 2. doi: 10.1007/s00737-018-0876-4. [Epub ahead of print]

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di *Costantino Panza*

*Una revisione sistematica ha indagato i programmi di intervento svolti nelle cure primarie per rilevare la depressione postpartum e inviare la donna in modo corretto a un servizio dedicato. Questo articolo discute sugli interventi svolti in ambito pediatrico sulla depressione materna e analizza le resistenze o le difficoltà all'implementazione in un setting di cure pediatriche.*

*A systematic review investigated intervention programs performed in primary care to detect postpartum depression and to send women properly to a dedicated service. This article discusses pediatric PPD interventions and analyzes the resistances or difficulties in implementation in a pediatric care setting.*

### Background

La depressione postpartum (PPD) interessa circa il 11% delle donne nel primo anno di vita del bambino ed è considerata la più frequente complicanza della nascita. Le madri con PPD esibiscono un comportamento interattivo ridotto o negativo verso il loro bambino, lo toccano di meno e costruiscono con difficoltà un attaccamento sicuro; l'allattamento al seno in questi bambini è meno frequente così come la posizione supina durante il sonno. Infine la prevalenza di disturbi internalizzati ed esternalizzati, o più in generale la psicopatologia, è più frequente nei bambini che hanno un genitore con depressione. La Task force dei Servizi Preventivi USA (USPSTF) nel 2016 ha dimostrato che effettuare lo screening della depressione in gravidanza e nel periodo postnatale può ridurre i sintomi depressivi nella donna e la prevalenza di questo disturbo nella popolazione [1].

### Scopi

L'obiettivo di questa revisione sistematica è identificare gli interventi efficaci, realizzati nelle Cure Primarie, per identificare le donne a rischio di disturbi dell'umore e ansietà e indirizzarle ai servizi di sostegno espressamente dedicati.

### Metodi

Gli articoli sono stati ricercati su 6 database: PubMed, Medline, PsychInfo, PsychArticles, CINAHL, and Health Source: Nursing/Academic Edition. Sono stati ricercati ulteriori trial attraverso le fonti bibliografiche degli articoli selezionati. La ricerca è stata effettuata dal 1994 in quanto la PPD è stata introdotta nel DSM-IV

nel 1994. Gli articoli sono stati valutati secondo la tipologia di intervento e il tipo di esito ricercato; è stata effettuata anche una analisi di qualità dei trial.

### Risultati

Sono stati selezionati 25 studi, con complessivi quattro esiti principali: la percentuale di donne che hanno effettuato uno screening, la percentuale di donne che è stata indirizzata a un servizio, la percentuale di donne positive allo screening per disturbi dell'umore indirizzata ai servizi, e le conoscenze, le attitudini e/o le abilità degli operatori su questo argomento. L'intervento più frequentemente utilizzato per implementare i programmi è la formazione rivolta agli operatori sanitari; altri interventi includono la raccolta dei dati sanitari e una pratica formativa sul paziente (standardized patients for training). Lo strumento più frequentemente utilizzato per lo screening è la Scala di Edimburgo (EPDS).

### Conclusioni

Gli interventi selezionati da questa revisione dimostrano un impatto positivo sui tassi di screening e di invio ai servizi dedicati; inoltre è presente un miglioramento della comunicazione tra paziente e operatore sanitario. Gli studi indicano un'accoglienza positiva dei protocolli di screening da parte delle madri e anche degli operatori.

### Commento

La PPD non è riconosciuta come una patologia a sé stante, ma è identificata come un episodio depressivo che compare entro 4 settimane dalla nascita del bambino per il DSM-5 o entro le 6 settimane per la classificazione ICD-10. In ambito clinico spesso ci si riferisce alla depressione post-partum se i sintomi depressivi compaiono entro i 6 mesi dal parto (Box 1) [2-3]. La revisione sistematica oggetto di questo articolo del mese raccoglie le esperienze di implementazione, ossia sviluppo e realizzazione di interventi, nelle cure primarie di programmi per la rilevazione e l'invio presso specifici servizi. Dalla nascita i contatti più frequenti – che avvengono per lo più a cadenza regolare – sono quelli che la mamma ha con il pediatra. Nessun altro professionista, dal medico di medicina generale, al ginecologo, all'ostetrica o alla consulente per l'allattamento ha contatti con tutte le mam-

### Box 1. La definizione di episodio depressivo maggiore secondo il DSM-5

I criteri per definire un episodio depressivo maggiore secondo il DSM-5 sono:

**1. cinque o più di nove sintomi**, compresi umore depresso e perdita di interesse o piacere presenti nel corso delle stesse due settimane; ognuno di questi sintomi, inoltre, rappresenta un cambiamento rispetto a una situazione precedente e deve essere presente quasi ogni giorno.

I sintomi sono:

- a) umore depresso (soggettivo od osservato);
  - b) perdita di interesse o piacere per la maggior parte del giorno;
  - c) cambiamento nell'appetito o nel peso (5% di modificazione del peso in un mese);
  - d) insonnia o ipersonnia;
  - e) ritardo psicomotorio o agitazione (osservato);
  - f) perdita di energia o fatica;
  - g) inutilità o senso di colpa;
  - h) ridotta concentrazione o indecisione;
  - i) pensieri ricorrenti di morte o di ideazione o tentativo di suicidio.
- 2.** I sintomi causano un distress o una menomazione significativa.
- 3.** L'episodio non è attribuibile a una somministrazione di sostanze o ad altre condizioni mediche.
- 4.** Non è presente un disturbo psicotico.
- 5.** Non è mai stato rilevato un episodio maniacale o ipomaniacale.

Da: voce bibliografica 3, modificato.

me pianificati con altrettanta regolarità. Il pediatra è quindi in una situazione privilegiata per osservare la mamma: l'Accademia Americana di Pediatria consiglia di effettuare uno screening sulla PPD durante i bilanci di salute del 1°, 2°, 4° e 6° mese in modo da poter intercettare le situazioni a rischio che possono svilupparsi o rendersi visibili in diversi momenti del periodo perinatale [4]. Molly Long e coll. tra i 25 studi inclusi in questa revisione ha selezionato 7 trial pediatrici: vediamo brevemente quali interventi sono stati realizzati.

#### Gli articoli selezionati di interventi in pediatria

Il primo intervento (Linda Chaudron e coll, Pediatrics, 2004) è stato realizzato a Rochester, negli Stati Uniti. L'obiettivo era di valutare la fattibilità di uno screening per la PPD utilizzando uno screening standardizzato durante i bilanci di salute nel primo anno di vita, confrontare i risultati di questa modalità di riconoscimento del rischio di PPD rispetto alle pratiche cliniche utilizzate in precedenza e confrontare l'invio ai servizi dedicati prima e dopo lo screening sistematico, come indicatore preliminare dell'efficacia dello screening. In questa realtà il 60% dei bilanci di salute vengono svolti dall'infermiera pediatrica e il 40% dal pediatra. Dopo un breve training al personale sanitario è stato somministrato il test di Edimburgo (Box 2) alle mamme durante la visita in occasione del primo mese e poi a 2, 4, 6, 9 e 12 mesi. I risultati hanno mostrato che il test EPDS è stato somministra-

to nel 46% del totale dei bilanci di salute; il 21% dei test aveva un punteggio  $\geq 10$  e il 27% delle donne che hanno completato il test aveva punteggi  $\geq 10$  in diverse rilevazioni durante i primi 12 mesi dal parto. Questa modalità di intervento, attraverso uno screening universale, ha aumentato la rilevazione di sintomi depressivi rispetto al periodo precedente (8.5% vs 1.6%), con un invio efficace rispettivamente del 3.6% vs il 0.2% del periodo senza formazione e screening. Gli autori commentano che, anche se difficile, non è impossibile cambiare le routine dell'attività clinica ambulatoriale e sottolineano però come lo screening non sia stato proposto in oltre il 50% delle visite [5].

Il secondo articolo, di Ardis Olson e coll. pubblicato nel 2005, riguarda un intervento svolto in un ambiente di cure primarie pediatriche in USA. I pediatri sono stati formati a utilizzare la metodica di screening, a discutere con i genitori se il risultato era positivo e ad assistere le madri se queste cercavano ulteriore assistenza; inoltre erano definite le risorse disponibili nella realtà locale per un invio ai servizi dedicati e sono state realizzate guide anticipatorie e materiale educativo per i genitori. Quindi i pediatri hanno testato due differenti approcci per il riconoscimento delle situazioni a rischio di depressione in due differenti gruppi di madri durante i bilanci di salute. In un gruppo veniva eseguita una intervista strutturata e in un gruppo successivo erano utilizzate le due domande Whooley (metodo di screening indicato dal USPSTF), somministrate alle mamme in forma scritta (Box 2). I risultati hanno evidenziato come l'utilizzo delle due domande portava a uno screening positivo del 22.9% delle mamme con un successivo invio del 7.6% di queste, un valore quattro volte maggiore rispetto a quando veniva utilizzato l'approccio tramite colloquio. Gli autori sottolineano come lo screening effettuato tramite un foglio scritto sia stato più efficace forse perché la donna, nel corso di una conversazione di fronte al professionista, poteva sentirsi inadeguata, incompetente o stigmatizzata [6].

Nel terzo articolo incluso nella revisione, Emily Feinberg e coll. hanno sviluppato un progetto di fattibilità di un approccio evidence-based per la gestione della depressione materna in un setting pediatrico definito *collaborative care approach*. Le caratteristiche di questo modello sono: a) definizione del problema clinico centrata sul paziente, b) sviluppo condiviso di un piano di cura che include specifici obiettivi e strategie di realizzazione, c) opportunità di autogestione e per il cambiamento del comportamento e, infine, d) la presenza di un follow-up. Un secondo approccio considerato è stato lo *stepped care principles*, i cui tre principali elementi sono: a) differenti popolazioni richiedono differenti livelli di cura, b) i corretti livelli di cura dipendono dal monitoraggio degli esiti, c) passare da livelli di cura di base a livelli più complessi in base ai risultati spesso aumenta l'efficacia della cura e riduce i costi complessivi. Dopo un periodo di formazione su epidemiologia e clinica della PPD, gestione degli strumenti di screening, raccolta dei dati clinici (elettronici o cartacei) e valutazione qualitativa del modello di intervento proposto, i pediatri hanno attuato l'approccio delle "4 A": Ask: uno screening utilizzando le due domande PHQ-2 (Box 2); Assess: un ulteriore questionario, un colloquio e una valutazione sulle preferenze della madre per un intervento di cura; Advise: un intervento educativo sulla depressione, sulle strategie di gestione e una discussione sulle risorse disponibili, e Arrange: un invio appropriato al servizio concordato con la madre. Gli autori di

questa implementazione hanno considerato anche le barriere dei pazienti, sottolineando la possibilità di una scarsa Health Literacy, ossia un basso livello culturale del genitore che può rendere difficile discutere dei problemi di salute mentale, e gli ostacoli organizzativi del sistema di rete e di organizzazione sanitaria necessario per questo intervento [7].

Nel quarto articolo della revisione, viene riportata un'esperienza eseguita in tre centri di pediatria e tre centri di ostetricia in California; questi servizi di cure primarie hanno svolto un intervento di screening della PPD utilizzando il test EPDS alla visita dei 2 mesi. L'intervento si basa sul modello teorico delle 4 A appena descritto; prima di iniziare la nuova pratica clinica i pediatri hanno seguito un training sulle conoscenze della PPD, sul colloquio con la madre e su come indirizzare ai servizi o allo specialista in caso di necessità. Durante il primo anno di programma pilota sono state sottoposte a screening 718 madri (667 dalla ostetrica e 51 dal pediatra), risultato positivo (score  $\geq 10$ ) nel 16%. Nei casi positivi, il 28% presentava un punteggio  $\geq 14$  e il 2% aveva una ideazione di suicidio. Il 94% delle madri positive allo screening ha ricevuto un sostegno dal servizio di salute mentale. Una indagine successiva ha rilevato che la quasi totalità delle madri ha ritenuto lo screening di semplice esecuzione, si è sentita confortata dal colloquio con il sanitario ed è rimasta soddisfatta dell'intervento del servizio di salute mentale. Pur essendo considerato facile da inserire nella routine clinica, lo screening è stato utilizzato routinariamente dal 62% degli operatori, ma i pediatri, a differenza delle ostetriche, lo hanno utilizzato con minore frequenza [8].

Il quinto articolo, di Ayelet Talmi e coll., descrive il progetto CLIB (Consultation Liaison in Mental Health and Behavior), un programma integrato di salute mentale inserito all'interno di una clinica pediatrica di cure primarie a Denver, Colorado. L'articolo illustra un caso di PPD e come viene gestito all'interno della struttura, la cui caratteristica peculiare è quella di avere, oltre al pediatra, anche specialisti dello sviluppo del bambino e personale sanitario specializzato nei problemi di salute mentale. Tra i diversi servizi di monitoraggio dello sviluppo del bambino e di sostegno tramite il programma Healthy Steps (Box 3), viene eseguito uno screening per la PPD tramite il test EPDS a 4 mesi. Nei casi di positività sono gli stessi specialisti del centro pediatrico a seguire la madre all'interno di un percorso pediatrico ambulatoriale [9].

Il sesto articolo illustra il programma EDOPC (Enhancing Developmentally Oriented Primary Care) attivo in Illinois (USA), che è stato oggetto di uno studio pre-post intervento per misurarne

### Box 3. Healthy Steps

Per ulteriori informazioni sul programma Healthy Steps vedi l'articolo del mese di novembre 2014 (**Interventi di sostegno durante l'infanzia e benessere a 25 anni**), la scheda della Newsletter pediatrica ACP (**Interventi a sostegno dello sviluppo del bambino di età 0-3 anni nelle cure primarie: effetti positivi ma troppa eterogeneità. Una revisione sistemica**) e il sito ufficiale del programma (<https://www.healthysteps.org/>).

l'efficacia. Questo programma si basa sul materiale Healthy Steps utilizzato per migliorare la pratica dei pediatri sulle conoscenze della pediatria dello sviluppo, sull'abilità nell'utilizzare gli strumenti di screening e per effettuare un invio specialistico in modo corretto. In particolare il programma EDOP si orienta in modo specifico sull'autismo, sui fattori di rischio socioemotivo, sulla PPD e sui ritardi dello sviluppo. Le madri eseguono lo screening per la PPD al bilancio di salute dei 6 mesi tramite il EPDS. Tuttavia, in questo studio il training effettuato sui pediatri in formazione non ha portato alcun miglioramento nella loro pratica clinica; invece per i pediatri strutturati la formazione ha permesso di passare dal 24% al 75% le mamme che si sottopongono allo screening. Nel futuro gli autori di questo studio prevedono l'inserimento di uno specialista dello sviluppo del bambino, ad esempio il *Healthy Step provider*, per la gestione di questi screening [10].

Anche l'ultimo articolo della revisione, di April Lind e coll., è stato svolto in USA e riguarda un progetto di valutazione della qualità in occasione di una implementazione di uno screening per la PPD, la valutazione delle madri e l'invio al servizio dedicato all'interno di un percorso di cure primarie in una grande organizzazione sanitaria in Minnesota. Un gruppo di stakeholder (dirigenti amministrativi, psichiatri, psicologi, medici delle cure primarie, pediatri, ostetriche, infermiere) hanno tracciato un programma di screening per la PPD comprensivo di una rete per accogliere gli invii da parte dei medici delle cure primarie; inoltre hanno creato una flow chart e materiale educativo per la formazione di tutti i sanitari coinvolti nel progetto. Lo screening utilizzato è il EPDS somministrato alla nascita dall'ostetrica e ai bilanci di salute del 1°, 2° e 4° mese. Nei 18 mesi di raccolta dei dati, su 28.389 bilanci di salute, lo screening è stato effettuato nell'88.8% delle visite, con un massimo del 92% alla visita dei 2 mesi. Il 7.8% delle madri presentavano uno score  $\geq 10$ , con quindi un possibile evento depressivo. Solo il 56.7% delle donne inviate hanno fatto un effettivo ingresso ai servizi di salute mentale, un numero inferiore alle aspettative [11].

Riassumendo tutti questi studi svolti in ambito pediatrico, si può dire che lo screening è più efficace della sola valutazione clinica per identificare una situazione di rischio di PPD. Lo screening deve essere proposto in un contesto dove è necessariamente previsto uno specifico training dei professionisti sulle abilità di colloquio e di invio alle strutture o agli specialisti più indicati, in caso di situazione a rischio. Inoltre deve essere costituita una rete che unisca i pediatri ai servizi di salute mentale utilizzando, laddove possibile, sistemi informatici ad hoc per la raccolta dati. Infine è necessario monitorare regolarmente nel tempo la tenuta e l'efficacia dell'implementazione. Insomma, affrontare lo screening della PPD non può essere visto come l'impegno isolato di un singolo professionista: pur avendo il vantaggio di incontrare regolarmente le mamme durante il primo anno di vita del bambino, il pediatra delle cure primarie ha bisogno di essere coinvolto in una rete che deve contenere diversi altri servizi dell'organizzazione sanitaria locale.

### In Italia

Sono pochi in Italia gli interventi svolti in un setting di cure pediatriche per la rilevazione della PPD di cui abbiamo una pubblicazione scientifica, e vi segnaliamo quelli con più alta nume-

**Box 2. I test di screening per la PPD utilizzati nella pratica clinica****Il test di Edimburgo**

Ci piacerebbe sapere come si è sentita nell'ultima settimana. La preghiamo di sottolineare la risposta che meglio descrive come si è sentita nei sette giorni appena trascorsi e non soltanto come si sente oggi.

**1. Sono stata capace di ridere e di vedere il lato buffo delle cose**

:: Come facevo sempre	0
:: Adesso, non proprio come al solito	1
:: Adesso, decisamente un po' meno del solito	2
:: Per niente	3

**2. Ho guardato con gioia alle cose future**

:: Come ho sempre fatto	0
:: Un po' meno di quanto ero abituata a fare	1
:: Decisamente meno di quanto ero abituata a fare	2
:: Quasi per nulla	3

**3. Mi sono incolpata senza motivo quando le cose andavano male**

:: Sì, il più delle volte	3
:: Sì, qualche volta	2
:: Non molto spesso	1
:: No, mai	0

**4. Sono stata preoccupata o in ansia senza un valido motivo**

:: No, per niente	0
:: Quasi mai	1
:: Sì, qualche volta	2
:: Sì, molto spesso	3

**5. Ho avuto momenti di paura o di panico senza un valido motivo**

:: Sì, moltissimi	3
:: Sì, qualche volta	2
:: No, non molti	1
:: No, per niente	0

**6. Mi sentivo sommersa dalle cose**

:: Sì, il più delle volte non sono stata affatto capace di far fronte alle cose	3
:: Sì, qualche volta non sono stata capace di far fronte alle cose bene come al solito	2
:: No, il più delle volte ho fatto fronte alle cose bene	1
:: No, sono riuscita a fronteggiare le situazioni bene come sempre	0

**7. Sono stata così infelice che ho avuto difficoltà a dormire**

:: Sì, il più delle volte	3
:: Sì, qualche volta	2
:: Non molto spesso	1
:: No, per nulla	0

**8. Mi sono sentita triste o infelice**

:: Sì, il più delle volte	3
:: Sì, abbastanza spesso	2
:: Non molto spesso	1
:: No, per nulla	0

**9. Sono stata così infelice che ho perfino pianto**

:: Sì, il più delle volte	3
:: Sì, abbastanza spesso	2
:: Solo di quando in quando	1
:: No, mai	0

**10. Il pensiero di farmi del male mi è passato per la mente**

:: Sì, molto spesso	3
:: Qualche volta	2
:: Quasi mai	1
:: Mai	0

*Continua...*

## Box 2. continua dalla pagina precedente

### Le due domande di Whooley

:: Durante l'ultimo mese si è sentita spesso giù di morale, depressa o senza speranze?

:: Durante l'ultimo mese ha provato spesso poco interesse o piacere nel fare le cose?

E poi, se la risposta a una di queste domande è positiva:

:: C'è qualcosa che Lei pensa che possa aiutarla?

### Il Patient Health Questionnaire a due domande (PHQ-2)

:: Nelle ultime due settimane, per quanti giorni ha provato poco interesse o piacere nel fare le cose?

:: Nelle ultime due settimane, per quanti giorni si è sentito/a giù di morale, depresso/a o senza speranze?

Mai o quasi mai (0-1 giorni; score 0)

Alcuni giorni (2-6 giorni; score 1)

Per più della metà dei giorni (7-11 giorni; score 2)

Quasi ogni giorno (12-14 giorni; score 3)

Da:

1. Benvenuti P, Ferrara M, Niccolai C, et al. The Edinburgh Postnatal Depression Scale: validation for an Italian sample. *J Affect Disord.* 1999;53(2):137-41
2. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry.* 1987;150:782-6
3. SaPeRiDoc. Centro di Documentazione sulla Salute Perinatale e Riproduttiva
4. Epicentro. Il portale dell'epidemiologia per la salute pubblica

rosità.

A Roma, in un contesto ospedaliero, è stato effettuato uno screening tramite il test EPDS alla visita di controllo del neonato tra il 15°- 20° giorno di vita a 1.122 madri e a 499 padri. Il 26.6% delle madri hanno presentato uno score  $\geq 10$  e il 13.6% dei padri hanno presentato uno score  $\geq 8$  indicante un rischio di depressione; di questi, tuttavia, meno della metà delle madri e solo un terzo dei padri ha partecipato a una successiva visita con uno psichiatra per valutare clinicamente la sintomatologia depressiva rilevata. I ricercatori hanno evidenziato come la somministrazione del test EPDS non richieda molto tempo (una media di 3.2 minuti) e sia facilmente accessibile anche alle persone straniere; la mancanza della costruzione di una rete territoriale, non prevista nel setting ospedaliero, e la mancanza di un programma di implementazione dell'assistenza sanitaria primaria riferita alla PPD sono i limiti maggiori per una trasferibilità di questa esperienza nell'ambulatorio del pediatra di famiglia (PdF) [12]. Un'esperienza a Cesena ha portato a una collaborazione tra PdF, pediatra di comunità e altri servizi dell'ASL per la gestione della PPD. Dopo aver svolto una formazione, il PdF somministrava uno screening - EPDS o le due domande di Whooley (Box 2) - al bilancio di salute del 2° mese e, in caso di positività, effettuava un invio protetto a un servizio dedicato dopo aver avuto un colloquio anche con il partner e aver informato il medico di medicina generale. Nel 2008 il test è stato eseguito dal 79.2% delle madri (n. 1438), di cui l'8.6% aveva un punteggio  $\geq 10$ . Il punto di forza del programma è stata la partecipazione dei PdF rispetto alle altre figure professionali coinvolte nella rete; tuttavia solo la metà delle madri alle quali era stato consigliato un percorso terapeutico ha accettato di essere presa in carico dai servizi di 2° livello [13]. I pediatri di un distretto dell'ATS di Milano sono stati coinvolti in uno stu-

dio pilota di fattibilità per lo screening della PPD: in occasione del secondo bilancio di salute tra i 60 e i 90 giorni di vita del lattante il PdF somministrava il test EPDS: il 74% delle madri e/o padri ha accettato di partecipare allo studio (4.126 genitori). Il test veniva considerato positivo se lo score  $\geq 13$ ; il 4.7% delle madri (n. 126) e l'1.7% dei padri (n. 24) è risultato positivo, con il riscontro di una prevalenza più bassa rispetto alle stime epidemiologiche. Solo l'8.7% delle madri risultate positive sono state seguite dallo specialista secondo le indicazioni offerte dal PdF. Gli autori dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, che hanno condotto questa sperimentazione, hanno sottolineato l'elevata percentuale di genitori che hanno partecipato allo screening, un importante indicatore di fattibilità di un programma di screening; il problema più rilevante è stato quello dell'accompagnamento o dell'accesso alla valutazione specialistica. Questa pubblicazione non dà indicazioni sul tipo di training ricevuto dai professionisti e nemmeno sul modello di rete sviluppato per questo obiettivo [14].

Un punto di forza di alcuni di questi programmi è aver riconosciuto la presenza di una PPD anche nel padre. Infatti una stima, anche se raccolta da studi eterogenei, indica una prevalenza di depressione paterna del 10.4% tra il primo trimestre e il 12° mese con un più elevato tasso di depressione (25.6%) tra il 3° e il 6° mese dalla nascita del bambino, con una moderata correlazione con la depressione materna [15].

### Le resistenze al cambiamento da parte del pediatra

I pediatri hanno una limitata conoscenza e capacità di gestione degli strumenti di screening della PPD, complice anche la mancanza di formazione durante gli anni di studio accade-

mico [16]. L'utilizzo delle due domande di Whooley può non avere efficacia se non si affrontano alcune difficoltà nella preparazione del professionista, come la paura di stigmatizzare il genitore o l'imbarazzo nel discutere della sintomatologia depressiva [17]. I pediatri segnalano come momento critico nell'affrontare la PPD la mancanza di tempo in un ambulatorio sempre più frenetico, la insufficiente conoscenza del problema, la mancanza di training, l'assenza di risorse appropriate e le barriere causate dalla mancanza di una rete; invece, nelle analisi effettuate dai ricercatori, emerge che i principali ostacoli del pediatra ad affrontare questo problema clinico sono: la mancata espressione di una sensibilità emotiva alla madre, la mancata conoscenza dei sensi di colpa, la presenza dei bambini durante il colloquio, la percezione della mancanza di tempo, l'assenza di un training specifico e, infine, la non conoscenza delle risorse disponibili nel proprio territorio [18].

Per concludere, ricercare la PPD in un ambiente di cure primarie pediatriche è fattibile, ma il pediatra deve costruire un progetto insieme agli altri attori sanitari e, più in generale, a tutta la comunità coinvolta nella cura della famiglia; inoltre è necessaria una formazione specifica sulla PPD, anche in abilità complesse come quelle del colloquio sulle situazioni socioemotive dei genitori. Soprattutto, il pediatra deve vincere le resistenze al cambiamento della propria routine. L'epidemiologia della PPD, la diagnosi, le cure efficaci, la prognosi per genitore e bambino se non si interviene sono ben conosciute dalla ricerca scientifica. Ora si tratta di traslare le evidenze della ricerca nell'assistenza sanitaria: il pediatra può essere il motore per la costruzione di questi interventi di implementazione dell'assistenza sanitaria basata sull'evidenza nella propria realtà.

1. Siu AL; US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Depression in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315(4):380-7
2. Stewart DE, Vigod S. Postpartum Depression. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2177-2186
3. Di Florio A, Jones I. Postpartum Depression. *BMJ best practice*, last updated: May 31, 2018
4. Earls MF; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health American Academy of Pediatrics. Incorporating recognition and management of perinatal and postpartum depression into pediatric practice. *Pediatrics*. 2010;126(5):1032-9
5. Chaudron LH, Szilagyi PG, Kitzman H, et al. Detection of postpartum depressive symptoms by screening at wellchild visits. *Pediatr* 2004;113(3):551-558
6. Olson AL, Dietrich AJ, Prazar G, et al. Two approaches to maternal depression screening during well child visits. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26(3):169-176
7. Feinberg E, Smith MV, Morales MJ, et al. Improving women's health during internatal periods: developing an evidenced-based approach to addressing maternal depression in pediatric settings. *J Women's Health* 2006;15(6):692-703
8. Baker-Ericzen MJ, Mueggenborg MG, Hartigan P, et al. Partnership for women's health: a new-age collaborative program for addressing maternal depression in the postpartum period. *Fam, Syst & Health* 2008;26(1):30-44
9. Bauer SC, Smith PJ, Chien AT, et al. Educating pediatric residents about developmental and social-emotional health. *Infants & Young Children* 2009;22(4):309-320
10. Talmi A, Stafford B, Buchholz M. Providing perinatal mental health services in pediatric primary care. *Zero to Three (J)* 2009;29(5):10-16
11. Lind A, Richter S, Craft C, et al. Implementation of routine postpar-

tum depression screening and care initiation across a multispecialty health care organization: an 18-month retrospective analysis. *Matern Child Health J* 2017;21(6):1234-1239

12. Currò V, De Rosa E, Maulucci S, et al. The use of Edinburgh Postnatal Depression Scale to identify postnatal depression symptoms at well child visit. *Ital J Pediatr*. 2009;35(1):32

13. Farneti C, Farneti M, Marrone F. La depressione post-partum: i pediatri come protagonisti. Un'esperienza nell'AUSL di Cesena. *Quaderni acp* 2010; 17(2): 58-63

14. Clavenna A, Seletti E, Cartabia M, et al. Postnatal depression screening in a paediatric primary care setting in Italy. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):42

15. Paulson JF, Bazemore SD. Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(19):1961-9

16. Wiley CC, Burke GS, Gill PA, et al. Pediatricians' views of postpartum depression: a self-administered survey. *Arch Womens Ment Health*. 2004;7(4):231-6

17. Mishina H, Hayashino Y, Takayama JI, et al. Can pediatricians accurately identify maternal depression at well-child visits? *Pediatr Int*. 2010;52(2):284-9

18. Heneghan AM, Morton S, DeLeone NL. Paediatricians' attitudes about discussing maternal depression during a paediatric primary care visit. *Child Care Health Dev*. 2007;33(3):333-9

---

#### Per corrispondenza

[costpan@tin.it](mailto:costpan@tin.it)

# I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (3° parte)

## TABIANO XXVII: VISSI D'ARTE

### Una sincope vaso-vagale?

Daniela Vitale<sup>1</sup>, Chiara Greco<sup>1</sup>, Mauro Luigi Dutto<sup>2</sup>, Prof. A. Agnetti<sup>2</sup>, Bertrand Tchana<sup>2</sup>

1. Scuola di Specializzazione di Pediatria, Università degli Studi di Parma
2. Struttura Semplice Dipartimentale di Cardiologia Pediatrica, AOU di Parma

#### Caso clinico

Giulia, 8 anni e 10 mesi, giunge alla nostra attenzione ad agosto u.s. per un episodio sincopale della durata di qualche secondo, avvenuto mentre stava per sedersi su una macchina da autoscontro; la giornata era particolarmente calda e la bambina riferiva visione offuscata ed astenia prima della perdita di conoscenza. Non venivano riferiti episodi analoghi in passato. Da alcuni giorni, Giulia presentava sintomi gastroenterici (vomito e diarrea). In anamnesi: follow-up per policistosi renale. All'arrivo presso la nostra accettazione, la bambina era in buone condizioni generali; presentava lingua patinosa e labbra secche, bradicardia (circa 50 bpm) e soffio sistolico 2/VI al mesocardio; la restante obiettività clinica generale era nei limiti. Come da protocollo in caso di sincope, ma in questo caso anche in seguito al riscontro di bassa frequenza cardiaca (FC), dopo un'attenta anamnesi e un accurato esame obiettivo, è stato eseguito elettrocardiogramma [1] che ha evidenziato la presenza di dissociazione atrio-ventricolare con frequenza ventricolare di circa 50 bpm e frequenza atriale di circa 100 bpm. Sono stati eseguiti esami ematici urgenti sostanzialmente nella norma, salvo per una lieve ipopotassiemia (3.1 mEq/L). Giulia è stata quindi ricoverata per gli accertamenti e le cure del caso. È stato iniziato monitoraggio continuo dei parametri vitali e dell'elettrocardiogramma ed è stata impostata idratazione endovenosa con soluzioni gluco-elettrolitiche; sono inoltre stati eseguiti ulteriori esami ematici, risultati nella norma. In merito al riscontro di blocco atrio-ventricolare, sono stati eseguiti ecocardiografia (normale), ECG Holter delle 24 ore che confermava l'anomalia della conduzione con FC ventricolare notturna di circa 35 bpm, media di 47 bpm e massima di 88 bpm, RMN cardiaca che mostrava ventricolo sinistro di dimensioni ai limiti superiori della norma, e prova da sforzo che è stata interrotta per esaurimento muscolare e durante la quale la bambina ha raggiunto una FC massima di 98 bpm. A un'anamnesi approfondita, è emerso che era stato eseguito un ECG presso altra sede circa 8 mesi prima, refertato come normale, ma che invece mostrava già le alterazioni della conduzione atrio-ventricolare di cui sopra. A completamento diagnostico, è stato indagato il profilo autoimmunitario (negativo, tranne che per una debole positività per anticorpi anti-muscolo liscio, 1:40) e sierologico (segni di precedenti infezioni da Adenovirus e Parvovirus B19). Per l'episodio infettivo acuto in atto al momento del ricovero, sono state eseguite coproculture risultate positive per Norovirus ed Escherichia coli, e tampone faringeo risultato positivo per SBEA per cui è stata intrapresa terapia antibiotica

per os. La bambina si è sempre mantenuta asintomatica durante il ricovero. È stata organizzata consulenza presso il Centro Aritmologico Pediatrico di riferimento dopo la dimissione, con conferma del blocco atrio-ventricolare e riscontro di tendenza all'allungamento dell'intervallo QT; è stata consigliata l'astensione dall'attività fisica ed è stato consegnato l'elenco dei farmaci da evitare nelle sindromi del QT lungo. È stata inoltre posta indicazione ad impianto sottocutaneo di dispositivo di monitoraggio cardiaco al fine di individuare eventi aritmici correlati a sintomi clinici e di ottenere ulteriori dati per meglio valutare la necessità dell'impianto di un pacemaker: la sincope che ha portato al ricovero infatti, per le sue caratteristiche (ambiente caldo, affollato, presenza di prodromi, sintomi gastroenterici in atto, brevissima durata), non è stata correlata al disturbo della conduzione, ma è stata considerata di natura vaso-vagale.

#### Discussione

La visita pediatrica dovrebbe comportare un'attenta valutazione dei parametri vitali e, in particolare, della FC, che potrebbe non risultare adeguata all'età (Tabella 1) [2], all'attività svolta o alle condizioni cliniche del paziente; rilevare una FC anomala, come in questo caso una bradicardia, è fondamentale per poter identificare tempestivamente situazioni cliniche potenzialmente pericolose e dare importanza a sintomi come sensazione di battito cardiaco irregolare, vertigini, capogiri, pre-sincope e sincope che possono essere causati da disturbi della conduzione elettrica, e che possono nella peggiore delle ipotesi esitare in morte improvvisa. In caso di bradicardia (frequenza cardiaca inferiore ai limiti inferiori per età), è necessario verificare se si tratta di un quadro fisiologico (atleta, aumentato tono vagale) o secondario a una patologia; oltre ad un'anamnesi accurata e a un attento esa-

Tabella 1. Normal heart rate according to age

Age	Heart rate in beats per minute median (1-99th percentile)
Newborn (term)	127 (90-164)
0-3 months	143 (107-181)
3-6 months	140 (104-175)
6-9 months	134 (98-168)
9-12 months	128 (93-161)
12-18 months	123 (88-156)
18-24 months	116 (82-149)
2-3 years	110 (76-142)
3-4 years	104 (70-136)
4-6 years	98 (65-131)
6-8 years	91 (59-123).
8-12 years	84 (52-115)
12-15 years	78 (47-108)
15-18 years	73 (43-104)
Adapted from Fleming et al. [25]	

me obiettivo, occorre eseguire un elettrocardiogramma. Talvolta sono richiesti ulteriori accertamenti ed in alcuni casi è necessario un trattamento. Le bradicardie in età pediatrica possono essere primarie oppure secondarie. Per bradicardia primaria si intende una bradicardia di origine cardiaca: disfunzioni del nodo del seno, blocco atrio-ventricolare di vario grado e di varia origine (congeniti, acquisiti). Per bradicardia secondaria si intende invece una bradicardia dovuta a condizioni cliniche sistemiche non cardiache come l'ipossia, l'ipovolemia, l'iperstimolazione vagale o le anomalie elettrolitiche; altre cause possibili sono l'ipotermia, l'ipertensione endocranica, l'anoressia nervosa, l'ipotiroidismo, assunzione di farmaci (es. beta-bloccanti) (Tabella 2) [2].

### Gestione della bradicardia

È importante ricordare che nei bambini, in corso di deterioramento delle condizioni cliniche, la bradicardia è un importante segno di peggioramento e di imminente arresto cardiaco. Le bradicardie con polso ma associate a segni di scarsa perfusione, richiedono trattamento immediato secondo le linee guida PALS (Pediatric Advanced Life Support) [3]. In caso di bradicardia sinusale con bambino asintomatico, non sono di regola necessari ulteriori accertamenti (spesso si tratta di una caratteristica individuale, per esempio tipica degli atleti); in caso di bradicardia sinusale secondaria ad una condizione patologica non cardiaca (es. ipovolemia, ipossia, ...), con perfusione mantenuta, il trattamento coincide con quello della causa primaria; in caso di bradicardia dovuta a disturbi del ritmo o a patologie del sistema di conduzione, è opportuno, tenendo conto del quadro clinico, ricercare eventuali cause (in relazione al tipo di anomalia) e mettere in atto un trattamento specifico, che può arrivare fino all'impianto di un pacemaker.

### Bibliografia

1. Gruppo di lavoro: U Raucci (coordinatore), P. Di Pietro, R. Longhi et al. La sincope in età pediatrica. Linee guida. Prospettive in pediatria, luglio-settembre 2009; 39 (155), 180-195.
2. Barunteau AE, Perry JC, Sanatani S et al, Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. Eur J Pediatr. 2016;175(2):151-61.
3. Pediatric Advanced Life Support Provider Manual, 2016 American Heart Association

### Corrispondenza

danielavitale1@hotmail.it

### “Più scuro di mezzanotte”

Adi Weiss<sup>1</sup>, Marco Pappalardo<sup>1</sup>, Fiorenza Pia Napolitano<sup>1</sup>, Maddalena Petraroli<sup>2</sup>, Roberta Minelli<sup>2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, AOU Parma
2. Dipartimento Materno Infantile, Clinica Pediatrica, AOU Parma

### Obiettivo

Descrivere un “classico” caso di insufficienza surrenalica primitiva esordita con colore “bronzino”.

### Caso clinico

L.P., 13 anni e 4 mesi, razza caucasica, veniva inviato d'urgen-

Tabella 2. Etiologies of Bradycardia

Type of bradycardia	Diagnosis setting	Causes
Sinus/junctional bradycardia	Respiratory	:: Hypoxia, apnea-bradycardia of prematurity
	Cardiac	:: Inherited sinus node dysfunction :: CHD, atrial septal defect :: Congenital heart surgery
	Neurocardiogenic	:: Increased vagal tone :: Bezold-Jarisch reflex :: Situational (eg. coughing, breath holding spells, sleep) :: Esophageal or nasopharyngeal stimulation :: Peritoneal and rectal stimulation
	Neurologic	:: Increased intracranial pressure :: Chiri malformation
	Psychiatric	:: Anorexia nervosa
	Endocrine	:: Hypothyroidism
	Toxicologic	:: Fentanyl, beta-blockers, alpha-2-agonists, phenylephrine, edrophonium, physostigmine, neostigmine, methoxamine
Complete AV block	Miscellaneous	:: Hypothermia :: Electrolyte abnormalities: - hypo/hyper kalemia - hypo/hyper calcemia - hypomagnesemia - hypoglycemia
	Cardiac	:: Inherited AV block :: Long QT syndrome :: CHD, L-transposition of great arteries :: Congenital heart surgery :: Coronary artery disease
	Immunologic	:: Maternal connective tissue disease: - Lupus erythematosus - Sjogren syndrome
Complete AV block	Infectious	:: Acute or chronic infection: - Myocarditis - Endocarditis - Lyme disease, Chagas disease, Diphtheria, rubella, mumps, trichinosis - Rocky Mountains spotted fever - Human immunodeficiency virus :: Acute rheumatic disease
	Metabolic	:: Kearns-Sayre syndrome :: Carnitine deficiency :: Glycogen storage disease
Complete AV block	Miscellaneous	:: Muscular dystrophy :: Eosinophilic cardiomyopathy :: Idiopathic
	CHD congenital heart disease	

za dal Curante alla nostra Accettazione Pediatrica per riscontro di ACTH di 1250 pg/ml, cortisolo antimeridiano di 5.2 mcg/dl agli esami ematochimici eseguiti a domicilio per colorito bronzino. In anamnesi la madre riferiva da circa 3-4 anni comparsa di alterazione della pigmentazione cutanea, con graduale progres-

sione della colorazione fino all'attuale colorito bronzino presente al momento della prima valutazione. Inoltre riferita astenia e calo ponderale di circa 6-7 kg nell'ultimo anno. Anamnesi patologica remota e familiare negativa per patologie autoimmuni. All'esame obiettivo si riscontravano buone condizioni generali e di idratazione con parametri vitali nella norma. PA 90/60 mmHg. Stick glicemico 86 mg/dl. Colorito bronzino diffuso anche nell'aree non fotoesposte (pliche palmari e capezzoli) e al livello del cavo orale (orletto gengivale, lingua, mucosa geniena). Restante obiettività clinica nella norma. Sono stati eseguiti esami ematochimici urgenti risultati nella norma (sodio 138 mEq/l, potassio 4.2 mEq/l) e ECG con riscontro di bradicardia sinusale. Il ragazzo quindi veniva ricoverato per gli accertamenti e le cure e del caso. Durante la degenza, visto il sospetto clinico e dopo aver contattato i colleghi endocrinologi, è stata intrapresa terapia con idrocortisone e.v. per 4 giorni (100 mg/die in unica somministrazione) e successiva terapia per os (10 mg per 3 volte al giorno). La terapia è stata ben tollerata ed ha determinato rapido calo dei valori di ACTH ed un aumento della cortisolemia. Durante la degenza sono stati eseguiti dosaggio seriati di ACTH, 17-OHP, cortisolo, aldosterone, attività reninica plasmatica, elettroliti sierici e glicemia risultati sempre nella norma. A completamento diagnostico sono stati eseguiti screening per malattie autoimmuni escludendo MEN (anticorpi anti surrene negativi); dosaggio delle gonadotropine (FSH, LH), somatotropina, e prolattina risultati nella norma; quantiferone-TB ad esclusione di surrenalite tubercolare risultato nella norma; RMN addome che non ha rilevato alterazioni dimensionali né dell'intensità di segnale a carico delle ghiandole surrenali bilateralmente, è stata eseguita RMN encefalo risultata nella norma. I dati clinico-anamnestici hanno, dunque, confermato, il sospetto diagnostico di insufficienza surrenalica primitiva (Morbo di Addison) a probabile base autoimmune. Quindi L.P. veniva dimesso con le indicazioni alla prosecuzione della terapia in atto con idrocortisone per os (30mg/die in 3 somministrazioni) e al follow-up endocrinologico. Alla rivalutazioni clinico-laboratoristiche successive alla dimissione, L.P. si è sempre presentato in buone condizioni cliniche generali con graduale scomparsa del colorito bronzino, quindi è stato progressivamente scalato il dosaggio dello steroide per os da 30 mg/die a 20 mg/die tuttora in corso.

### Discussione

L'insufficienza surrenalica primitiva (Morbo di Addison) è una condizione clinica rara (prevalenza in Italia 11.7 per 100.000 abitanti [1]) potenzialmente letale causata da un processo distruttivo cronico della corteccia surrenalica o da ipofunzione della stessa. Una volta riconosciuta, il trattamento è relativamente semplice e consente al paziente di condurre una vita normale. La parte più difficile rimane tuttavia sospettare la presenza della malattia onde evitare l'insorgenza di una crisi surrenalica acuta, condizione clinica di estrema emergenza che, se non trattata tempestivamente, può portare a morte in poco tempo. Circa l'80% dei casi di insufficienza surrenalica primaria, è dovuta a processi autoimmuni (con anticorpi positivi soltanto nel 75% dei casi [4]), che possono manifestarsi anche in associazione ad altre patologie autoimmuni di altre ghiandole (sindromi autoimmuni polighiandolari [1]). Nel restante numero di casi, l'insufficienza surrenalica può essere secondaria alla distruzione del surrene dovuta a infezione tubercolare, soprattutto nelle aree del mondo nelle quali la tubercolosi è endemica, ad altre infezioni croniche, in particolare infezioni

micotiche, a eventi emorragici nelle ghiandole surrenali o ancora a infiltrazioni tumorali. La maggiore accuratezza diagnostica degli ultimi anni ha consentito un migliore screening di tali patologie, attualmente risulta in aumento anche l'incidenza delle forme congenite su base genetica di insufficienza surrenalica. Nei bambini, in circa il 70% dei casi, l'insufficienza surrenalica è dovuta a difetti congeniti noti con il nome di iperplasia surrenale congenita (CAH), mentre solo il 30% dei casi è imputabile alla presenza di patologie autoimmuni, all'adrenoleucodistrofia (la forma più comune di insufficienza surrenalica nei maschi sotto i 7 anni di vita), ipoplasia surrenalica congenita spesso associata ad ipogonadismo ipogonadotropo (mutazione gene DAX-1, SF1) o cause meno comuni. La malattia si manifesta subdolamente in ogni età, ma più frequentamente negli adulti, quanto oltre il 90% del tessuto corticale è ormai distrutto. Si manifesta in modo insidioso, con sintomi aspecifici che possono essere confusi con altre patologie più comuni. Sono frequenti affaticamento, perdita delle forze, malessere, perdita di peso, nausea, anoressia con ritardo della crescita nei bambini, dolori muscolari. L'iperpigmentazione cutanea e delle mucose è un segno cardinale presente in oltre il 90% dei pazienti con iposurrenalismo primario, mentre è tipicamente assente nella forma secondaria da deficit ipofisario e può, occasionalmente, come nel nostro caso, precedere tutte le altre manifestazioni di malattia. A differenza di un'abbronzatura normale, la pigmentazione interessa anche aree non fotoesposte (pliche palmari, capezzoli, genitali, aree cicatriziali) e talora il cavo buccale (orletto gengivale, lingua, mucosa geniena). I sintomi di ipotensione posturale e ipoglicemia, invece, sono tardivi. In caso di comparsa di patologie acute o altri fattori scatenanti, in assenza di terapia, può insorgere una crisi surrenalica acuta, un'emergenza medica potenzialmente letale. La terapia sostitutiva dell'insufficienza surrenalica si basa sulla somministrazione di steroidi e nella grande maggioranza dei pazienti con forma primaria anche di fludrocortisone. Punto cardine di fondamentale importanza nella terapia di un paziente con insufficienza surrenalica cronica rimane l'aspetto educativo, sia del soggetto affetto dalla patologia sia dei familiari più prossimi [3]. In particolare, occorre sottolineare l'importanza della terapia e la necessità di un adeguamento della stessa in casi di stress minori, specie in caso di vomito o malattia intercorrente e come e quando ricorrere a una terapia iniettiva di supporto in ambito ospedaliero in caso di interventi maggiori. Allo stato attuale non esiste un marker biologico ottimale per la valutazione clinica del paziente con insufficienza surrenalica cronica. L'uso del livello di ACTH come guida alla terapia sostitutiva è controversa e può condurre a un eccesso di trattamento. La valutazione clinica rimane fondamentale per valutare l'adeguatezza terapeutica. Gli autori consigliano di utilizzare la più bassa dose glucocorticoide in grado di alleviare i sintomi da carenza di glucocorticoidi ed evitare i segni e sintomi di un eccesso terapeutico di glucocorticoidi (aumento di peso, ipertensione, osteopenia) e/o eccesso mineralcorticoide (edemi perimalleolari, ipokalemia). Un'adeguata valutazione clinica e l'utilizzo di pochi esami mirati come glicemia, elettroliti e nelle forme primitive attività reninica e ACTH (usualmente considerato accettabile se 2-4 volte i livelli normali) sono sufficienti per un adeguato monitoraggio terapeutico [2].

### Bibliografia

1. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Au-

toantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. *Endocrine Reviews* 2002, 23 (3):327-364.

2. Tulay G. Latest Insight on the Etiology and Management of Primary Adrenal Insufficiency in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinology* 2017;9(suppl 2):9- 22.

3. Bornstein S.R, Allolio B, Arlt W, et.al. Diagnosis and Treatment of Primart Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice. *J Clin Endocrinol Metab.* February 2016, 101 (2):364-389.

4. Kronenberg H.M, Melmed S., Polonsky K.S, Williams textbook of endocrinology. 11 edition. Saunders.

#### Corrispondenza

adiliw@yahoo.com

### Sindrome di Shah-Waardenburg con estesa malattia di Hirschprung e malformazione urologica congenita

*Euro Cacciatore, Anna Bulian, Gianpaolo Garani, Giuseppe Maggiore*

Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara e Università degli Studi di Ferrara – Scuola di Specializzazione in Pediatria

#### Caso clinico

Y., secondogenito nasce a 39+2 settimane di età gestazionale da parto spontaneo, con diagnosi prenatale di malformazione urinaria per riscontro di megavesicica e idroureteronefrosi bilaterale, verosimilmente da valvole dell'uretra posteriore. L'amniocentesi ha documentato un cariotipo maschile normale (46 XY) con CGH-array nella norma. Non sono presenti altri fattori di rischio gravidico e l'adattamento perinatale non ha presentato complicazioni. All'anamnesi familiare i genitori sono consanguinei (cugini di 1° grado); viene segnalato inoltre frequente incanutimento prematuro tra i membri della famiglia. Alla prima valutazione clinica si riscontra una ciocca di capelli bianchi sulla linea mediana senza anomalie evidenti a carico dei genitali esterni (**Figura 1**). La restante obiettività generale non evidenzia altri aspetti patologici. I parametri antropometrici neonatali sono nella norma. La cateterizzazione vescicale eseguita in urgenza ha garantito una diuresi regolare e valida; senza segni laboratoristici di insufficienza renale. A seguito di ritardata emissione di meconio con evidente distensione addominale, l'esame radiografico ha posto il sospetto di occlusione ileale con anse coliche peraltro disabitate (**Figura 2**). Il neonato è stato quindi sottoposto a intervento chirurgico che ha documentato un volvolo ileale su malrotazione intestinale con diffusa sofferenza ischemica delle anse. La risoluzione del volvolo non ha portato a una ricanalizzazione intestinale nei giorni successivi e si è reso necessario un reintervento per il confezionamento di stomie intestinali. Gli esami istologici su campioni biopsici intestinali hanno documentato agangliosi del tratto colico ed ipo-agangliosi del tenue. Anche lo studio radiologico della motilità intestinale ha evidenziato un'attività peristaltica pressoché assente. L'alimentazione è stata garantita attraverso nutrizione parenterale totale associata a minime somministrazioni enterali, discretamente tollerate, per sostenere il trofismo intestinale. Gli approfondimenti sul quadro nefro-urologico hanno permesso di confermare l'idrouretero-

**Figura 1. Poliosi**



**Figura 2. Radiografia torace-addome a 48 ore di vita: importante distensione ileale con anse coliche disabitate**



nefrosi nel distretto renale destro con marcata calicopielectasia (diam AP 2 cm) con massa corticale filtrante ridotta (27.5%), e una marcata ectasia ureterale. La giunzione uretero-vescicale è risultata di difficile identificazione sia all'esame cistoscopico sia allo studio RMN (Figura 3). Il distretto renale sinistro è invece risultato nella norma con adeguata massa filtrante. Il catetere vescicale è stato mantenuto in sede per riscontro di alterazioni nel decorso uretrale nel suo segmento membranoso. Gli accertamenti audiologici di screening sono risultati patologici bilateralmente sia all'esame delle otoemissioni acustiche (TEOAE) che ai potenziali evocati uditivi (ABR). La visita oculistica non ha riscontrato reperti significativi, in particolare alterazioni cromatiche alle iridi. Le ecografie encefaliche non hanno documentato anomalie patologiche. Si segnala presenza di piccolo difetto interventricolare muscolare privo di significatività emodinamica. Alla luce del complesso quadro malformativo e dell'anamnesi familiare, la consulenza genetica ha disposto la ricerca mirata per mutazioni correlabili a Sindrome di Waardenburg (WS), permettendo l'identificazione di una mutazione omozigote del gene EDN3 (c.364G>T - p.Glu22\*). La medesima mutazione è stata documentata in stato di eterozigosi in entrambi i genitori, identificandoli come portatori sani. Al momento il piccolo Y. è degente presso un'altra unità operativa al fine di completare il percorso chirurgico specialistico per l'anomalia intestinale e urologica. Le sindromi di Waardenburg (WS) sono un gruppo di patologie ereditarie, generalmente a trasmissione autosomica dominante, con presentazione clinica eterogenea data la penetranza variabile. Esse sono caratterizzate da sordità neurosensoriale (20-70%) in genere non progressiva e di grado variabile, malformazioni cocleari (agenesia dell'organo del Corti, aplasia del canale semicircolare laterale), anomalie della pigmentazione come eterocromia dell'iride (15-30%), poliosi (ciocca bianca di capelli su linea mediana), ciglia bianche, aree cutanee ipomelanosiche, incanutimento precoce; anomalie nello sviluppo dei tessuti derivati dalla cresta neurale (osso frontale, gangli enterici, cellule sensoriali e melanociti) e distopia dei canti oculari [1]. La WS è la forma più comune di sordità congenita ereditaria; tra i sordomuti è stata osservata fino al 3% dei casi. L'incidenza complessiva, secondo le ultime revisioni, è di circa 1:50.000 nati e non si riscontra prevalenza di genere, razza o etnia. Sulla base di criteri clinici e genetici, la sindrome è stata suddivisa in 4 sottotipi:

1. WS1 forma classica (30-40%) con distopia dei canti, anomalie della pigmentazione, sordità neurosensoriale;
2. WS2 forma classica priva di distopia dei canti (60-70%);
3. WS3 associata ad anomalie muscoloscheletriche (anomalie degli arti, ipoplasia, fusione delle ossa del carpo, sindattilie);
4. WS4 come WS2 associata a:
  - neuropatia periferica demielinizante e/o leucodistrofia centrale demielinizante (4A);
  - a malattia di Hirschsprung con ostruzione intestinale (4B).

La sindrome è causata da mutazioni dei geni che controllano l'embriogenesi melanocitaria e che conducono a un difetto nella migrazione e differenziazione delle cellule della cresta neurale e dei tessuti che da essa derivano (osso frontale, muscoli degli arti, gangli enterici). I geni coinvolti in tali processi sono diversi (PAX3, EDN3, EDNRB, MITF, SOX10), ciò spiega l'elevato grado di eterogeneità genetica della sindrome [1-2]. In particolare, mutazioni in del gene EDN3, come nel caso sovraesposto, sono state identificate in soggetti affetti da WS che presentavano specificamente anomalie di pigmentazione cutaneo o degli annessi,

**Figura 3. RMN per studio nefrourologico: idroureteronefrosi destra con marcata calicopielectasia, distretto renale sinistro nella norma, catetere vescicale in sede**



ipoacusia neurosensoriale, ipogangliosi o agangliosi intestinale (WS-4B). La WS4 o sindrome di Shah-Waardenburg è una neurocristopatia rara (più di 50 casi in letteratura) caratterizzata dall'associazione tra la WS2 ed il megacolon congenito (malattia di Hirschsprung) dovuto all'assenza delle cellule gangliari a livello del plesso mioenterico di Auerbach e del plesso sottomucoso di Meissner. Il limite inferiore del tratto agangliare è localizzato costantemente a livello dello sfintere anale interno mentre il limite superiore è situato più frequentemente a livello retto-sigmoideo (80%) e nelle "forme lunghe" colpisce l'intero tratto colico (20%). Il coinvolgimento ileale esteso, quasi sub-totale, è assai raro ed accompagnato da notevoli complicazioni clinico-chirurgiche [2-4]. Gli individui affetti già nel periodo neonatale presentano anomalie della pigmentazione (poliosi, eterocromia dell'iride, aree ipomelanosiche), sordità neurosensoriale precoce in associazione con ostruzione intestinale, che in alcuni casi può manifestarsi entro 48 ore dalla nascita con mancata/ritardata emissione di meconio, distensione addominale, vomito biliare che può richiedere un intervento chirurgico d'urgenza. Le mutazioni genetiche correlabili a WS4 sono EDN3 (gene per endotelina-3), EDNRB (gene per il recettore dell'endotelina B), e nel gene SOX10 (Sex determining Region Y-related HMG-box). La forma WS4 è l'unica che si manifesta con ereditarietà autosomica recessiva con penetranza peraltro variabile [2]. Il sospetto diagnostico si basa su un'accurata anamnesi, sulla storia familiare e su un dettagliato esame clinico. Lo screening audiologico (TEOAE + ABR clinici) è essenziale per identificare alterazioni a carico del sistema uditivo. Utile la visita oculistica anche se l'eterocromia iridea può mancare o esprimersi in età successiva [1]. In particolare per la WS4 può essere utile una valutazione del tempo di transito intestinale ma è essenziale la raccolta di biopsie multiple per caratterizzare l'espressione gangliare e l'estensione del deficit neuronale [3-4]. La consulenza genetica è strumento essenziale per una ricerca mirata verso mutazioni

specifiche e ottenere una diagnosi molecolare certa. Le principali patologie da considerare in diagnosi differenziale sono: Iperlorismo, Piebaldismo, Albinismo Oculare tipo 1, Sindrome di Usher II. Il trattamento si basa sulla gestione della malattia di Hirschsprung e sull'impianto di dispositivi cocleari. Garantendo questo approccio multidisciplinare lo sviluppo psicomotorio risulta normale. Morbilità e mortalità sono strettamente correlate all'anomalia dello sviluppo intestinale, in particolare all'estensione del segmento aganglionico [1-4]. Il caso di Y. riguarda una sottoforma poco frequente (WS4B) di una sindrome rara, peraltro caratterizzata da una variante eccezionale con un tratto agangiare intestinale estremamente esteso. Da un'analisi preliminare della letteratura scientifica non emergono casi di WS4B associati a malformazioni del tratto genito-urinario il che rende l'evento ancor più meritevole di approfondimenti. La complessità del caso e la gravità delle complicazioni emerse hanno impegnato il personale medico con un approccio multidisciplinare e l'equipe infermieristica con un'assistenza intensiva eccezionale, offrendo un'opportunità di crescita professionale colta da tutto lo staff dipartimentale.

### Bibliografia

1. Read AP, Newton VE. - Waardenburg syndrome – Journal of Medical Genetics 1997 Aug;34(8):656-65.
2. Edery P, Attie T, Amiel J, et al. Mutation of the endothelin-3 gene in the Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome) Nature Genetics 1996; 12:442-4
3. Mahmoudi A., Rami M, Khattala K, et al. - Shah-Waardenburg syndrome - The Panafrican Medical Journal 2013; 14:60
4. Shim WK, Derieg M, Powell BR et al. - Near-total intestinal aganglionosis in the Waardenburg-Shah syndrome - Journal of Pediatric surgery 1999 Dec; 34(12):1853-5

### Corrispondenza

cacciatore.euro@gmail.com

### Un caso di PRES

Carlotta Toffoli<sup>1</sup>, Alessandra Boncompagni<sup>1</sup>, Ilaria Mariotti<sup>2</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>1,2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienza Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

### Caso clinico

Descriviamo il caso di una bambina di 5 anni ricoverata presso il nostro reparto di oncematologia pediatrica per leucemia acuta tipo B matura. Gli esami di stadiazione (TC encefalo, ecografia addome e rachicentesi), non evidenziavano presenza di malattia in tali sedi. La bambina iniziava pertanto la terapia con vincristina, ciclofosfamide, prednisolone e rituximab secondo protocollo AIEOP NHL ritux -2010. In undicesima giornata di terapia, dopo la seconda dose di Rituximab, assistevamo a comparsa, in apiressia, di alterazione della coscienza con crisi di agitazione, difficoltà all'eloquio (ripetizione di parole e frasi), deviazione dello sguardo verso sinistra e movimenti stereotipati coreoformi

degli arti superiori ed inferiori. Il valore della pressione arteriosa era in range per sesso ed età. Veniva pertanto eseguita TAC encefalo con mezzo di contrasto in urgenza che mostrava aree ipodense a sede cortico- sottocorticale in regione parietale parasagittale bilaterale, occipito-parietale destra e temporo-occipito-parietale-sinistra (Figura 4). Il quadro era compatibile con encefalopatia posteriore reversibile (PRES) su base tossica. A completamento diagnostico si eseguiva elettroencefalogramma con evidenza di un tracciato lento in assenza di anomalie epilettiformi. Si sospendeva pertanto la terapia chemioterapica in atto e si iniziava terapia antiepilettica con levetiracetam. A distanza di 6 giorni si eseguiva RMN encefalo che confermava il quadro di PRES, visibile sotto forma di alterazione del segnale sottocorticale in sede occipitale bilaterale, parieto-occipitale parasagittale bilaterale, e cerebellare posteriore bilaterale, prive di effetto massa e di enhancement contrastografico (Figura 5). Nei giorni successivi, persistevano episodi di agitazione con crisi di allucinazioni visiva, si aggiungeva pertanto terapia con carbamazepina. La sintomatologia è progressivamente migliorata con risoluzione dopo circa 15 giorni.

### Discussione

La sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è una sindrome neurologica reversibile ad esordio acuto-subacuto, caratterizzata da cefalea, confusione mentale, disturbi della vista e crisi comiziali a cui si associano segni radiologici specifici di edema cortico-sottocorticale dei lobi cerebrali parietali e occipitali. L'incidenza non è nota, si riconoscono patologie tipicamente a rischio quali stati infettivi/sepsi, tumori, trapianti, malattie autoimmunitarie e alcuni farmaci predisponenti (es. cortisonici, chemioterapici, immunosoppressori). L'eziologia è controversa. Una disfunzione della barriera emato-encefalica è alla base delle due ipotesi maggiormente accreditate. L'aumento della pressione arteriosa causerebbe un incremento della perfusione cerebrale con conseguente formazione di edema da iperperfusione. In alternativa, il danno citotossico diretto a carico delle cellule endoteliali sommato all'azione delle citochine infiammatorie, causerebbero un vasospasmo da cui deriverebbe edema da ipoperfusione [1]. I lobi occipitale e parietale sono coinvolti

Figura 4. TC encefalo, quadro di PRES

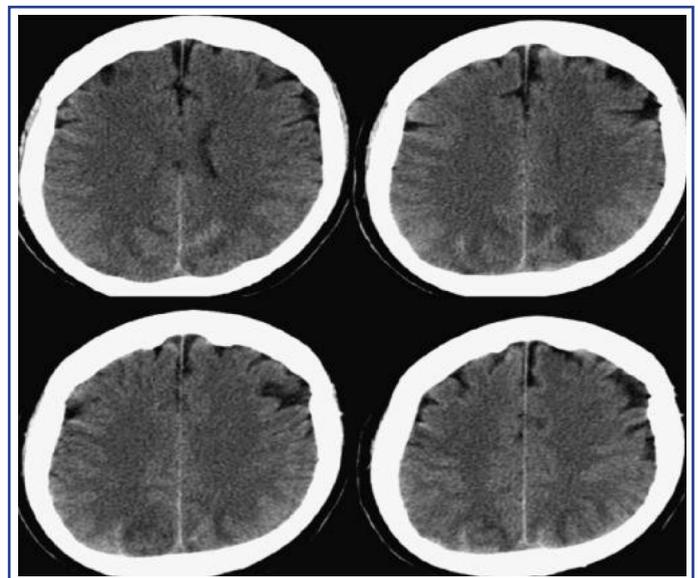
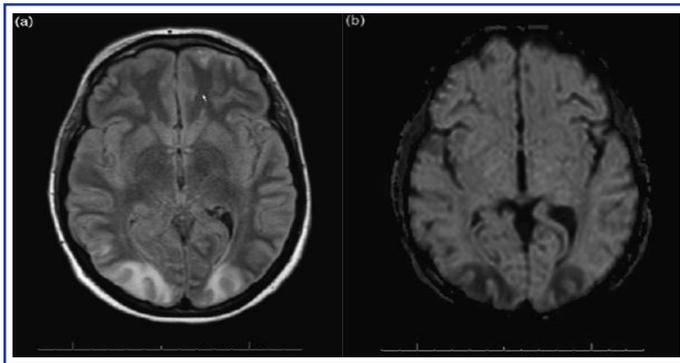


Figura 5. RMN encefalo, quadro di PRES



in oltre il 90% dei casi. La predilezione per la circolazione posteriore sembra essere legata alla scarsa innervazione simpatica delle arteriole del sistema vertebro-basilar rispetto a quelle della circolazione anteriore con conseguente suscettibilità al danno da iperperfusion secondario ai picchi ipertensivi [2]. A causa della presentazione acuta e aspecifica, deve essere posta diagnosi differenziale con altre patologie del SNC quali trombosi venosa cerebrale, emorragia, localizzazione e/o progressione di malattia neoplastica in sede cerebrale, infarto ischemico, vasculite ed encefalite infettiva. La trombosi venosa cerebrale più di tutte può presentarsi con caratteri clinici e radiologici di PRES: lo studio Angio-TAC permette di differenziarla nella totalità dei casi [3]. La terapia si basa sulla immediata sospensione del farmaco responsabile, eventuale utilizzo di anti-ipertensivi in caso di ipertensione, e trattamento specifico se compaiono crisi convulsive. Generalmente i sintomi si risolvono in 3-8 giorni, mentre le lesioni alla RM più lentamente (qualche settimana). La prognosi è generalmente buona, se riconosciuta precocemente il quadro è reversibile e la ricorrenza è rara [4].

### Conclusioni

La PRES è una condizione a esordio acuto-subacuto, reversibile e deve essere sospettata in bambini con cefalea, confusione mentale, disturbi della vista e convulsioni. La presenza di tipiche lesioni alla RM encefalo è la condizione sine qua non e ci permette di confermare il sospetto clinico. Fattori predisponenti sono l'ipertensione arteriosa e/o il trattamento con farmaci quali chemioterapici e immunosoppressori. Il trattamento consiste nella sospensione del farmaco responsabile ed eventuale utilizzo di anti-ipertensivi. La prognosi è buona e la ricorrenza rara, pertanto è fondamentale riconoscerla tempestivamente.

### Bibliografia

1. AU Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996.
2. Kandt RS, Caoili AQ, et al. Hypertensive encephalopathy in children: neuroimaging and treatment. *J Child Neurol* 1995;
3. Casey SO et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;
4. AU Raj S, Overby P, Erdfarb A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence and associated factors in a pediatric critical care population. *S Pediatr Neurol.* 2013 Nov

### Corrispondenza

carlotta.toffoli@gmail.com

## Quando la testa governa il cuore

Caterina Spada<sup>1</sup>, Elisa Pietrella<sup>1</sup>, Elisa Caramaschi<sup>2</sup>, Patrizia Bergonzini<sup>2</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>1-2</sup>

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

2. Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

### Introduzione

La malformazione aneurismatica della vena di Galeno è una condizione rara, con un'incidenza di 1% tra tutte le anomalie vascolari artero-venose fetali [1]. L'aumentata morbilità e mortalità associate a tale condizione sono soprattutto connesse all'insufficienza cardiaca fetale o neonatale, conseguente all'importante shunt sistemico, che determina cardiomegalia, deficit ventricolare e ipertensione polmonare. In base alla sede la malformazione può essere classificata in vera (lo shunt artero-venoso occorre direttamente nella vena di Galeno) o secondaria (lo shunt artero-venoso è localizzato in vicinanza della vena di Galeno). Le manifestazioni cliniche dipendono dalle dimensioni dell'aneurisma di Galeno, dall'entità dello shunt artero-venoso e dall'età di insorgenza. Si distinguono due forme: una forma severa, caratterizzata da insufficienza cardiaca congestizia in utero o neonatale, e una forma lieve, che si manifesta nell'infanzia. I neonati tendono a presentare un'insufficienza cardiaca ad alta portata, ipertensione polmonare e, nei casi più severi, insufficienza multiorgano; nell'infanzia le manifestazioni più comuni sono idrocefalo, crisi convulsive o ritardo neuro-cognitivo; in età adolescenziale-adulta si presenta di norma con cefalee o emorragia intracranica. Se l'insufficienza cardiaca si manifesta oltre il periodo neonatale, è di tipo lieve-moderato e può essere controllata da terapie mediche [2]. La cattiva prognosi associata a tale condizione è causata dal rapido sviluppo dell'insufficienza multiorgano e dall'ipoperfusione del parenchima cerebrale intatto per il fenomeno di "furto" ematico da parte della malformazione vascolare. Ci sono due principali tecniche di trattamento: la diretta rimozione chirurgica o l'embolizzazione intravascolare. Con l'introduzione della tecnica endovascolare la mortalità ha raggiunto un'importante riduzione [1].

### Caso clinico

Vi presentiamo il caso di XY, nato a 38 settimane di età gestazionale da parto spontaneo, in seguito a gravidanza normodecorsa. Buon adattamento post-natale. Peso alla nascita 2.560 gr. Non familiarità per cardiopatie congenite o altre patologie di rilievo. Si riscontrava alla prima visita la presenza di una piccola tumefazione sovraorbitale e palpebrale sinistra, ipotizzata conseguente al trauma del parto. XY veniva ricoverato a 3 giorni di vita per ittero fisiologico. A 20 giorni di vita veniva visto dal Curante per scarso accrescimento e difficoltà dell'alimentazione. Per riscontro di ritmo di galoppo veniva eseguita ecocardiografia, che documentava disfunzione ventricolare sinistra e DIA multipli (ostium secundum e cavale inferiore) con shunt sx-dx. Veniva inviato presso la Cardiologia Pediatrica di Bologna, dove veniva confermato il quadro di disfunzione ventricolare sinistra e ipertensione polmonare con segni di congestione polmonare

all’RX torace. Veniva quindi iniziata terapia con diuretico dell’ansa e ACE inibitore, a cui veniva successivamente aggiunto un beta-bloccante, con progressivo miglioramento clinico. In approfondimento diagnostico venivano eseguite indagini metaboliche per valutare le possibili cause dello scompenso. Veniva dimesso dopo 8 giorni con diagnosi di “iniziali segni di scompenso cardiaco in transitoria disfunzione ventricolare sinistra e ipertensione polmonare” in terapia per os con furosemide, carvedilolo, canreonato di potassio e veniva impostato follow-up a distanza. A circa 2 mesi di vita veniva condotto alla nostra attenzione per persistenza della tumefazione sovraorbitale e palpebrale sinistra, presente sin dalla nascita. In considerazione di tale dato e dello scompenso cardiaco di origine sconosciuta, si decideva di eseguire un esame di approfondimento neuroradiologico in elezione. La RMN encefalo mostrava una malformazione vascolare complessa, caratterizzata da strutture venose ectasiche con dilatazioni aneurismatiche in diretta comunicazione con le arterie cerebrali posteriori e corioidee posteriori nella regione del trigono del ventricolo laterale sinistro; riduzione quantitativa della sostanza bianca emisferica sinistra prevalente in sede occipito-parietale ove concomitava aspetto ulegirico delle circonvoluzioni cerebrali e dilatazione ex-vacuo del ventricolo laterale sinistro (**Figura 6**); in sede palpebrale e sovraorbitaria si-

nistra si osservava la presenza di strutture venose ectasiche come da emangioma. Veniva trasferito pertanto alla Neurochirurgia dell’Ospedale Gaslini di Genova, dove veniva sottoposto a intervento endovascolare di embolizzazione. Veniva quindi dimesso dopo circa 15 giorni di degenza in buone condizioni cliniche generali e neurologiche con diagnosi di MAV della vena di Galeno. Eseguito successivo ricovero a circa 3 mesi di distanza per eseguire un ulteriore intervento di embolizzazione (**Figura 7**).

#### Outcome e follow-up

XY prosegue follow-up neuroradiologico e neurochirurgico. Come approfondimento diagnostico sono stati eseguiti CGHar-ray e analisi mutazionale del gene RASA1 (associato a malformazioni artero-venose), risultati privi di mutazioni causative del quadro clinico. I controlli seriati cardiologici hanno documentato una progressiva normalizzazione della funzionalità ventricolare sinistra, permettendo una completa sospensione della terapia a circa 9 mesi di vita. A circa 1 anno di vita XY veniva ricoverato d’urgenza per un episodio di stato di male in apiressia. In corso di ricovero sono stati eseguiti una TC cerebrale che escludeva sanguinamenti in atto e un EEG sonno/veglia, con riscontro di onde lente puntute in sede temporo-occipitale sinistra, compatibile con la sede del progresso riscontro di ulegiria in RMN. Si

Figura 6

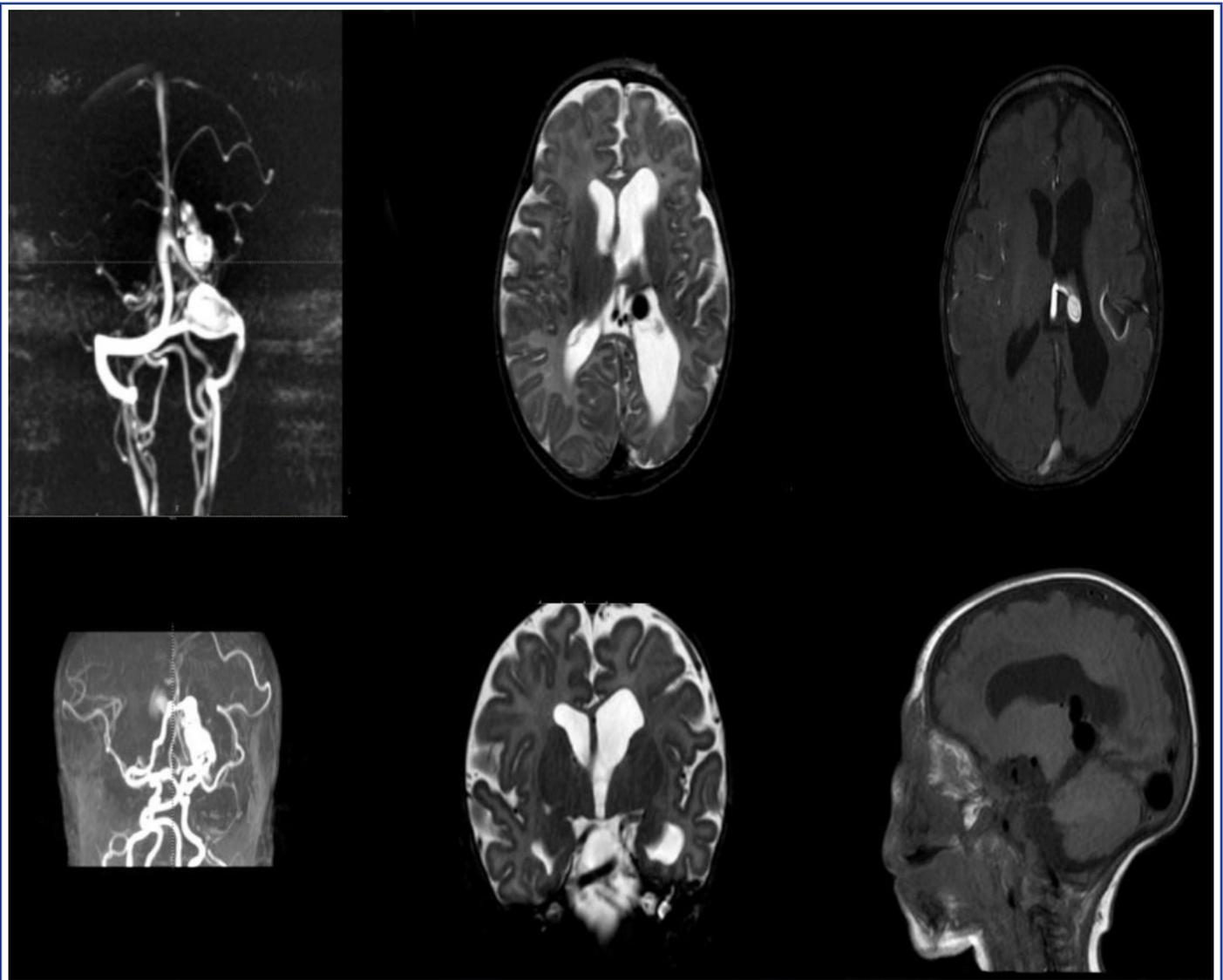
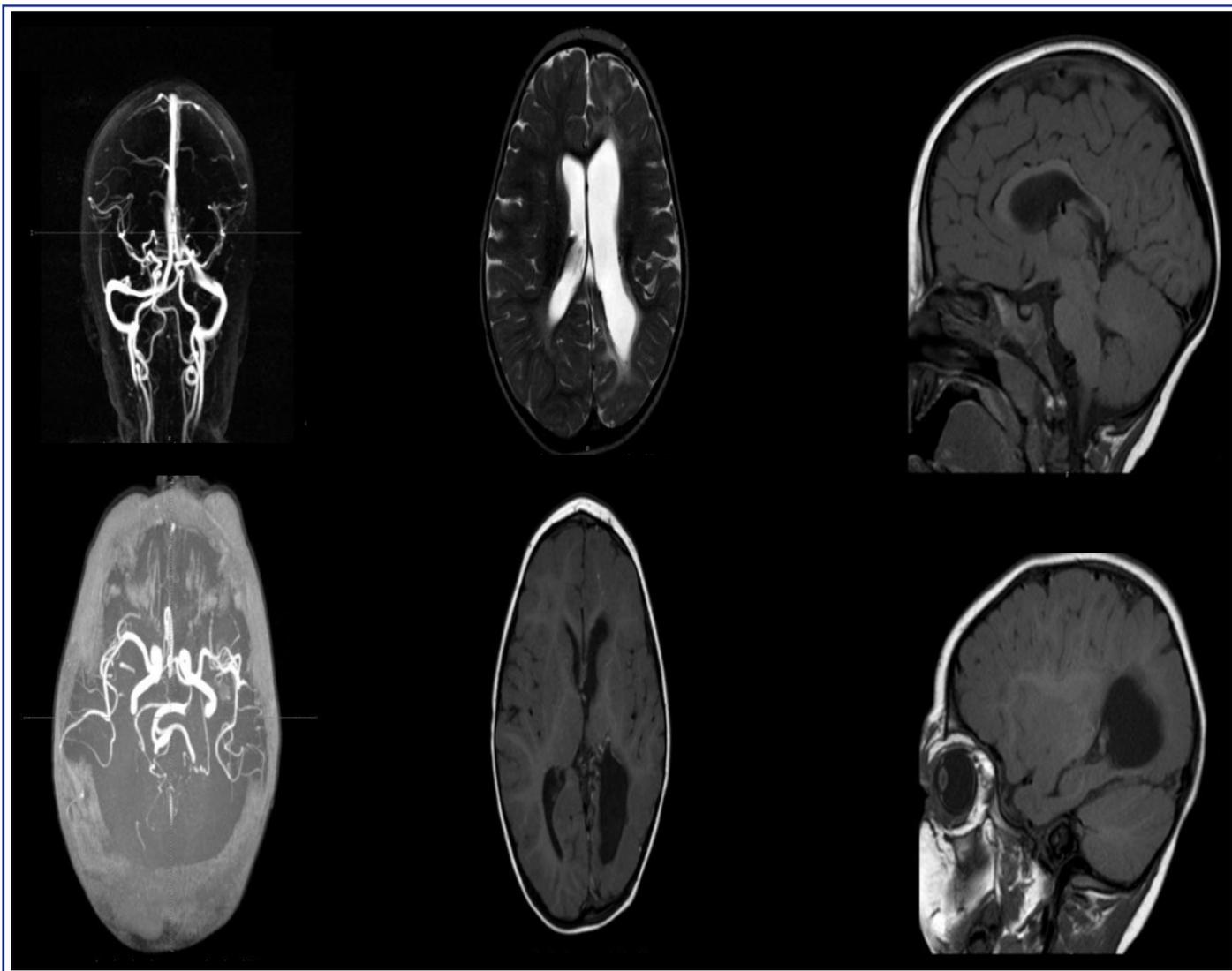


Figura 7



iniziava terapia antiepilettica con levetiracetam, programmando un adeguato follow-up clinico e neurologico pediatrico. Il piccolo attualmente, a 1 anno e 3 mesi di vita, presenta condizioni cliniche stabili, con normale acquisizione delle tappe di sviluppo neuro-motorio, buona interazione, obiettività nella norma.

#### Discussione

Grazie alle continue scoperte mediche in ambito delle malformazione artero-venose, l'aneurisma della vena di Galeno è stata più volte descritta e aggiornata. Tale malformazione è il risultato della connessione tra vasi primitivi coroidali e la vena mediana proencefalica e si sviluppa tra la 6° e la 11° settimana di vita fetale. Si distinguono differenti tipi, nel nostro caso è determinato dalla dilatazione secondaria della vena di Galeno per aumento flusso in ingresso a seguito di malformazione artero-venosa [1]. Riguardo le manifestazioni cliniche di questa condizione, dipendono dall'età di insorgenza e dell'entità dello shunt. Nell'epoca fetale può non insorgere l'insufficienza cardiaca poiché le basse resistenze vascolari nella malformazione artero-venosa sono bilanciate dalla bassa resistenza dell'unità utero-placentare. L'esclusione del circolo placentare e l'aumento delle resistenze sistemiche alla nascita favorisce il flusso attraverso la malformazione artero-venosa, portando a una riduzione del circolo siste-

mico e a un'insufficienza cardiaca da alta portata. Le dimensioni della fistola determinano l'entità dello shunt artero-venoso e di conseguenza il tempo di insorgenza dello scompenso cardiaco. Per le basse resistenze a livello cerebrale, la maggior parte dell'output sinistro si dirige in tale sede, con conseguente riduzione del flusso ematico sistemico, severa acidosi lattica, insufficienza multiorgano e ipertensione polmonare. Durante la diastole, la perfusione sistemica si riduce ulteriormente per il furto ematico nella malformazione aneurismatica, che produce il caratteristico reversed flow diastolico in aorta discendente [3]. Il medesimo fenomeno di furto in diastole causa una riduzione del flusso sanguigno coronarico che, in combinazione all'aumento pressorio ventricolare, può portare a riduzione della perfusione miocardica o perfino ad ischemia, con ulteriore compromissione della funzionalità cardiaca [4]. Nell'ambito degli esami strumentali, la radiografia del torace mostra uno slargamento dell'ombra cardiaca, con predominanza delle sezioni destre. L'elettrocardiogramma può documentare anomalie del tratto ST e onda T. L'ecocardiografia spesso riscontra una normale morfologia cardiaca e dei grandi vasi ma con un ventricolo destro dilatato e non compliant e con pressione arteriosa polmonare sovra-sistemica; il ventricolo sinistro al contrario è spesso iperdinamico e non dilatato. Inoltre possono essere osservati

uno slargamento dell'arco aortico e della vena cava superiore. La TC e la RMN cerebrale danno una chiara dimostrazione delle malformazioni artero-venose intracraniche. L'angiografia cerebrale può eventualmente descrivere in modo accurato l'anatomia vascolare, essenziale per la decisione del trattamento [2]. Il trattamento dell'anomalia vascolare di Galeno comprende inizialmente la stabilizzazione cardiovascolare tramite un miglioramento dell'output cardiaco sistemico non-cerebrale. Questo si raggiunge tramite la riduzione delle resistenze sistemiche e polmonari, il miglioramento dell'output cardiaco e della funzionalità miocardica. Nella maggior parte delle situazioni vengono utilizzati vasodilatatori, in combinazione con agenti inotropi, se necessario. In circa la metà dei casi non si raggiunge comunque la stabilità cardiovascolare. Il trattamento chirurgico ha ormai un ruolo marginale, in quanto si preferisce l'embolizzazione endovascolare. Lo sviluppo della tecnica endovascolare ha migliorato la cattiva prognosi associata alla patologia. L'obiettivo della tecnica endovascolare è quella di ristabilire il bilancio emodinamico, raggiungendo una cura da un punto di vista più fisiologico che anatomico [2-4]. Il trattamento può essere eseguito in più fasi, per evitare rapide modificazioni emodinamiche, che possono portare a emorragie parenchimali ed eventi trombotici massivi. Un'ottima finestra terapeutica è tra i 4-5 mesi di età, per massimizzare l'efficacia dell'intervento e minimizzare i rischi del ritardo nella maturazione cerebrale. Se il trattamento viene differito oltre, la correzione dell'idrocefalo può non essere più possibile e le sequele neurologico-cognitive possono diventare permanenti [4]. In conclusione, la malformazione aneurismatica della vena di Galeno è una patologia rara, che può manifestarsi con segni di insufficienza cardiaca congestizia. E' quindi cruciale considerarla all'interno delle diagnosi differenziali di scompenso cardiaco neonatale, per minimizzare il ritardo diagnostico. L'auscultazione della fontanella bregmatica può rivelare la presenza di un soffio, dato dalla turbolenza del flusso all'interno della malformazione: un esame clinico attento può quindi indirizzare in maniera decisiva il sospetto diagnostico [3]. Il target terapeutico iniziale è il miglioramento della circolazione sistemica non cerebrale e la riduzione delle resistenze vascolari. Quando è raggiunta la stabilizzazione cardio-vascolare.

#### Bibliografia

1. Bohiltea RE, Turcan N, Mihalea C, et al. Ultrasound prenatal diagnosis and emergency interventional radiologic therapy of Galen aneurysmal malformation in a newborn. *Maedica* 2016; 11(4): 334-340
2. Recinos PF, Rahmathulla G, Pearl M, et al. Vein of Galen malformations: epidemiology, clinical presentations, management. *Neurosurg Clin N Am.* 2012; 23(1):165-77.
3. Mathews AZ, Ighanesebhor S, Richens T, et al. Heart failure in the new born; vein of Galen aneurysmal malformation. *BMJ Case Rep.* 2013 Jan 23;2013.
4. De Beritto T, Khan OA, Hageman JR, et al. Vein of Galen arteriovenous malformation in a neonate. *Pediatric Annals* 2015; 44(10): e243-e24

#### Corrispondenza

catespa@gmail.com

## Un ittero protratto

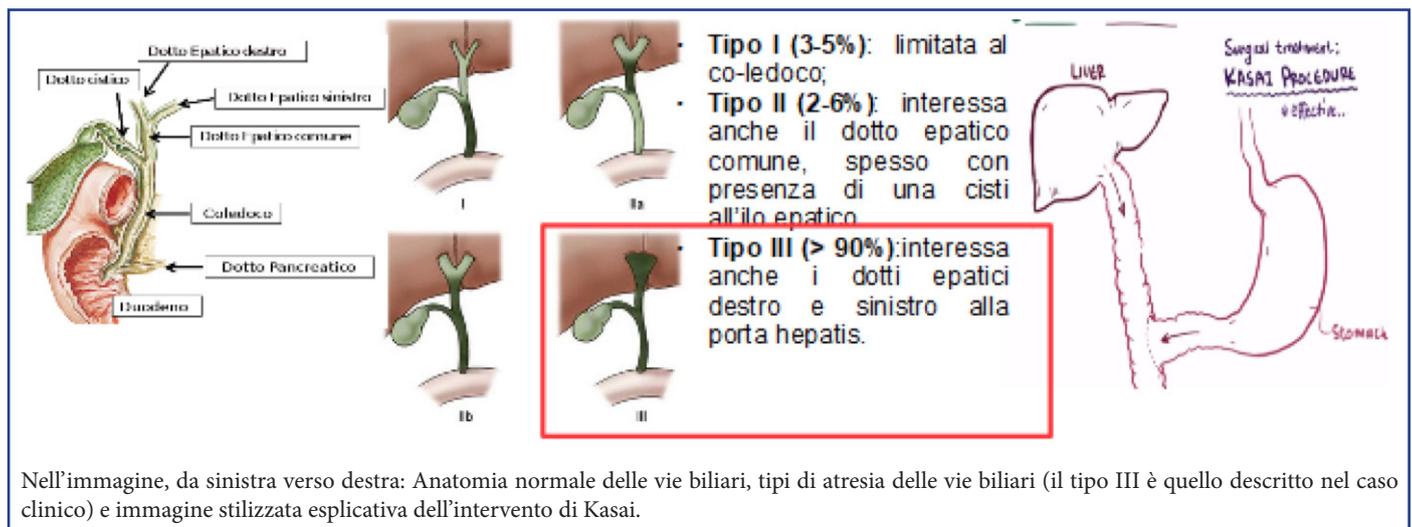
Marilena Maltese, Pierpacifico Gismondi

Clinica Pediatrica - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

### Caso clinico

B. è nata a 38+3 settimane da TC per pregresso taglio cesario, dopo gravidanza caratterizzata da diabete mellito di tipo 2 insulino-dipendente. Familiarità per Sindrome di Aicardi-Goutières, per cui durante la gravidanza è stata eseguita villocentesi con riscontro di cariotipo 46 XX ed eterozigosi per S. Aicardi-Goutières. Alla nascita B. (peso 3.230 gr) ha presentato un buon adattamento neonatale (APGAR 9-9); in considerazione del diabete mellito materno, sono stati eseguiti nutrimento enterale precoce e monitoraggio glicemico, risultato nella norma. Al momento della dimissione, a 48 ore dalla nascita, l'obiettività generale era nella norma, il calo ponderale era fisiologico (8%) e la bilirubina transcutanea era 12.1 mg/dL, nella norma per le ore di vita. Anamnesi familiare: fratello di 2 anni affetto da Sindrome di Aicardi-Goutières. Cugino materno deceduto a 18 mesi per malformazione epato-biliare non specificata (riferita insorgenza di ittero a pochi mesi di vita, non disponibile documentazione). Dalle prime settimane di vita riferito peggioramento dell'ittero sclerocutaneo, dunque su indicazione del Curante, a 44 giorni di vita, B. aveva eseguito esami ematochimici con evidenza di iperbilirubinemia totale (9.8 mg/dl) con aumento della bilirubina diretta (5.3 mg/dl) e ipertransaminasemia (AST 149 U/L), aveva eseguito inoltre urocoltura (negativa) ed esame urine, con riscontro di bilirubinuria (0.6 mg/dl) e presenza di leucociti (30/uL) e cristalli (299/uL). A 57 giorni di vita la paziente ha presentato sintomatologia emetica (due episodi di vomito), dunque è stata inviata dal Curante alla nostra attenzione e nel sospetto di ittero colestatico è stata ricoverata per gli accertamenti e le cure del caso. All'ingresso in reparto la piccola presentava parametri vitali nella norma ed era in buone condizioni generali, vigile e reattiva. Si rilevavano: cute normotrofica con sfumatura itterica diffusa, colorazione itterica delle sclere, tono muscolare adeguato, riflessi neonatali normoevocabili, FA normotesa. Al torace: murmure vescicolare normotrasmeso, non rumori patologici aggiunti, toni cardiaci validi e ritmici, pause libere, polsi periferici validi e simmetrici. Addome meteorico ma trattabile, con ernia ombelicale facilmente riducibile. Non splenomegalia. La madre riferiva alvo regolare con feci normocoliche. Sono stati eseguiti esami ematochimici che hanno confermato iperbilirubinemia a prevalenza di bilirubina diretta e quadro di colestasi peggiorato rispetto al controllo precedente (bilirubina totale 13.7 mg/dL, bilirubina diretta 7.9 mg/dl, AST 257/U/L, ALT 182 U/L, gamma-GT 1369 U/L). E' stata eseguita inoltre ecografia addome completo che ha mostrato lieve ascite con falda fluida periepatica, colecisti contratta nonostante il digiuno e impossibilità a riconoscere il coledoco. Nel sospetto di atresia delle vie biliari la paziente è stata trasferita presso altra U.O.C di Chirurgia Pediatrica dove, a 59 giorni di vita, è stata eseguita biopsia epatica con riscontro di un quadro istologico compatibile con colestasi extraepatica. A 62 giorni di vita sono stati eseguiti colangiografia intraoperatoria (che ha confermato la diagnosi di atresia delle vie biliari di tipo III), misurazione della pressione portale (pari a 15 cm di acqua) e intervento chirurgico di porto-enteroanastomosi

Figura 8. Anatomia normale-sottotipi di atresia biliare-intervento di Kasai



secondo Kasai. Contestualmente sono stati eseguiti onfaloplastica e posizionamento di CVC in vena giugulare destra. Durante il ricovero sono state praticate fluidoterapia, nutrizione parenterale, terapia con aldactone, acido ursodesossicolico, omeprazolo, albumina e deltacortene, terapia antibiotica ad ampio spettro e con antimicotici per via sistemica, terapia antalgica con morfina, paracetamolo e ketorolac. E' stata inoltre intrapresa integrazione vitaminica con adisterolo, vitamina K e vitamina E. Il decorso post-operatorio è stato regolare, dalla 2a giornata post-operatoria si è assistito ad apertura dell'alvo (feci dapprima ipocoliche e poi coliche) e dalla 4a giornata, graduale ripresa dell'alimentazione per os, integrata solo inizialmente per gavage tramite sondino NSG. La paziente in 25a giornata post-operatoria è stata trasferita presso la nostra Pediatria, dove è stata ricoverata per 10 giorni per proseguire le cure del caso. Durante la degenza sono state proseguite la terapia antibiotica ad ampio spettro, la terapia cortisonica con schema a scalare, la terapia con Acido ursodesossicolico, Aldactone ed Esomeprazolo e l'integrazione vitaminica (vitamine liposolubili ADEK). La bambina si è mantenuta apiretica, in buone condizioni generali e con parametri vitali nella norma, ha continuato ad alimentarsi validamente con latte di formula di tipo 1 integrato con olio MCT ed ha evacuato regolarmente feci normocoliche. A distanza di un mese dall'intervento chirurgico gli esami ematochimici mostrano riduzione dei valori di bilirubinemia totale e diretta che persistono sopra i limiti di norma (Bilirubina tot 6.3 mg/dl, Bil. diretta 3.5 mg/dl) e delle GammaGT (1032 U/L) con valori di transaminasemia pressochè sovrapponibili ai precedenti (AST 234 U/L, ALT 216 U/L). E' trascorso un mese e mezzo dall'intervento, la piccola è in ottime condizioni generali, la curva ponderale si è mantenuta in ascesa, le feci sono sempre state normocoliche. Prosegue controlli clinici e laboratoristici a cadenza settimanale; ha sospeso la terapia con Aldactone e sta riducendo gradualmente la terapia cortisonica e con l'inibitore di pompa protonica. Continuerà profilassi antibiotica per le colangiti, terapia con Acido ursodesossicolico ed integrazione con le vitamine liposolubili.

### Atresia biliare

L'atresia biliare è una patologia rara, non ereditaria, di origine sconosciuta, che si manifesta nel periodo neonatale. È la causa più comune di ittero chirurgico colestatico in questa fascia di

età e può essere distinta in quattro sottotipi (Figura 8). L'incidenza nella popolazione mondiale varia da 5 a 32/100.000 nati vivi ed è più elevata in Asia e nella regione del Pacifico. In Europa occidentale, l'incidenza è di 1/18.000 nati vivi. L'incidenza è lievemente maggiore nella popolazione femminile [1]. La diagnosi deve essere sospettata in presenza di ittero neonatale, feci ipo-acoliche ed epatomegalia. I livelli di bilirubina totale non sono particolarmente elevati in caso di atresia biliare (abituamente non superano i 6-7 mg/dl) ma l'iperbilirubinemia è prevalentemente diretta. Il quadro istopatologico mostra di solito un danno infiammatorio dei dotti biliari intra- ed extraepatici, con sclerosi e restringimento o addirittura occlusione dell'albero biliare. Questa condizione, se non trattata, esita nella cirrosi e nella morte nel primo anno di vita [2]. Non è disponibile una terapia farmacologia efficace, una volta posta la diagnosi, deve essere eseguito al più presto, nel periodo neonatale, un intervento chirurgico (portoenterostomia di Kasai), in maniera da ripristinare il flusso biliare verso l'intestino (Figura 8). Nel caso in cui l'intervento di Kasai fallisca o insorgano le complicazioni cirrotiche, può essere necessario il trapianto di fegato. Al momento, approssimativamente il 90% dei pazienti con BA sopravvive e la maggior parte presenta una qualità della vita normale [3]. La prognosi si correla direttamente con la precocità con cui è effettuata la terapia chirurgica, che deve essere effettuata non appena si confermi il sospetto diagnostico, e comunque entro 6 settimane di vita. Perché questo sia realizzabile, l'iter diagnostico di un'atresia biliare deve essere completato entro il primo mese. Tuttavia la diagnosi di atresia frequentemente viene posta con ritardo, l'età media al momento dell'intervento è di 71 giorni [2].

### Conclusioni

Ogni ittero che si protrae oltre le 2 settimane di vita è un ittero patologico e necessita di una diagnosi appropriata. L'ittero colestatico (anche quello da atresia delle vie biliari) è a esordio relativamente tardivo (1° mese), si presenta con urine ipercromiche, epatomegalia e può accompagnarsi a decolorazione anche solo parziale e/o intermittente delle feci. Le cause di colestasi neonatale sono molteplici (Tabella 3) e includono sia forme mediche che chirurgiche. Il più urgente intervento in un neonato con ittero colestatico è la somministrazione parenterale di vitamina K. È fondamentale diagnosticare precocemente le forme di colestasi

per cui è disponibile una terapia medica risolutiva o indirizzare precocemente al chirurgo per la opportuna correzione le forme extraepatiche, in primis l'atresia delle vie biliari (**Tabella 4**), che è la principale indicazione all'epatotrapianto in età pediatrica. In caso di atresia biliare l'intervento di Kasai dovrebbe essere eseguito entro le prime 6 settimane di vita; tale intervento permetterà a una percentuale di pazienti vicina all'80% di limitare la progressione della malattia e di avere una sopravvivenza normale senza ittero clinicamente evidente fino al completamento della pubertà, rinviando di almeno una ventina d'anni, e probabilmente, per un gruppo di questi pazienti, "sine die", il momento del trapianto di fegato [3]. Mai trascurare l'ittero protratto oltre le due settimane di vita ed eseguire sempre e rapidamente un iter diagnostico adeguato, così da individuare la causa ed intervenire precocemente e prontamente, soprattutto qualora si ponga diagnosi di atresia delle vie biliari [4].

### Bibliografia

1. Christophe Chardot, Biliary atresia, Orphanet Journal of Rare Diseases 1:28 2006
2. Giuseppe Maggiore, Silvia Caprai, La diagnosi di ittero colestatico nel neonato, Medico e Bambino 3/1999
3. Wong CWY, et al. Long-term Results and Quality of Life Assessment in Biliary Atresia Patients: A 35-Year Experience in a Tertiary Hospital. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017
4. Mitra S, et al. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. Br J Hosp Med (Lond). 2017

### Corrispondenza

marilenamaltese88@libero.it

## Una bambina con tanto dolore e una storia a puntate

Alessandra Iacono<sup>1</sup>, Monica Sprocati<sup>1</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche - Sezione di Pediatria dell'Università di Ferrara e Azienda Ospedaliera Universitaria Arcispedale Sant'Anna di Ferrara.

### Caso clinico

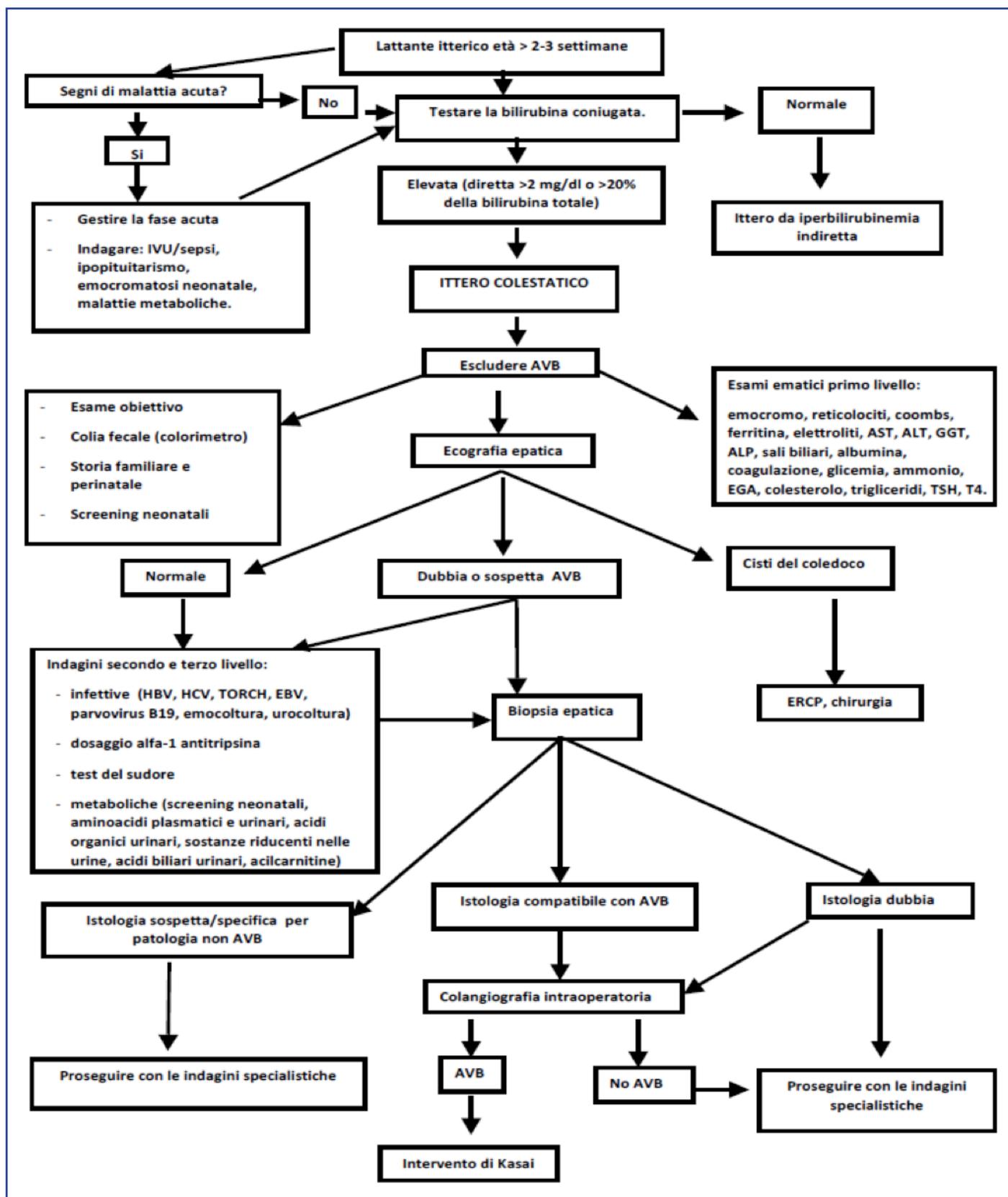
Matilda è una bambina di 10 anni che giunge presso il nostro Ambulatorio di Accettazione pediatrica per gonalgia bilaterale persistente e febbre insorta 2 giorni prima. La bambina, da circa due mesi, presenta un dolore a carico del ginocchio di destra e da un mese anche a carico del ginocchio sinistro; da circa una settimana presenta inoltre dolore al cavo popliteo e limitazione della deambulazione. Il dolore si presenta sia a riposo che sotto sforzo, sia diurno che notturno. In anamnesi non sono descritti recenti episodi infettivi né traumatismi di rilievo. L'anamnesi familiare non risulta significativa. All'ingresso Matilda è in buone condizioni generali, febbrile (T 39.3°C), ha una deambulazione antalgica ad arti inferiori in semiflessione. E' evidente una tumefazione di modesta entità in corrispondenza dell'apofisi tibiale anteriore destra con cute sovrastante indenne; le restanti entesi e le articolazioni appaiono nella norma. La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sono adeguate all'età. Per il resto l'esame clinico risulta normale. Gli esami di laboratorio evidenziano una leucocitosi neutrofila ed aumento degli indici di flogosi (globuli

**Tabella 3. Principali cause di colestasi nel neonato**

Sede della lesione	Condizione morbosa
Intero albero biliare	:: Atresia biliare :: Colangite sclerosante a esordio neonatale
Vie biliari intraepatiche	:: Infezioni: - <i>Pre-natali</i> : CMV, toxoplasmosi, sifilide, rosolia - <i>Perinatali</i> : infezioni batteriche - <i>Post-natali</i> : pielonefrite da <i>E. coli</i>  :: Errori congeniti del metabolismo: - Colestasi familiare progressiva (M Byler) - Deficit da alfa-1-antitripsina - Fibrosi cistica - Malattia di Nienmann-Pick tipo II - Malattia di Gaucher - Malattie perossisomiali - Citopatie mitocondriali - Errori della sintesi degli acidi biliari primari  :: Paucità duttulari: - Sindrome di Alagille - Paucità non sindromiche  :: Colestasi neonatale benigna  :: Altre forme di colestasi intraepatica: - Colestasi secondaria a nutrizione parenterale - Colestasi secondaria a deficit di cortisolo - Colestasi associata a emangiomatosi epatica - Colestasi associata a insufficienza surrenalica - Colestasi post-emolitica - Colestasi criptogenica
Vie biliari extraepatiche	:: Litiasi del coledoco :: Perforazione spontanea :: Stenosi congenita :: Dilatazione congenita delle vie biliari (cisti del coledoco)

bianchi 14.270/mmc, neutrofili 69 %, VES 58 mm, PCR 8.8 mg/dl), LDH, CPK nella norma. Non dati patologici all'esame radiologico ed ecografico delle ginocchia. Si ricovera e si inizia terapia con Ibuprofene con progressivo miglioramento della sintomatologia e degli esami ematochimici, fino a normalizzazione e sfebbramento in 4a giornata di ricovero. Per il dato clinico emerso ad una successiva raccolta anamnestica di migrazione del dolore in diverse sedi (I dito piede sinistro, mano destra, spalle), nel sospetto di un'artrite migrante post-streptococcica, sono stati eseguiti ulteriori esami di laboratorio che non hanno confermato tale eziologia. Viene eseguita una RM delle ginocchia che mostra tubercoli tibiali edemigeni (dx > sin) con una minima borsite bilaterale. Il radiologo sospetta una malattia di Osgood-Schlatter (**Figura 9**). Tale sospetto non convince per l'artrite migrante, la febbre, gli indici di flogosi elevati e per il dolore notturno. Decidiamo quindi di eseguire una TAC che documenta a carico del ginocchio destro un'area di 9 x 4 mm a livello del nucleo di accrescimento apofisario tibiale con margini iperdensi e minuta area calcifica (**Figura 10**). La scintigrafia ossea non documenta iperaccumuli patologici. Si esegue la biopsia ossea alla tibia destra e sinistra che evidenzia un quadro di infiltrazione flogistica cronica degli spazi intertrabecolari, lacune osteoclastiche, orletti osteoblastici. Poniamo quindi diagnosi di CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis) e dimettiamo la piccola con terapia antiinfiammatoria. Ma la storia di Matilda non finisce qui! Infatti dopo circa 2 mesi compare dolore al gluteo di destra. Quindi eseguiamo una RM total Body che mostra plurime

Tabella 4. Iter diagnostico in caso di ittero protratto



localizzazioni di flogosi osteoarticolare oltre a quelle già note: in regione iuxtametatarsaria tibiale bilaterale con ampio edema della spongiosa delle adiacenti epifisi e metafisi, ulteriori aree di edema da localizzazione del processo flogistico sono presenti ad entrambi i versanti della cartilagine di accrescimento del tetto acetabolare di destra ed in regione metafisaria distale della tibia

di sinistra (Figura 11-12). In conclusione documentate 4 localizzazioni di flogosi ossea. Proposto e rifiutato trattamento con bifosfonati, continua trattamento con FANS. La storia di Matilda continua! Dopo ulteriori 4 mesi compaiono una pustolosi del cuoio capelluto, eczema a livello del pube, della mano sinistra e del piede sinistro d un importante dolore in regione dorsale.

Figura 9. Tubercoli tibiali edemigeni (dx > sin) con minima borsite bilaterale



Figura 11. Flogosi in regione iuxtametafisaria tibiale bilaterale e in regione metafisaria distale della tibia sinistra



Figura 10. Area di 9x4 mm a livello del nucleo di accrescimento apofisario tibiale con margini iperdensi e minuta area calcifica

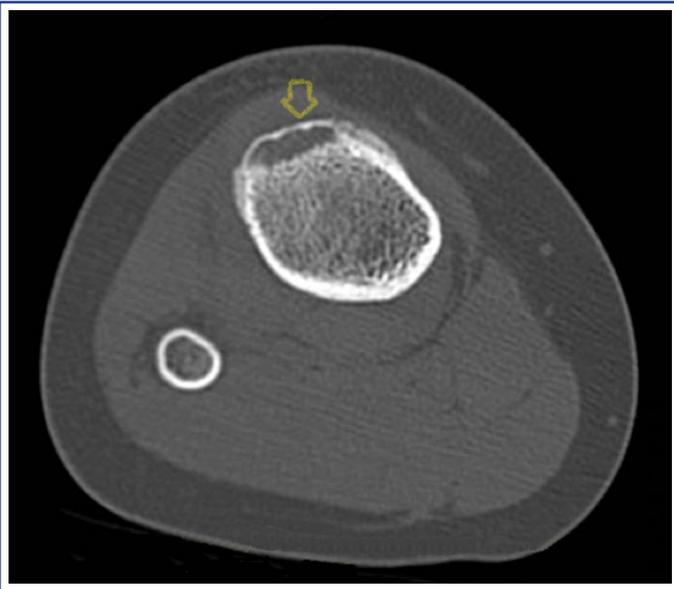


Figura 12. Flogosi ad entrambi i versanti della cartilagine di accrescimento del tetto acetabolare di destra



Confermato il quadro di pustolosi cutanea e alla RM del rachide documentiamo crollo vertebrale di D9 (**Figura 13**). Si posiziona un busto toracico e inizia la terapia con i bifosfonati. Esegue 5 infusioni ev di Pamidronato con buona risposta clinica e regressione dei focolai alla RM total body. Matilda attualmente è in buone condizioni generali, non presenta dolore articolare e la pustolosi è in via di risoluzione. Al momento questa è l'ultima puntata!

Questo caso ci ricorda che...

Davanti ad un dolore articolare cronico ricorrente anche notturno bisogna pensare anche alla CRMO (prevalenza meno di 1-2/1.000.000) [1]!

E' una diagnosi spesso difficoltosa poiché le immagini radiologiche possono non essere dirimenti!

La CRMO non coinvolge solo l'osso, infatti può interessare anche la cute e l'intestino. In particolare circa l'8% dei pazienti con CRMO presenta psoriasi e pustolosi palmoplantare, circa il 10% malattia infiammatoria intestinale e il 10% una forma di acne grave [2].

### Bibliografia

1. Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Bone Spine* 2011 Dec;78(6):555-60. Epub 2011 Mar 26
2. Schnabel A, Range U, Hahn G et al, Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int.* 2016 Dec; 36(12):1737-1745

### Corrispondenza

alessandraiacono@alice.it

## Il torcicollo in età pediatrica: guardiamolo dal verso giusto

*Umberto Fanelli<sup>1</sup>, Patrizia Bertolini<sup>2</sup>, Angelica Barone<sup>2</sup>, Annalisa Arlotta<sup>2</sup>*

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Parma
2. Pediatria e Oncoematologia, Struttura complessa del dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

### Caso clinico

C. giungeva alla nostra attenzione nel maggio 2017, inviato dal medico Curante per persistenza di torcicollo da circa una settimana, associato a progressiva comparsa di sintomatologia emetica (in media 1 episodio/die nei 4 giorni precedenti) e diplopia. La mattina stessa inoltre aveva presentato un episodio di iporeattività diffusa, in assenza di perdita di coscienza. Nei 5 giorni precedenti aveva effettuato terapia antinfiammatoria con Ibuprofene senza riferire beneficio; su consiglio del Curante inoltre, in seguito a riscontro di faringe iperemico e tosse catarrale aveva iniziato terapia antibiotica con Amoxicillina. In anamnesi remota non rilevate patologie degne di nota. L'anamnesi familiare risultava significativa per decessi in età neonatale/infantile per cause non note (4 zii in linea materna) e cefalea. Presso la nostra Accettazione il piccolo si presentava in buone condizioni cliniche, vigile e reattivo; veniva rilevata linfadenomegalia angolo-

**Figura 13. Crollo vertebrale di D9**



mandibolare e laterocervicale bilaterale; all'otoscopia membrana timpanica sinistra iperemica e opacata, membrana timpanica destra non visibile per cerume; faringe iperemico con tonsille ipertrofiche in assenza di essudato; al torace murmure vescicolare normotrasmeso, con alcuni rumori catarrali trasmessi dalle alte vie aeree; obiettività cardiaca e addominale nei limiti. Sulla base della sintomatologia venivano richieste:

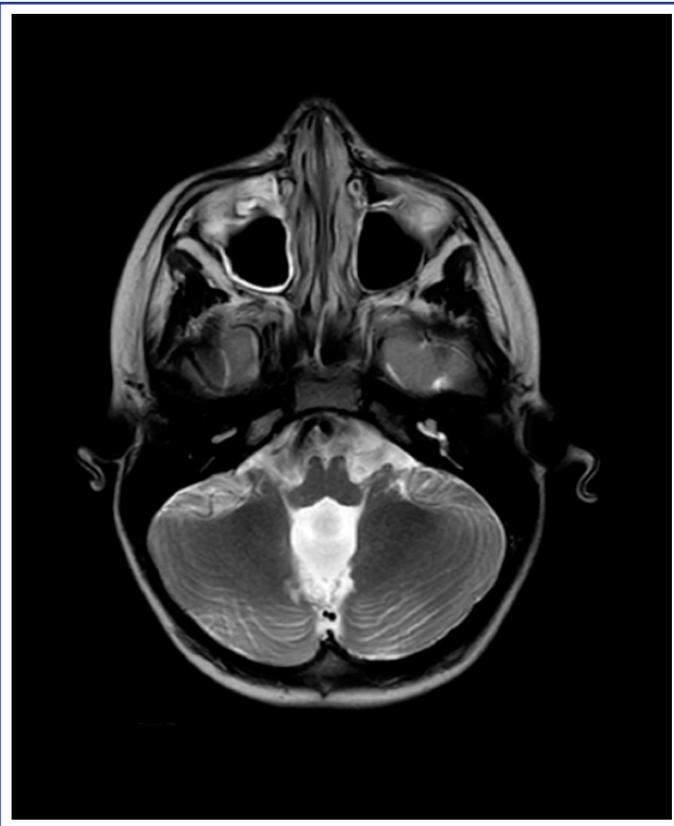
- Consulenza Neuropsichiatrica Infantile la quale rilevava un'incostante tendenza a mantenere il capo verso sinistra e sfumata asimmetria palpebrale (sx < dx). Al momento della visita non riferita diplopia; dubbia instabilità nella marcia in tandem. Restante obiettività neurologica nella norma;
- Consulenza Otorinolaringoiatrica la quale evidenziava marcata ipertrofia tonsillare in assenza di evidenti neoformazioni patologiche;
- Consulenza Oculistica: quest'ultima rilevava aspetto affollato della papilla ottica e lieve tortuosità dell'albero vascolare alla sua emergenza, consigliando di escludere la presenza di ipertensione endocranica con studio neuroradiologico.

In considerazione della storia clinica e dell'obiettività si decideva di ricoverare C. presso il reparto di Pediatria Generale e d'Urgenza per proseguire gli accertamenti. In data 24/05 veniva eseguita RMN encefalo e rachide in toto che rilevava una voluminosa neoformazione mediana della fossa posteriore, a livello del verme inferiore/IV ventricolo (**Figura 14**). Alla luce del referto radiologico veniva quindi eseguita consulenza neurochirurgica che escludeva urgenze in atto e il bambino veniva trasferito presso il reparto di Oncoematologia Pediatrica per la prosecuzione delle cure del caso. Veniva quindi sottoposto ad intervento di asportazione macroscopicamente totale della massa espansiva in fossa cranica posteriore. La prima RMN encefalo di

Figura 14. RMN colonna cervicale con contrasto



Figura 15. RMN colonna dors/toracica con contrasto



controllo, relativamente alla neoformazione mediana della fossa posteriore, a livello del verme inferiore/IV ventricolo, mostrava i limiti della resezione chirurgica corrispondere alla sua intera

estensione e rilevava come la cavità chirurgica fosse sostanzialmente occupata, da contenuto isoliquorale con marginali depositi emorragici/paramagnetici. In seguito, le condizioni cliniche generali e l'obiettività neurologica di C. sono progressivamente migliorate. L'esame istologico eseguito presso l'Anatomia Patologica del Nostro Ospedale ha diagnosticato un medulloblastoma anaplastico a grandi cellule (Gr. 4 WHO), sottogruppo molecolare NON SHH, NON WNT, N-MYC negativo. Seguendo le indicazioni del GdL tumori cerebrali AEIOP è stato quindi proposto ai genitori il trattamento secondo il protocollo per il medulloblastoma ad istologia sfavorevole e di effettuare tale trattamento in collaborazione con i colleghi dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Venivano eseguiti quattro cicli di chemioterapia e, successivamente veniva effettuata RMN di controllo che rilevava risoluzione dell'alterato segnale di natura post-chirurgica lungo i margini della cavità operatoria, collabita rispetto al controllo di maggio; si associava inoltre riassorbimento dell'area endoven-tricolare, dell'edema interstiziale subependimale e delle sottili falde isoliquorali subdurali sopra e sotto-tentoriali emisferiche bilaterali con normalizzazione delle dimensioni delle cavità ventricolari (Figura 15). Nel mese di ottobre C. veniva sottoposto a trapianto autologo di cellule staminali, ben tollerato. Nel mese di gennaio 2018 ha effettuato una nuova RMN encefalo e rachide di controllo che ha mostrato un quadro sostanzialmente invariato, in assenza di segni di recidiva. Attualmente è in attesa, come da protocollo, di effettuare il primo trattamento di radioterapia cranio-spinale.

#### Discussione

Il torcicollo viene definito come una contrazione dolorosa dei muscoli del collo con fissazione della testa in posizione laterale. Può presentarsi in forma congenita o acquisita:

- Torcicollo congenito: la forma più comune di torcicollo, spesso origina da fibrosi del muscolo sternocleidomastoideo e meno comunemente da anomalie neurologiche od ossee. Asimmetria facciale è spesso presente nei bambini con torcicollo congenito, ma raramente in quelli con torcicollo acquisito e a volte viene utilizzata per distinguere le due tipologie.

- Torcicollo acquisito: una grande varietà di condizioni può inoltre causare questo tipo di patologia come risultato di spasmo muscolare cervicale o irritazione nervosa cervicale [1]: cause comuni come l'infiammazione o danno muscolare, infezioni acute, sublussazione rotatoria atlanto-assiale; cause più rare come anomalie ossee cervicali o discali, calcificazione del disco intervertebrale, tumori benigni della colonna cervicale (osteoma osteoide), spondilite, artrite idiopatica giovanile, malformazioni artero-venose, condizioni neurologiche (ipertensione intracranica idiopatica o pseudotumor cerebri, malformazione di Arnold-Chiari); cause legate a patologie gravi come l'ascesso retrofaringeo, la tromboflebite settica della giugulare (Sindrome di Lemierre), danno spinale cervicale, ematoma spinale epidurale e, come nel caso in esame, tumori del sistema nervoso centrale: tra questi il medulloblastoma è la più comune neoplasia maligna pediatrica del SNC, ne rappresenta infatti circa il 15-20%. È classificato come tumore primitivo neuro-ectodermico (PNET) cerebellare. L'età alla diagnosi è compresa tra i 2-8 anni, ma esistono forme anche nel neonato, nel lattante, nell'adolescente e nel giovane adulto, con un rapporto maschi/femmine di 2:1. Origina nella fossa posteriore, principalmente dal verme cerebellare, nel tetto del IV ventricolo. Come tutti i PNET, ha la tendenza a metasta-

tizzare per via liquorale, alla diagnosi infatti la presentazione è metastatica nel 35% dei casi. Sono descritte localizzazioni extra SNC perlopiù nei pazienti adulti [2].

### Conclusioni

Il torcicollo al di fuori del periodo neonatale è un'evenienza abbastanza frequente e riconosce nella grande maggioranza dei casi o un trauma muscolare cervicale di modesta entità o un'inflammatione dei muscoli cervicali in seguito a patologie delle prime vie aeree. Tuttavia, accanto ad eventi causali di modesta rilevanza clinica, esistono delle patologie abbastanza gravi a carico dell'encefalo, del midollo spinale e della colonna cervicale che richiedono sempre, là dove la sintomatologia tende a persistere o a ricorrere, un approfondimento diagnostico. In generale, a differenza del torcicollo congenito, il bambino con torcicollo acquisito ha un'età generalmente maggiore, e il decorso del torcicollo è più acuto. Il primo passo nella valutazione di un bambino con torcicollo consiste nel determinare se richiede un intervento immediato a causa della presenza di un trauma grave. In qualunque caso se viene sospettato un danno spinale è indicata una immediata immobilizzazione del tratto cervicale e un esame neurologico completo [3]. Una valutazione urgente è però indicata anche quando al torcicollo si associano febbre, stridore, cefalea, vomito, deficit neurologico, atassia, tachipnea. In ogni caso, una attenta anamnesi è sempre fondamentale per una diagnosi differenziale.

### Bibliografia

1. Tomczak KK, Rosman NP. Torticollis. *J Child Neurol* 2013; 28:365.
2. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:4961-8.
3. Torticollis. In: *Signs and Symptoms in Pediatrics*, 3rd, Tunnessen WW, Roberts KB (Eds), Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia 1999, p.353.

### Corrispondenza

umberto.fanelli@studenti.unipr.it

# Narrare l'immagine

Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte  
Impressioni di Ambrogina Pirola e Ferdinando Ragazzon



Egon Schiele, *La famiglia*, 1918, olio su tela, 150 × 160.8 cm, Vienna, Österreichische Galerie

Il dipinto proposto, capolavoro dell'austriaco Egon Schiele conservato alla Österreichische Galerie di Vienna, è incompiuto. L'artista vi stava ancora lavorando quando fu stroncato dall'influenza, la micidiale pandemia di febbre 'spagnola', il 31 ottobre 1918 a soli ventotto anni. Sei mesi prima, nonostante la giovane età, aveva ottenuto un riconoscimento clamoroso: l'affermazione artistica presso la prestigiosa esposizione primaverile della Secessione viennese. A questo e altro ancora era destinato il talentuoso allievo di Gustav Klimt (*"Lei disegna già meglio di me!"*) gli aveva riconosciuto il maestro e "padre spirituale", ma nonostante ciò nella vita di Schiele, come nella visione che traspare dalla sua arte, sembra non esservi mai pace. Tormentato nell'animo e nella carne, ossessionato dalla morte e dal sesso, concentrato in ter-

mini quasi maniacali sugli stessi soggetti - paesaggi spettrali e convulsi, ritratti e autoritratti - Egon Schiele è un autore difficile da trattare. Non mi riferisco tanto alla spregiudicatezza dei temi affrontati, corpi nudi, mutilati, deformati, sovente in atteggiamenti erotici, quanto piuttosto all'energia che emana la sua creazione e all'affondo in universi interiori restituiti con una durezza insopportabile. La sua arte è una discesa nel profondo della psiche, è una ricerca costante e ossessiva della morte. Egli riesce a vedere là dove altri non vedono. Nel suo ultimo "presagio" Schiele rappresenta se stesso con la moglie Edith Harms accovacciata, nuda, gli occhi spalancati sul nulla; questa, a sua volta, tiene tra le gambe un bambino, come se lo avesse appena partorito. E' come se tutti fossero già morti e in effetti, tranne il pittore (che comunque se ne andrà a breve), la moglie era deceduta poco prima, il 28 ottobre 1918, di febbre spagnola al sesto mese di gravidanza. "Il vivente è già morto, e il disegno ne rivela la maschera" (M. Cacciari, 1980). La figura umana e i corpi nudi disseccati, rappresentati con linee spezzate, aspre, taglienti, diventano espressione di un mondo interiore insostenibile. Significativa in questo senso è anche la cromia delle carni che rimanda ad un destino ineluttabile, al quale è impossibile sottrarsi. Ormai il pittore ha abbandonato le suggestioni decorative e il gusto simbolista dell'Art Nouveau suggeriti da Klimt ed ha abbracciato una personale cifra stilistica; influenzato dalla produzione di Oskar Kokoschka, di Edvard Munch, dall'Espressionismo del gruppo Die Brücke, Schiele si caratterizza per un segno incisivo, nervoso, e per l'uso di colori terrosi e giallastri che si accendono improvvisamente di macchie rosse. I corpi sono colti spesso da punti di osservazione estremi e improbabili, in modo da conferire attraverso la deformazione prospettica una maggiore forza espressiva alla figura. Schiele cantore della "finis Austriae", l'interprete più sottile dell'angoscia esistenziale dell'uomo, è stato anche il miglior rappresentante di quell'individualismo che ha caratterizzato l'Espressionismo austriaco di inizio Novecento. In quelle pose scomposte, in quelle carni grinzose e pallide, negli sguardi sfuggenti e smarriti, nel disordine dei panni a terra, sta lo straziante abisso della solitudine umana. Questo disturba sul serio, non il nudo.

Cristina Casoli  
ccasol@tin.it

## Cosa ho visto, cosa ho sentito

Cosa vedo? Subito, la mia prima impressione è quella di una natività ... un presepe! Una famiglia in un luogo cupo, ma non pericoloso. Un ambiente oscuro. I corpi sono nudi, e il buio che contorna le figure porta la mia mente a immaginare una stalla, priva di illuminazione ma non fredda, considerata la nudità dei soggetti. Sullo sfondo riesco addirittura ad intravedere, forse immaginare, la figura sdraiata di un animale, un bue. Globalmente il quadro mostra un trittico enigmatico del quale non riconosco il senso e la provenienza. Chi sono? Che cosa hanno in comune? Che cosa hanno fatto? Che cosa succederà?

Cosa sento? Indipendentemente dal valore artistico di questa opera, una cosa è certa: non vorrei mai averla appesa ad una parete di casa. Il quadro mi trasmette una grande inquietudine, un senso di disagio, fastidio, tristezza. I tre corpi, padre, madre e bambino si incastrano uno nell'altro come una matrioska e i diversi colori della pelle li staccano ancora di più. La posizione ad arco di una delle braccia dell'uomo mi trasmette un'idea di protezione, seppur distaccata. L'altra mano, appoggiata sulla sua stessa spalla, sembra voler concentrare tutte le poche forze per affrontare la situazione. La donna, accovacciata con il bimbo tra le gambe mi ricorda il parto. Nonostante ciò appare evidente una forte incoerenza sia per l'età del bambino, sia per il fatto che è vestito. Anche gli sguardi, diretti in diverse direzioni, sembrano vivere emozioni totalmente diverse. Il padre guarda lontano come a scrutare e interrogarsi sul tempo futuro. La madre assorta

nei sui pensieri, come se volesse far rinascere, ripartorire il bimbo che giace tra le sue cosce con lo scopo di un futuro migliore. Singolarmente estraniato lo sguardo incantato, perso nel suo mondo del bimbo. Pur considerando il gruppo come una famiglia, non riesco ad avere nessuna percezione di armonia, attenzione e affetto.

Ambrogina Pirola  
ambrogina.pirola@gmail.com

Questo è ciò che ho visto/sentito. Sullo sfondo sembra di vedere un ambiente domestico, ma è troppo buio. L'uomo, la donna e il bambino emergono da questo sfondo come un tutt'uno raccolto, rannicchiato, come per proteggersi. I loro volti danno il senso dell'unitarietà delle persone, così come i loro sguardi, rivolti a ciò che non si può guardare. Le loro bocche serrate ci parlano di ciò che è troppo penoso dire. Emerge però, da questa nudità anche interiore, una speranza e una consapevolezza della raggiunta maturità. "Sotto un cielo di ferro e di gesso l'uomo riesce ad amare lo stesso ..." (L. Dalla). Questo è tutto.

Ferdinando Ragazzon  
ferdinando.ragazzon@crs.lombardia.it