

In questo numero:

Marzo - Aprile 2019 / Vol. 26 n.2

Newsletter pediatrica pag. n.3

Incremento del BMI in età prescolare e obesità in adolescenza: uno studio osservazionale in Germania

Documenti pag. d.3

Linee Guida dell'Accademia Americana di Pediatria per la gestione del RGE nei pretermine

Ambiente & Salute pag. a&s.1

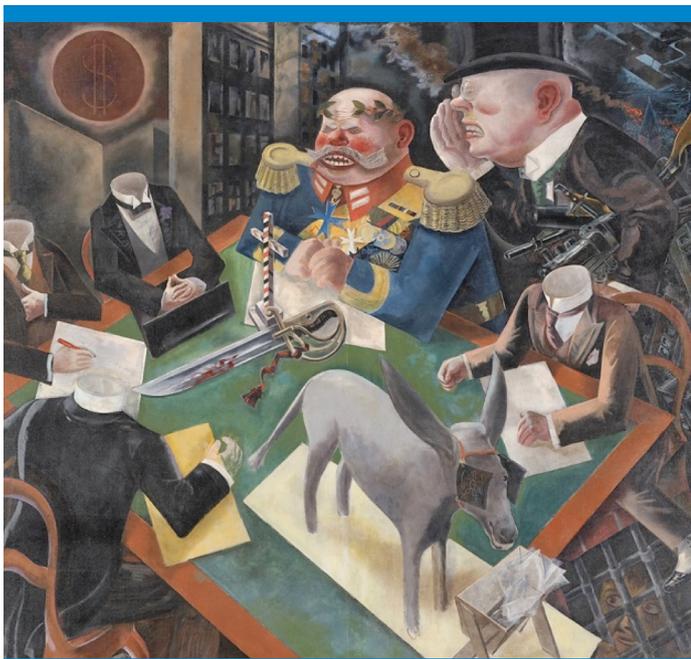
Sostanze chimiche e rischi per la salute: contaminazione di acqua, suolo e cibo

L'articolo del mese pag. am.1

Identificazione dei fattori di rischio di complicanze e forme severe di morbillo in età pediatrica

Poster pag. p.1

I poster degli specializzandi (1° parte) - "Da Tabiano a Parma...", 14-16 febbraio 2019



George Grosz, *Eclissi di Sole*, 1926 (particolare)

## Newsletter pediatrica ACP

- n.1 Il Lactobacillus Rhamnosus GG non dà vantaggi nel trattamento della gastroenterite acuta nel bambino: risultati di un RCT
- n.2 Il trattamento con probiotico combinato Lactobacillus Rhamnosus e Lactobacillus helveticus non dà vantaggi nella gastroenterite acuta nel bambino
- n.3 Incremento del BMI in età prescolare e obesità in adolescenza: uno studio osservazionale in Germania
- n.4 L'introduzione di Linee Guida nazionali per il trattamento dell'otite media acuta sembra non modificare le prescrizioni di antibiotici e analgesici
- n.5 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate marzo-aprile 2019

## Documenti

- d.1 Analisi dell'evento nascita – Dati CeDAP 2015  
Commento a cura di Vittorio Basevi e Enrica Perrone
- d.2 La nurturing care per lo sviluppo infantile precoce  
Commento a cura di Giorgio Tamburlini
- d.3 Linee Guida dell'Accademia Americana di Pediatria per la gestione del RGE nei pretermine  
Commento a cura di Martina Fornaro

## Ambiente & Salute

- a&s.1 Sostanze chimiche e rischi per la salute: contaminazione di acqua, suolo e cibo

## L' Articolo del Mese

- am.1 Identificazione dei fattori di rischio di complicanze e forme severe di morbillo in età pediatrica  
Commento a cura di Daniele De Brasi

## Poster congressi

- p.1 Poster specializzandi (1° parte)  
"Da Tabiano a Parma...", 14-16 febbraio 2019

## Narrare l'immagine

- ni.1 George Grosz, Eclissi di Sole, 1926  
Descrizione a cura di Cristina Casoli  
Impressioni di Elena Uga e Giacomo Toffol

## 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)

---

## Electronic pages Quaderni ACP index (number 2, 2019)

### ACP Paediatric Newsletter

- n.1 The Lactobacillus Rhamnosus GG does not give advantages in the treatment of acute gastroenteritis in children, results of an RCT
- n.2 Treatment with the combined probiotic Lactobacillus Rhamnosus and Lactobacillus helveticus does not bring benefits to acute gastroenteritis in the child
- n.3 BMI increase in preschool and obesity in adolescence: an observational study in Germany
- n.4 The introduction of national Guidelines for the treatment of acute otitis media does not seem to change the prescriptions of antibiotics and analgesics
- n.5 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions March-April 2019

## Documents

- d.1 Certificate of assistance at birth (CeDAP. Event analysis birth - Year 2015  
Comment by Vittorio Basevi and Enrica Perrone
- d.2 Nurturing Care for Early Child Development. A framework for helping children survive and thrive to transform health and human potential  
Comment by Giorgio Tamburlini
- d.3 AAP Issues Guidance on Reflux in Preterm Infants  
Comment by Martina Fornaro

## Environment & Health

- a&s.1 Chemicals and health risks: contamination of water, soil and food

## Article of the month

- am.1 Identification of risk factors for severe outcome and complications in children with measles

## Congress Posters

- p.1 "Da Tabiano a Parma..." (first part)

## Telling the image

- ni.1 George Grosz, Eclissi di Sole, 1926  
Description by Cristina Casoli  
Impression of Elena Uga and Giacomo Toffol

# Il Lactobacillus Rhamnosus GG non dà vantaggi nel trattamento della gastroenterite acuta nel bambino: risultati di un RCT

Schnadower D, Tarr PI, Casper TC et. al.

**Lactobacillus Rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children**

NEJM 2018; 379: 2002-2014

*La gastroenterite acuta rappresenta una delle più frequenti patologie diagnostiche in età pediatrica, sia nei paesi in via di sviluppo che nei Paesi Occidentali. Attualmente, le strategie terapeutiche, indicate dalle linee guida, consistono nel controllo dei sintomi e nella prevenzione della disidratazione e del contagio. Non esistono invece, ad oggi, dati forti a supporto dell'efficacia dei probiotici nel migliorare il decorso e il controllo dei sintomi nelle gastroenteriti. Il loro utilizzo è tuttavia frequente. Questo trial randomizzato in doppio cieco verso placebo, riguardante bambini con gastroenterite acuta, ha testato l'efficacia dell'utilizzo del Lactobacillus Rhamnosus GG (uno dei probiotici più frequentemente raccomandato ed utilizzato) nel prevenire lo sviluppo di una forma moderata-severa e nel controllo dei sintomi. Lo studio, di buona qualità metodologica, non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di pazienti, mettendo in dubbio l'utilità di tale probiotico nelle gastroenteriti acute.*

## **The Lactobacillus Rhamnosus GG does not give advantages in the treatment of acute gastroenteritis in children, results of an RCT**

*Acute gastroenteritis is one of the most frequent pathologies diagnosed in pediatric age, both in developing countries and in Western countries. Currently, the therapeutic strategies, indicated by Guidelines, consist in the control of symptoms and prevention of dehydration and infection. However, there are currently no strong data supporting the efficacy of probiotics in improving the course and control of symptoms in gastroenteritis. Nevertheless, their use is frequent. This randomized double-blind controlled trial versus placebo regarding children with acute gastroenteritis tested the efficacy of Lactobacillus Rhamnosus GG, one of the most frequently recommended and used probiotics in preventing the development of a moderate-severe form and in controlling symptoms. The study, of good methodological quality, showed no significant differences between the two groups of patients, questioning the usefulness of this probiotic in acute gastroenteritis.*

## **Metodo**

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

Studio prospettico, randomizzato in doppio cieco per verificare se l'utilizzo del probiotico Lactobacillus Rhamnosus GG (LGG) nel trattamento della gastroenterite acuta riduca la percentuale di bambini con gastroenterite moderata grave rispetto al placebo.

### **Popolazione**

971 bambini di età compresa tra i 3 mesi e i 4 anni di età con gastroenterite acuta diagnosticata in 10 Reparti di Pronto Soccorso negli Stati Uniti.

La gastroenterite acuta è stata definita dalla presenza di >3 episodi di feci liquide al giorno da meno di 7 giorni, indipendentemente dalla presenza di vomito.

#### *Criteria di esclusione:*

- condizioni a rischio di batteriemia (immunocompromissione, uso di steroidi sistemici nei 6 mesi precedenti, presenza di catetere venoso centrale, anomalie strutturali cardiache, storia di prematurità in chi avesse meno di 6 mesi all'arruolamento);
- malattie gastrointestinali croniche (malattie infiammatorie intestinali croniche);
- condizioni cliniche contemporaneamente presenti: pancreatite, vomito biliare, ematochezia;
- allergia nota al LGG o a cellulosa microcristallina o a eritromicina, clindamicina, betalattamici (farmaci che sarebbero eventualmente stati usati in caso di infezione invasiva da LGG);
- caregiver di lingua diversa da inglese o spagnolo.

### **Intervento**

483 bambini (49.7%) hanno ricevuto LGG alla dose di 10<sup>10</sup> u.f.c per due volte al giorno per 5 giorni.

### **Controllo**

488 bambini (50.3%) hanno ricevuto un placebo con la stessa modalità dei trattati (2 assunzioni al giorno per 5 giorni).

### **Outcome / Esiti**

L'esito primario è stato il riscontro di diarrea moderata-severa, definita sulla base dello score di Vesikari modificato (punteggio >9/20) (**Tabella**) al 14° giorno dall'arruolamento.

#### *Esiti secondari:*

- frequenza e durata di diarrea e vomito;
- incidenza di visite non programmate per diarrea nei 14 giorni successivi all'arruolamento;
- numero di giorni di scuola persi dai partecipanti allo studio;
- ore di lavoro perse da parte dei care-givers;
- tasso di trasmissione intra-domiciliare.

*Esiti di sicurezza:* infezione extra-intestinale da L. Rhamnosus, effetti collaterali e eventi avversi (come insorgenza di patologie concomitanti).

## Tempo

L'arruolamento è stato condotto dal 07/2014 al 06/2017.

I pazienti sono stati seguiti per 1 mese dall'arruolamento. I caregiver dovevano compilare un diario quotidiano dei sintomi; venivano poi contattati per e-mail o per telefono con recall quotidiano per i primi 5 giorni, quindi a 14 giorni e dopo 1 mese (quest'ultimo contatto per la sola raccolta di informazioni circa eventi avversi).

## Risultati principali

Hanno completato lo studio 943 bambini (97.1%) con età mediana di 1.4 anni (range IQR 0.9-2.3), di cui il 52.9% di sesso maschile. Lo score di Vesikari modificato al 14° giorno dopo l'arruolamento è stato >9 nell'11.8% dei bambini nel gruppo dei trattati e nel 12.6% dei bambini nel gruppo di controllo; il rischio relativo è stato di 0.96, IC 95% 0.68, 1.35 (p=0.83). Non sono state evidenziate differenze tra il gruppo dei trattati e il gruppo di controllo per quanto riguarda nessuno degli esiti secondari, nemmeno analizzando alcune variabili quali età, durata dei sintomi pre-arruolamento, uso di antibiotici nei 14 giorni precedenti, tipo di patogeno isolato. La somministrazione del probiotico è risultata sicura (nessun caso di infezione extraintestinale) e non si sono verificati effetti collaterali o eventi avversi in entrambi i gruppi.

## Conclusioni

Nei bambini di età inferiore ai 4 anni con gastroenterite acuta l'assunzione di LGG per 5 giorni rispetto al placebo non ha portato ad una riduzione dei casi di gravità moderata/severa rispetto al placebo.

## Altri studi sull'argomento

Nel 2010 una revisione Cochrane che ha incluso 63 studi, randomizzati o semirandomizzati, di cui 56 pediatrici, per un totale di 8014 partecipanti, ha valutato l'effetto dei probiotici nel corso di diarrea infettiva. 46 studi hanno testato un singolo probiotico, 17 studi invece hanno testato una combinazione da 2 a 8 probiotici. I 3 principali probiotici studiati sono stati *Lactobacillus GG* (13 RCTs), *Saccharomyces boulardii* (10 RCT), and *Enterococcus lactic acid bacteria SF68* (5 RCT). E' stata osservata una riduzione significativa della durata della diarrea (24.76 ore) e della frequenza delle scariche. I trial differivano però nella definizione utilizzata di diarrea acuta, della sua durata e nel rischio di bias; inoltre erano stati realizzati in setting molto differenti e variavano per le caratteristiche dei partecipanti, per il tipo di probiotici e i dosaggi utilizzati. Nelle conclusioni gli autori sottolineavano la necessità di ulteriori ricerche per guidare l'utilizzo di particolari probiotici in specifici gruppi di pazienti [1]. Una revisione del 2013 basata su 15 RCT (2.963 partecipanti) ha confermato la superiorità di *Lactobacillus GG* nel ridurre la durata della diarrea rispetto al placebo o al mancato trattamento, con una differenza media di -1.05 giorni; tuttavia non è stato trovato alcun effetto sul volume delle feci e quindi essenzialmente sulla disidratazione (che è poi il vero indicatore di gravità della diarrea). La dose  $\geq 10^{10}$  ufc è risultata più efficace dei dosaggi inferiori, soprattutto

nei pazienti provenienti dall'area geografica Europea [2]. Nonostante tutto, le raccomandazioni ESPGHAN del 2014 sostengono che la somministrazione di specifici probiotici efficaci, *Lactobacillus Rhamnosus GG* e *Saccharomyces Boulardii*, riduce la durata della degenza ospedaliera e, in aggiunta alla reidratazione per via orale (che resta comunque il trattamento chiave da attuare il prima possibile), può ridurre la durata e l'intensità dei sintomi in corso di gastroenterite acuta (raccomandazione forte, evidenza di bassa qualità). Si sottolinea che gli effetti dei probiotici sono ceppo specifici e la sicurezza e gli effetti clinici di un probiotico, dimostrati tramite un trial clinico randomizzato-controllato, non possono essere attribuiti automaticamente anche agli altri probiotici. Nelle conclusioni si afferma comunque la necessità di ulteriori ricerche [3]. Conclusioni differenti sono riportate da una successiva revisione sistematica del 2015 secondo cui l'utilizzo routinario dei probiotici in pazienti di età inferiore ai 18 anni con gastroenterite, seguiti ambulatorialmente, a oggi non può essere raccomandato; sono stati analizzati 31 RCT (4.444 pazienti) per valutare il trattamento della gastroenterite nei paesi ad alto reddito. Oggetto di valutazione sono stati la terapia reidratante orale, gli antiemetici, i probiotici e la velocità d'idratazione endovenosa. Sei studi, coinvolgenti 1.170 pazienti sono andati a valutare differenti probiotici, 5 hanno confrontato un singolo probiotico rispetto al placebo, 1 multipli ceppi rispetto al placebo. I probiotici presi in esame singolarmente erano differenti nei 5 lavori e non sono state riportate differenze statisticamente significative tra il singolo probiotico ed il placebo [4]. Anche le linee guida NICE 2009, che al controllo del 2018 sono state confermate in mancanza di nuove evidenze con influenza sulle raccomandazioni, non contemplano l'utilizzo dei probiotici nel trattamento della gastroenterite acuta. Pur riconoscendo che gli studi sulla terapia con probiotici riportano spesso effetti favorevoli sulla durata della diarrea o frequenza delle scariche, evidenziano in molti di questi delle limitazioni metodologiche, di variabilità del setting, dei probiotici utilizzati e regimi di trattamento [5].

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio, grazie alla buona qualità delle evidenze riportate, aggiunge informazioni a sostegno della non indicazione a somministrare probiotici nel corso di diarrea acuta, come ben evidenzia anche l'editoriale di accompagnamento [6].

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** studio di buona qualità metodologica (Score scala Jadad = 5). Il tasso di dispersi al follow-up è stato basso (solo il 2.9%) e ugualmente ripartito nei due bracci dello studio. I criteri di esclusione sono ragionevoli, tra di loro nel testo manca "l'assunzione di probiotici nelle settimane precedenti l'arruolamento": dalla tabella riassuntiva si evince però che 83 pazienti (11%) sono stati esclusi per tale motivo. Il tasso di aderenza è stato abbastanza alto e comunque sovrapponibile nei due gruppi (assunte almeno 7 dosi su 10 nel 86.5% dei casi vs 87.8% dei controlli); la popolazione del trial è peraltro una popolazione selezionata: 1.155 su 2.172 arruolati non hanno accettato di entrare

Tabella. Vesikari score modificato

	0 punti	1 punti	2 punti	3 punti
Durata della diarrea (ore)	0	1 – 96	97 – 120	≥ 121
Max n. di scariche diarroiche/24h	0	1 – 3	4 – 5	≥ 6
Durata del vomito (ore)	0	1 – 24	25 – 48	≥ 49
Max n. di vomiti/24h	0	1	2 – 4	≥ 121
Temperatura rettale max	< 37° C	37.1 – 38.4° C	38.5 – 38.9° C	≥ 39° C
Visite supplementari non programmate	Nessuna	NA	Cure Primarie	Pronto Soccorso
Trattamento	Nessuno	Reidratazione ev	Ospedalizzazione	NA

nello studio. E' pertanto possibile che coloro che hanno partecipato alla randomizzazione siano i più motivati.

**Esiti:** gli esiti sia primari sia secondari sono clinicamente rilevanti e ben definiti. Lo score utilizzato per valutare la gravità della diarrea è validato per la popolazione pediatrica e può essere utilizzato e replicato nel contesto delle cure primarie.

**Conflitto di interesse:** dichiarata l'assenza di conflitto di interesse.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** i bambini arruolati hanno caratteristiche sovrapponibili a quelle dei bambini che afferiscono ai nostri ambulatori di pediatria di base e di pronto soccorso; in particolare l'età media dei pazienti arruolati riguarda quelli a maggior rischio di disidratazione (1.4 anni - range IQR 0.9-2.3). Una differenza potrebbe riguardare la più recente introduzione della vaccinazione universale per Rotavirus in Italia (corte di nascita 2017) che potrebbe essere responsabile di una differente distribuzione eziologica. (I dati di questo studio comunque non cambiano anche quando analizzati per positività o meno del Rotavirus).

**Tipo di intervento:** dai risultati dello studio si ricava che non vi sono prove per raccomandare l'assunzione del probiotico *Lactobacillus rhamnosus* R0011, in corso di diarrea acuta.

**Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano \* e dai pediatri in formazione della scuola di Specialità in Pediatria - Università degli Studi di Parma \*\*:**

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

\*\* Serena Massa, Adriana Rosa Fracchiolla, Giovanni Marco Camporeale, Maria Rosaria Caramia, Sara Monaco.

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010;11:CD003048
2. Szajewska H, Skórka A, Rusczyński M, et al. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:467-76
3. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(4):531-9
4. Freedman SB, Pasichnyk D, Black KJL, Fitzpatrick E, Gouin S, Milne A, et al. (2015) Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 10(6): e0128754
5. National Institute for Health and Care Excellence. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management: clinical guidelines CG84. April 2009
6. La Mont JT. Probiotics for Children with Gastroenteritis. N Engl J Med 2018;379(21):2076-2077

# Il trattamento con probiotico combinato *Lactobacillus Rhamnosus* e *Lactobacillus helveticus* non dà vantaggi nella gastroenterite acuta nel bambino

Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Kin B.Sc, et al.

**Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis**

NEJM 2018; 379: 2015-26

*Le gastroenteriti acute nei bambini rappresentano, ogni anno, una percentuale cospicua degli accessi in Pronto Soccorso, e presentano inoltre un alto tasso di ospedalizzazione. Attualmente, le strategie terapeutiche raccomandate consistono nel controllo dei sintomi, nella prevenzione della disidratazione e del contagio. L'utilizzo dei probiotici viene tuttavia spesso raccomandato nelle enteriti acute, anche se esistono limitate evidenze di efficacia. Questo trial randomizzato in doppio cieco verso placebo, ha testato l'efficacia di due probiotici associati, *Lactobacillus Rhamnosus* e *Lactobacillus Helveticus*, nel prevenire lo sviluppo di una gastroenterite moderata-severa, nonché la loro capacità di controllarne i sintomi. Lo studio, di buona qualità metodologica, non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di pazienti, mettendo in dubbio l'utilità dei probiotici nel migliorare gli esiti delle gastroenteriti acute infantili.*

## **Treatment with the combined probiotic *Lactobacillus Rhamnosus* and *Lactobacillus helveticus* does not bring benefits to acute gastroenteritis in the child**

*Acute gastroenteritis in children represent, every year, a great percentage of the accesses in ED with a high rate of hospitalization. Currently, the recommended therapeutic strategies are symptom control, prevention of dehydration and infection. However, the use of probiotics is often recommended in acute enteritis, despite the limited evidence of efficacy. This randomized double-blind placebo trial tested the efficacy of two associated probiotics, *Lactobacillus Rhamnosus* and *Lactobacillus Helveticus*, in preventing the development of moderate-severe gastroenteritis, as well as their ability to control symptoms. The study, of good methodological quality, showed no significant differences between the two groups of patients, questioning the usefulness of probiotics in improving the outcomes of acute gastroenteritis in children.*

## **Metodo**

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

Studio randomizzato in doppio cieco per valutare se la somministrazione per 5 giorni di una miscela di 2 ceppi di probiotici (*Lactobacillus rhamnosus* R0011 e *L. helveticus* R0052), sia superiore al placebo nel prevenire lo sviluppo di gastroenterite moderata-severa e nel migliorare il decorso della malattia nei bambini con diagnosi clinica di gastroenterite acuta.

### **Popolazione**

886 bambini di età 3 – 48 mesi con gastroenterite acuta valutati presso 6 Dipartimenti di Emergenza universitari di 3° livello in Canada. Sono stati inclusi bambini con 3 o più scariche di feci liquide in 24 ore, sintomi di vomito o diarrea da meno di 72 ore, e diagnosi clinica di gastroenterite acuta. Sono stati esclusi i bambini o loro conviventi portatori di catetere vascolare, patologia cardiaca strutturale, immunocompromessi o in terapia immunosoppressiva. Altri criteri di esclusione: ematochezia, vomito biliare, patologia cronica gastrointestinale, disfunzione o insufficienza epatica, uso di probiotici nei 14 giorni precedenti, allergia alla soia, impossibilità a completare il follow-up, pazienti sottoposti a chirurgia orale o gastrointestinale nei 7 giorni precedenti.

### **Intervento**

444 bambini sono stati allocati a ricevere 2 volte al giorno per 5 giorni una miscela di *Lactobacillus Rhamnosus* R0011 e *L. Helveticus* R0052 in rapporto 95:5 al dosaggio di  $4 \times 10^9$  ufc, sotto forma di polvere liofilizzata in bustina (sommministrata disciolta in 30 ml di liquido).

### **Controllo**

442 bambini sono stati allocati a ricevere placebo contenuto in bustine di identico aspetto, odore, peso.

### **Outcome / Esiti**

L'esito primario era la presenza di gastroenterite moderata – grave definita da un punteggio di almeno 9 della scala Vesikari modificata, (**Tabella**) al 14° giorno di follow-up.

*Esiti secondari:*

- durata della diarrea e durata del vomito dopo l'arruolamento;
- visite non programmate per vomito, diarrea, disidratazione, febbre o rifiuto di assumere liquidi entro 14 giorni dall'arruolamento;
- numero di visite ripetute al Dipartimento di Emergenza, necessità di reidratazione parenterale, ospedalizzazione, numero di giorni di lavoro persi dai genitori, numero di giorni di frequenza della comunità infantile persi dai bambini;
- effetti avversi.

### **Tempo**

Il follow-up è stato di 14 giorni. Lo studio è stato realizzato dal 5 novembre 2013 al 7 aprile 2017.

## Risultati principali

Nei 14 giorni successivi all'arruolamento, 108 dei 414 partecipanti (26.1%) assegnati ai probiotici e 102 dei 413 partecipanti (24.7%) assegnati al placebo hanno presentato gastroenterite moderata - grave (OR 1.06; IC 95% 0.77, 1.46;  $p=0.72$ ). Un'analisi multivariata basata su ospedale di appartenenza, età del paziente, numero di episodi di vomito e diarrea nelle 24h precedenti l'arruolamento, positività o meno per rotavirus, assegni al gruppo di intervento non ha mostrato beneficio sulla gravità della gastroenterite. Non c'erano differenze significative tra il gruppo probiotico e il gruppo placebo nella durata mediana delle diarrea (52.5 ore e 55.5 ore, rispettivamente;  $p=0.31$ ) o del vomito (17.7 ore e 18.7 ore rispettivamente;  $p=0.18$ ), nella percentuale di partecipanti con visite sanitarie non programmate (30.2% e 26.6%,  $p=0.27$ ) e nella percentuale di partecipanti che hanno riportato eventi avversi (34.8% e 38.7%,  $p=0.21$ ): nel solo gruppo placebo sono stati rilevati eventi avversi gravi (un caso di crisi convulsiva febbrile a 6h dalla prima dose e un caso con diagnosi di Malattia di Kawasaki 3 giorni dopo l'arruolamento).

## Conclusioni

Nei bambini condotti in Pronto Soccorso per gastroenterite, la somministrazione per 2 volte al giorno di un probiotico combinato *L. Rhamnosus* - *L. Helveticus* non previene lo sviluppo di gastroenterite moderata-severa nei 14 giorni dopo l'arruolamento.

## Altri studi sull'argomento

Nel 2010 una revisione Cochrane che ha incluso 63 studi, randomizzati o semirandomizzati, di cui 56 pediatrici, per un totale di 8.014 partecipanti, ha valutato l'effetto dei probiotici nel corso di diarrea infettiva. I trials considerati confrontavano uno specifico probiotico rispetto al placebo. E' stata osservata una riduzione significativa della durata della diarrea (24.76 ore) e della frequenza delle scariche. I trial differivano però nella definizione utilizzata di diarrea acuta, della sua durata e nel rischio di bias; inoltre erano stati realizzati in setting molto differenti e variavano per le caratteristiche dei partecipanti, per il tipo di probiotici e i dosaggi utilizzati. Nelle conclusioni gli autori sottolineavano la necessità di ulteriori ricerche per guidare l'utilizzo di particolari probiotici in specifici gruppi di pazienti [1]. Una revisione del 2013 basata su 5 RCTs (2.963 partecipanti) ha confermato la superiorità di LGG nel ridurre la durata della diarrea rispetto al placebo, con una differenza media di -1.05 giorni; tuttavia non è stato trovato alcun effetto sul volume delle feci e quindi essenzialmente sulla disidratazione (che è poi il vero indicatore di gravità della diarrea). La dose  $\geq 10^{10}$  ufc è risultata più efficace dei dosaggi inferiori [2]. Nonostante tutto, le raccomandazioni ESPGHAN del 2014 sostengono che la somministrazione di specifici probiotici efficaci, *Lactobacillus Rhamnosus* GG e *Saccharomyces Boulardii*, riduce la durata della degenza ospedaliera e, in aggiunta alla reidratazione per via orale, può ridurre la durata e l'intensità dei sintomi in corso di gastroenterite acuta (raccomandazione forte, evidenza di bassa qualità). Nelle conclusioni si sottolinea comunque la necessità di ulteriori ricerche [3]. Conclusioni differenti sono riportate da una successiva revisione sistematica del

2015 secondo cui l'utilizzo routinario dei probiotici nei bambini con gastroenterite seguiti ambulatorialmente a oggi non può essere raccomandato; sono stati analizzati 31 studi (4.444 pazienti) per valutare il trattamento della gastroenterite nei paesi ad alto reddito. Sei studi, coinvolgenti 1.170 pazienti hanno valutato differenti probiotici, 5 hanno confrontato un singolo probiotico rispetto al placebo, 1 multipli ceppi rispetto al placebo. I probiotici presi in esame singolarmente erano differenti nei 5 lavori; ciascuno studio era un RCT e non sono state riportate differenze statisticamente significative tra il singolo probiotico ed il placebo [4]. Anche le linee guida NICE 2009, che al controllo del 2018 sono state confermate in mancanza di nuove evidenze con influenza sulle raccomandazioni, non contemplano l'utilizzo dei probiotici nel trattamento della gastroenterite acuta. Pur riconoscendo che gli studi sulla terapia con probiotici riportano spesso effetti favorevoli sulla durata della diarrea o frequenza delle scariche, evidenziano in molti di questi delle limitazioni metodologiche, di variabilità del setting, dei probiotici utilizzati e regimi di trattamento [5].

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo ampio studio metodologicamente ben costruito non supporta l'utilizzo del *Lactobacillus Rhamnosus* con *Lactobacillus Helveticus* nel trattamento della gastroenterite acuta nei bambini come ben evidenzia l'editoriale di accompagnamento [6].

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** studio di buona qualità (Score scala Jadad = 5): la lista di randomizzazione è stata generata con un sistema Web a blocchi; la randomizzazione è stata stratificata per sede. Dopo l'assegnazione al gruppo è stata preparata e somministrata la prima dose presso il dipartimento di emergenza. E' stata garantita la cecità dei partecipanti, medici e personale coinvolto nello studio. Il follow-up si è basato sulla registrazione quotidiana standardizzata dei sintomi da parte dei genitori per 5 giorni o sino a risoluzione; i dati sono stati raccolti via mail o per telefono i primi 5 giorni, quindi a 14 giorni. L'infezione da Rotavirus A è stata diagnosticata più spesso nei partecipanti del gruppo probiotico (28.7 vs 19.9%), mentre i 2 gruppi risultavano omogenei per le altre caratteristiche. La percentuale di persi al follow-up era bassa (6.8% nel gruppo probiotico e 6.6% nel gruppo placebo); l'analisi è stata realizzata per intention to treat. Gli stessi autori hanno rilevato alcuni limiti dello studio: sia la sintomatologia che l'aderenza sono state rilevate dai genitori, con possibile recall bias; per lo stesso motivo eventuali ulteriori visite non programmate potrebbero essere sfuggite alla rilevazione. Infine la vitalità del probiotico potrebbe aver risentito di eventuale non adeguata conservazione, limitazione comunque sempre possibile nella realtà.

**Esiti:** sia l'esito primario che gli esiti secondari sono rilevanti e ben definiti.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal Canadian Institutes of Health Research, e altri istituti; un autore ha dichiarato di aver ricevuto rimborsi per collaborazioni con alcune aziende farmaceutiche; il probiotico e il placebo sono stati forniti dal pro-

Tabella. Vesikari score modificato

	0 punti	1 punti	2 punti	3 punti
Durata della diarrea (ore)	0	1 – 96	97 – 120	≥ 121
Max n. di scariche diarroiche/24h	0	1 – 3	4 – 5	≥ 6
Durata del vomito (ore)	0	1 – 24	25 – 48	≥ 49
Max n. di vomiti/24h	0	1	2 – 4	≥ 121
Temperatura rettale max	< 37° C	37.1 – 38.4° C	38.5 – 38.9°C	≥ 39° C
Visite supplementari non programmate	Nessuno	NA	Cure Primarie	Pronto Soccorso
Trattamento	Nessuno	Reidratazione ev	Ospedalizzazione	NA

duttore Lallemand Health Solutions; nessuno dei finanziatori ha avuto alcun ruolo nel disegno e conduzione dello studio.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** i bambini arruolati hanno caratteristiche sovrapponibili a quelle dei bambini che afferiscono ai nostri ambulatori di pediatria di base e di pronto soccorso; in particolare l'età media dei pazienti arruolati riguarda quelli a maggior rischio di disidratazione (1.4 anni - range IQR 0.9-2.3). Una differenza potrebbe riguardare la più recente introduzione della vaccinazione universale per Rotavirus in Italia (corte di nascita 2017) che potrebbe essere responsabile di una differente distribuzione eziologica (i dati di questo studio comunque non cambiano anche quando analizzati per positività o meno del Rotavirus). Anche nella nostra realtà c'è un uso diffuso dei probiotici nel trattamento della gastroenterite acuta sia sotto consiglio medico o del farmacista sia su iniziativa delle famiglie. E' pertanto verosimile che i risultati siano trasferibili nel nostro contesto.

**Tipo di intervento:** disponibile e realizzabile in Italia. In commercio in Italia sono disponibili varie centinaia di prodotti classificati come integratori contenenti probiotici singolarmente o in associazione con vitamine, minerali, etc. per lo più senza indicazione della quantità contenuta. Non è invece disponibile la formulazione di probiotici con la miscela *Lactobacillus Rhamnosus* R0011 e *L. Helveticus* R0052, in rapporto 95:5 utilizzata in questo studio.

**Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano \* e dai pediatri in formazione della scuola di Specialità in Pediatria - Università degli Studi di Parma \*\*:**

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

\*\* Serena Massa, Adriana Rosa Fracchiolla, Giovanni Marco Camporeale, Maria Rosaria Caramia, Sara Monaco.

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010;11:CD003048
2. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, et al. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:467-76
3. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(4):531-9
4. Freedman SB, Pasichnyk D, Black KJL, Fitzpatrick E, Gouin S, Milne A, et al. (2015) Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 10(6): e0128754
5. National Institute for Health and Care Excellence. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management: clinical guidelines CG84. April 2009
6. La Mont JT. Probiotics for Children with Gastroenteritis. N Engl J Med 2018;379(21):2076-2077

# Incremento del BMI in età prescolare e obesità in adolescenza: uno studio osservazionale in Germania

Geserick M, Vogel M, Gausche R, et al.

**Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity**

NEJM 2018; 379: 1303-12

*Un'analisi retrospettiva di uno studio di coorte su più di cinquantamila bambini ha rilevato che oltre il 50% degli adolescenti obesi era sovrappeso o obeso a 5 anni, con un progressivo aumento di BMI da quella età; inoltre il 90% dei bambini obesi a 3 anni erano obesi nelle età successive e tra gli adolescenti obesi, il maggior incremento di BMI avveniva in età prescolare. L'analisi retrospettiva e la mancanza di un follow-up protratto all'età adulta non possono permettere analisi conclusive, pur tuttavia sottolineando che sono presenti periodi critici dello sviluppo che facilitano il consolidarsi dell'obesità nell'età adulta, un fatto che riveste importanti riflessioni di prevenzione sanitaria.*

## **BMI increase in preschool and obesity in adolescence: an observational study in Germany**

*A retrospective analysis of a cohort study of more than fifty thousand children found that over 50% of obese adolescents were overweight or obese at age 5, with a progressive increase in BMI from that age. Moreover, 90% of obese children at 3 years were obese in later ages and among obese adolescents, the greatest increase in BMI occurred in preschool. The retrospective analysis and the lack of a prolonged follow-up to adulthood cannot allow conclusive analysis, although underlining that there are critical periods during development that facilitate the consolidation of obesity in adulthood, a fact that has important reflections on health prevention.*

## **Metodo**

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

Determinare l'età in cui i bambini sono più suscettibili a un eccessivo aumento ponderale che conduce all'obesità in adolescenza. Studio retrospettivo.

### **Popolazione**

Lo studio è stato realizzato in Germania, dove i pediatri partecipanti al Network CrescNet, hanno trasmesso i dati antropometrici dei bambini visitati, sia in occasione di controllo che per patologia acuta, in totale 847.695 soggetti con 4.253.264 misurazioni. Sono stati inclusi i bambini con almeno una visita tra 0 e 14.9 anni di età (infanzia) e un'altra visita tra i 15 e i 18.9 anni (adolescenza). Sono stati esclusi bambini che presentavano un BMI con score di deviazione standard (SDS)  $\leq -5$  o  $> 5$ , altezza -SDS  $\leq -5$  o  $> 5$ , peso -SDS  $\leq -5$  o  $> 5$ , età gestazionale  $< 37$  setti-

mane, patologia cronica influenzante il BMI (anoressia nervosa, patologie endocrine, disturbi dell'alimentazione, patologie digestive, metaboliche, diabete mellito, deficit di attenzione, malformazione cardiovascolari, neoplasie, patologie cromosomiche). Sono stati anche esclusi i bambini con  $>50$  visite totali o  $>12$  visite in un anno. La coorte studiata comprendeva 51.505 bambini con 336.227 visite.

### **Esposizione**

Per tracciare i dati di BMI i bambini sono stati accorpatisi in gruppi di età annuali per l'infanzia e in un unico gruppo per l'adolescenza, inserendo una visita per ogni gruppo di età. BMI e altezza sono stati convertiti in score di deviazione standard (SDS) secondo i dati di riferimento tedeschi. I bambini sono stati assegnati a 4 gruppi: sottopeso (BMI-SDS da  $\geq -5$  a  $< -1.28$ ), normopeso (BMI-SDS da  $\geq -1.28$  a  $< 1.28$ ), sovrappeso (BMI-SDS da  $\geq 1.28$  a  $< 1.88$ ), obesità (BMI-SDS da  $\geq 1.88$  a  $< 5$ ).

### **Outcome / Esiti**

Nell'analisi retrospettiva: determinazione, sulla base del gruppo di peso in adolescenza, della percentuale dei bambini inclusi in ciascuna categoria di peso durante l'età infantile. Nell'analisi prospettiva: determinazione per ogni categoria di peso nell'infanzia, della percentuale di bambini che in adolescenza è diventata sottopeso, normopeso, sovrappeso o obesa.

### **Tempo**

Il registro CrescNet è attivo dall'anno 2000; i bambini, nati dal 1990 al 2003, sono stati seguiti sino all'età di 15-18.9 anni.

## **Risultati principali**

Nell'analisi retrospettiva è risultato che la maggior parte di adolescenti normopeso aveva sempre avuto un peso normale nell'infanzia. Il 53% degli adolescenti obesi era stato sovrappeso o obeso dall'età di 5 anni, e il BMI era ulteriormente aumentato con l'età. Nell'analisi prospettiva è risultato che quasi il 90% dei bambini obesi a 3 anni di età erano sovrappeso o obesi in adolescenza. Tra gli adolescenti obesi, la maggior accelerazione nell'incremento annuale di BMI si è verificata tra i 2 e i 6 anni di età. L'elevata accelerazione negli incrementi annuali di BMI in età prescolare (ma non in età scolare) era associata con un rischio di sovrappeso o obesità in adolescenza 1.4 volte più alto rispetto

ai bambini con BMI stabile. Il tasso di sovrappeso o obesità in adolescenza era più alto tra i bambini grandi per l'età gestazionale alla nascita (43.7%) rispetto a quelli con peso appropriato (28.4%) o piccoli per l'età gestazionale (27.2%), che corrisponde a un rischio di obesità in adolescenza 1.55 volte più alto tra i nati grandi per l'età gestazionale rispetto agli altri.

## Conclusioni

Tra gli adolescenti obesi, il più rapido incremento di peso si è verificato tra i 2 e i 6 anni di età; la maggior parte dei bambini obesi a quell'età era obesa in adolescenza.

## Altri studi sull'argomento

La maggior parte degli studi sulle traiettorie del BMI ha come oggetto una popolazione nata prima dell'emergenza dell'epidemia di obesità, in particolare in età pediatrica; pertanto i dati non descrivono la realtà delle nuove generazioni. Uno studio che riflette temporalmente il trend secolare dell'aumento di sovrappeso e obesità nella popolazione si è basato sui dati di crescita dal National Institute of Child Health and Human Development Study of Early Child Care and Youth Development, su un campione longitudinale di 1042 bambini americani sani nati nel 1991 in 10 località, seguiti con 7 misurazioni sino ai 12 anni. Si è osservato che i bambini con BMI > 85° percentile, ma anche con BMI tra il 75° e 85° percentile (sia in età prescolare che scolare) sono più a rischio, rispetto ai bambini con BMI < 50° percentile, di continuare a guadagnare peso e raggiungere lo status di sovrappeso in adolescenza [1]. Uno studio basato su una coorte di nascita nel 1972-73 in Nuova Zelanda ha indagato l'associazione tra le misure di BMI nell'infanzia e adolescenza e il BMI dei genitori e l'essere sovrappeso a 21 anni. Si è osservato che, sebbene un BMI elevato nell'infanzia predica l'essere sovrappeso a 21 anni, molti di coloro che sono obesi a 21 anni avevano un BMI sotto il 75° centile o anche nella mediana nell'infanzia e prima adolescenza [2]. Una revisione sistematica del 2015 ha indagato la capacità di semplici misure, come il BMI, di predire la persistenza di obesità dall'infanzia all'età adulta e di predire le patologie correlate all'obesità; inoltre ha indagato quanto siano accurate e accettabili queste misurazioni per la diagnosi di obesità nei bambini. Il BMI nell'infanzia non è risultato un buon predittore di obesità o patologia correlata nell'adulto. La maggior parte degli adulti obesi non era obesa da bambino, e la maggior parte della patologia correlata all'obesità si verifica in adulti che avevano un buon peso nell'infanzia. Tuttavia si è confermato che l'obesità tende a persistere dall'infanzia all'età adulta. Il BMI è risultato essere un buono strumento per la diagnosi di obesità nei bambini; non ci sono evidenze convincenti che ci siano strumenti migliori [3]. 9.187 partecipanti della 1970 *British Cohort Study* sono stati seguiti con misurazioni del BMI tra i 10 e 42 anni e dati su peso neonatale, BMI dei genitori, stato socioeconomico, allattamento al seno e pubertà per identificare distinte traiettorie di BMI tra i 10 e 42 anni e valutare la correlazione con i fattori di rischio precoci noti. È stato costruito un modello a 3 classi potenziali: 1. regolare: inizia con un peso normale ma gradualmente il BMI aumenta sino a diventare sovrappeso in età adulta, riscontrato nel 92% dei casi; 2. obesità persistente a esordio nell'infanzia (COP)

riscontrato nel 4%; 3. obesità a esordio in adolescenza e giovane adulto (AYAO): 4%. Valori di BMI più alti nei genitori e pubertà anticipata aumentano la probabilità di appartenere alle classi COP o AYAO rispetto alla classe regolare. Gli autori concludono che la maggior parte degli individui aumenta gradualmente il BMI e diventa sovrappeso in età adulta [4]. I risultati di uno studio longitudinale su 2.732 partecipanti ha rilevato che le stime di cambiamento del BMI alle diverse età durante la crescita sono associate in modalità differenti all'obesità adulta, sottolineando che il periodo puberale e postpuberale sono momenti cruciali per lo sviluppo dell'obesità nell'età adulta [5].

## Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio, che valuta l'andamento del BMI in un'ampia popolazione nata dopo il 1990, dall'età infantile fino all'adolescenza, rileva l'età prescolare come un periodo critico in cui l'accelerazione del BMI si correla con lo sviluppo di obesità in adolescenza.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** i dettagli relativi al registro CrescNet, i criteri di inclusione/esclusione della popolazione sono riportati nel supplemento all'articolo, quindi non immediatamente disponibili. Anche la rappresentatività del campione rispetto alla popolazione tedesca è analizzata nel supplemento in termini di percentuale di soggetti 0-18 anni partecipanti al registro: dall'1.69% per i nati nel 1990 al 5.63% per i nati nel 2003. È stata eseguita un'analisi dei persi al follow-up, la gran parte per mancanza della misurazione tra 15 e 18 anni, di cui molti per non aver ancora raggiunto l'età. Il disegno dello studio viene definito misto, retrospettivo e prospettivo, tuttavia l'analisi è di fatto retrospettiva. L'analisi sulle modifiche annuali del BMI è stata eseguita solo su un sottogruppo di bambini che avevano almeno 2 visite nell'intervallo di 1 anno nell'infanzia e un'ulteriore visita in adolescenza; sono stati esclusi i bambini con una variazione del BMI SD score uguale o superiore a 2, non è specificato quanti siano stati esclusi per questo motivo. L'analisi sulla relazione con il peso alla nascita è stata eseguita in un sottogruppo di 3.893 adolescenti. L'associazione con il peso materno è stata studiata su un'altra coorte (LIFE Child) che dal 2011 sta arruolando coppie madre-figlio nella città di Lipsia. Non sono stati analizzati altri fattori di rischio.

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

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** nella Regione europea dell'Oms, nel 2013, oltre il 50% della popolazione adulta era in sovrappeso e oltre il 20% obesa. Dalle ultime stime fornite dai Paesi UE emerge che il sovrappeso e l'obesità affliggono, rispettivamente, il 30-70% e il 10-30% degli adulti. La pubblicazione "Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States (2013)" che comprende i dati di 53 Paesi compresa l'Italia (stime Oms 2008), mostra come la prevalenza

di sovrappeso tra gli adulti di sesso maschile vari da un valore minimo del 31% in Tajikistan a un massimo del 72% della Repubblica Ceca mentre, tra le donne, dal 31% del Tajikistan al 64% della Turchia. Secondo i dati del rapporto internazionale Hbsc “Growing up unequal: gender and socioeconomic differences in young people’s health and well-being” relativi alla sorveglianza 2013-2014 tra i bambini di 11 anni la prevalenza di obesità/sovrappeso/ era rispettivamente 23/35 in Italia e 12/19 in Germania; a 15 anni 9/26 in Italia e 13/23 in Germania. Trattandosi di uno studio su un campione non particolarmente selezionato, in mancanza di dati su etnia e abitudini di vita, è difficile valutare quanto la popolazione studiata sia sovrapponibile a quella italiana.

**Tipo di intervento:** l'intervento è replicabile nella nostra realtà utilizzando referenze italiane per le curve di crescita.

1. Nader PR, O'Brien M, Houts R, et al. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics*. 2006;118(3):e594-601
2. Williams S. Overweight at age 21: the association with body mass index in childhood and adolescence and parents' body mass index. A cohort study of New Zealanders born in 1972-1973. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(2):158-63
3. Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis *Health Technol Assess*. 2015;19(43):1-336
4. Viner RM, Costa S, Johnson W. Patterns of BMI development between 10 and 42 years of age and their determinants in the 1970 British Cohort Study. *J Epidemiol Community Health*. 2019;73(1):79-85
5. Zhang T, Whelton PK, Xi B, et al. Rate of change in body mass index at different ages during childhood and adult obesity risk. *Pediatr Obes*. 2019:e12513

#### **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 Cazzaniga, 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.*

# L'introduzione di Linee Guida nazionali per il trattamento dell'otite media acuta sembra non modificare le prescrizioni di antibiotici e analgesici

Deniz Y, van Uum RT, de Hoog MLA, et al.

**Impact of acute otitis media clinical practice guidelines on antibiotic and analgesic prescriptions: a systematic review**

Arch Dis Child 2018;0:1-6

*Le più recenti linee guida sul trattamento dell'otite media acuta, introdotte in vari paesi del mondo, pur con alcune differenze, si sono caratterizzate per la ricerca di una maggior appropriatezza prescrittiva, tuttavia l'impatto della loro applicazione sulla prescrizione di analgesici e antibiotici non è stato studiato in modo sistematico. Gli autori di questa revisione hanno selezionato 7 studi, condotti in 6 paesi, che valutavano gli effetti dell'introduzione da meno di 5 anni di linee guida nazionali sul trattamento dell'otite media acuta. Gli studi, tutti gravati da un rischio di bias da serio a grave, per il resto risultavano molto differenti tra loro per disegno, numerosità, setting, fonte dei dati, durata, nonché modalità di diffusione delle linee guida stesse. L'esito primario, costituito dal tasso di prescrizione di antibiotici nell'otite media acuta, peraltro è stato misurato solo in 5 dei 7 studi. Le conclusioni degli autori, circa l'effetto modesto dell'introduzione di linee guida nazionali nel modificare le abitudini prescrittive non sono sufficientemente robuste e generalizzabili. Altri studi ed esperienze locali, tra cui quelle della Regione Emilia Romagna, dimostrano che attraverso il coinvolgimento diretto di tutti gli attori coinvolti nel processo di cambiamento, è possibile modificare i comportamenti anche a lungo termine.*

## **The introduction of national Guidelines for the treatment of acute otitis media does not seem to change the prescriptions of antibiotics and analgesics**

*Recent Guidelines on the treatment of acute otitis media introduced in various countries, despite some differences, have been characterized for a better prescriptive appropriateness. Nevertheless their impact on the prescriptions of antibiotics and analgesics have not been systematically studied. The authors of this review selected 7 studies, conducted in 6 countries, which assessed the effects of introducing national guidelines on acute otitis media treatment for less than 5 years. The studies, all burdened by a risk of serious to severe bias, were very different from each other in design, number, setting, data source, duration, as well as for the ways of their distribution. The primary outcome, consisting of the rate of antibiotics prescriptions in acute otitis media, was measured only in 5 of the 7 studies. The authors' conclusions regarding the modest effect of the introduction of national guidelines in modifying prescriptive habits are not sufficiently robust and generalizable. Other studies and local experiences, including those of the Emilia Romagna Region, show that through the direct involvement of all the actors involved in the change process, a long term change in behavior is possible.*

## **Metodo**

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

Valutare con una revisione sistematica gli effetti dell'introduzione di linee guida nazionali, in diversi paesi del mondo, sulla prescrizione di antibiotici e analgesici nei bambini con otite media acuta.

### **Popolazione**

Sono stati ricercati in maniera sistematica su PUBMED EMBASE e COCHRANE LIBRARY, utilizzando parole chiave ampie, studi specificamente mirati a valutare gli effetti dell'introduzione di linee guida nazionali sull'argomento, indipendentemente dal tipo di disegno, dal setting e dalla lingua. Sono stati inclusi solo gli studi in cui le linee guida erano state introdotte da meno di 5 anni per ridurre il possibile effetto confondente di altri fattori come le campagne antifumo o il vaccino antipneumococcico. Dei 411 studi recuperati, 20 sono stati considerati potenzialmente utili e 7 alla fine inclusi nella revisione.

### **Intervento**

Introduzione di linee guida nazionali sulla terapia dell'otite media acuta.

### **Controllo**

Dati di prescrizione antibiotici per otite media acuta e analgesici prima dell'introduzione della LG.

### **Outcome / Esiti**

*Esito primario:* tasso di prescrizione di antibiotici per AOM.

*Esiti secondari:* tipo di antibiotico prescritto e tasso di prescrizione di analgesici.

### **Tempo**

Tutto quanto pubblicato fino al 6 giugno 2017.

## **Risultati principali**

Sono stati inclusi 7 studi osservazionali condotti in 6 paesi differenti (Francia, Italia, Spagna, Svezia, UK, USA) che confrontavano dati prescrittivi prima e dopo l'introduzione delle linee guida nei bambini sotto i 15 anni di età. Gli studi differivano per setting

(cure primarie, di secondo livello), numero di pazienti (200-4.6 milioni), durata (6 mesi - 10 anni complessivi tra pre e post), fonti dei dati (luoghi di cura, banche assicurative, sorveglianze elettroniche). Diverse anche le modalità di diffusione delle diverse Linee Guida. Il rischio di bias di tutti gli studi è stato valutato da serio a critico. Dei 5 studi che valutavano la frequenza delle prescrizioni antibiotiche, 3 ne mostravano una riduzione del 5%-12% fino a 3 anni dopo l'introduzione delle LG, mentre gli altri 2 non mostravano alcun effetto o comunque trascurabile. Interessante è notare come lo studio svedese che ottiene i migliori risultati sia l'unico in cui le LG trovano la maggiore diffusione non solo tra i medici ma anche tra i pazienti attraverso campagne pubbliche sui media e produzione di fogli illustrativi per i pazienti. In uno studio statunitense l'iniziale decremento del 9% scendeva al 5% dopo 4-6 anni. L'antibiotico raccomandato come prima scelta (amoxicillina, penicillinaV) è stato prescritto più frequentemente (incremento 9%-58%) dopo l'introduzione delle LG in 4 dei 5 studi che prevedevano questo outcome. Dimostrato anche un andamento inverso nelle prescrizioni di amoxi+ac. clavulanico, con una riduzione della prescrizione del 7%-36%. La frequenza della prescrizione di farmaci antidolorifici sempre per l'otite media era riportata in uno studio USA e cresceva dal 14% al 24% dopo l'introduzione delle Linee Guida.

## Conclusioni

Gli autori concludono che l'effetto di linee guida nazionali sulla prescrizione di antibiotici e antidolorifici per bimbi con otite media acuta sembra modesto.

## Altri studi sull'argomento

In letteratura sono riportate numerose esperienze per lo più locali sull'aderenza alle linee guida; un recente studio italiano eseguito a livello di Pronto Soccorso ha documentato una riduzione della prescrizione di antibiotici ad ampio spettro, della spesa complessiva per gli antibiotici e un aumento della strategia "wait and see" nell'otite media acuta, a sostegno dell'efficacia delle linee guida in questo ambito [1]. E' noto come il processo di cambiamento del comportamento clinico sia complesso e sia influenzato da aspetti sociali, organizzativi ed economici [2]. Ad oggi non è ancora chiaro quali strategie di divulgazione e implementazione delle linee guida siano più efficaci in differenti contesti. Una revisione di Grimshaw sull'efficacia di tali strategie ha concluso che sono necessarie ulteriori ricerche per sviluppare e validare un modello teorico sanitario del cambiamento dei comportamenti professionali e organizzativi per migliorare la scelta degli interventi e stimare l'efficienza delle strategie di disseminazione e implementazione in presenza di differenti barriere [3]. Il coinvolgimento diretto di tutti gli stakeholders sia nello sviluppo che nell'implementazione e nella diffusione delle LG è un elemento centrale nel processo di 'knowledge translation', definita dal Canadian Institutes of Health Research (CIHR) come il "processo di sintesi, disseminazione, scambio e applicazione etica della conoscenza" [4]. Mostofian et al. hanno condotto una revisione sistematica per identificare metodi efficaci di implementazione dei risultati della ricerca clinica e delle linee guida per modificare i modelli di pratica clinica in

ambito chirurgico e generalista. I metodi più efficaci sono risultati le forme partecipate di educazione medica continua e gli interventi variegati. Inoltre si è evidenziato che gli approcci attivi per modificare il comportamento dei medici migliorano la pratica in misura maggiore rispetto ai tradizionali metodi passivi [5]. Ad esempio è interessante l'esperienza della regione Emilia Romagna che a partire dal 2007 ha intrapreso iniziative che hanno coinvolto medici e cittadini per contrastare il fenomeno dell'antibioticoresistenza. In particolare il 'ProBA' (Progetto Bambini Antibiotici), finalizzato a una più appropriata prescrizione, ha realizzato le linee guida regionali per il trattamento di faringotonsillite e otite, pubblicate nel 2007 e aggiornate nel 2015, accompagnate da programmi formativi mirati, accesso alla rete di dati comuni, ma anche dal coinvolgimento diretto di un gruppo di genitori, per capirne con focus group e interviste i bisogni informativi e raccogliere il loro giudizio sulla fattibilità delle raccomandazioni principali. I risultati della sorveglianza hanno documentato che negli ultimi anni il consumo di antibiotici - soprattutto in età pediatrica - è calato, come pure il numero di prescrizioni antibiotiche per i bambini (-35% dal 2010 al 2017); nel 2017 sono diminuite le dosi medie giornaliere di antibiotico ogni 1.000 abitanti (-5% rispetto al 2016, -16% se confrontato al 2010) e si è registrata una riduzione di questi farmaci anche in ambito ospedaliero (-2,8% dal 2010 al 2017). Di particolare interesse è anche l'esperienza della provincia di Reggio Emilia, che ha tassi prescrittivi sotto la media nazionale e regionale e in particolare del virtuoso distretto di Scandiano in cui un percorso di confronto tra pari ha permesso di ottenere i migliori risultati prescrittivi dell'intera provincia, con una maggior prescrizione di amoxicillina e una riduzione della prescrizione di amoxicillina+ac. clavulanato, delle cefalosporine e dei macrolidi. Questi dati, unici nel panorama italiano, confermano che modificare i comportamenti è possibile, anche nel lungo periodo, se le linee guida sono condivise, contestualizzate, e diffuse [6-8].

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** la metodologia di ricerca presenta alcune criticità: strategia di ricerca bibliografica incompleta, mancanza di una lista completa degli studi esclusi, mancanza di riferimento delle fonti di finanziamento degli studi inclusi, mancanza di valutazione di possibili bias di pubblicazione. I 7 studi osservazionali inclusi avevano in comune solo il riferimento a linee guida "nazionali" ma erano molto differenti per setting, tempo di osservazione, provenienza dei dati e numerosità della popolazione e, soprattutto, per le modalità di disseminazione delle linee guida stesse. Tutti gli studi presentavano un significativo rischio di bias, tuttavia questo aspetto non è stato adeguatamente considerato nella formulazione delle conclusioni.

**Esiti:** gli esiti sono ben definiti e interessanti. Solo 5 degli studi inclusi riportavano dati relativi all'esito primario, solo 1 studio ha misurato dati sul consumo di analgesici. L'eterogeneità dei sistemi di raccolta dati tra i singoli studi indebolisce le conclusioni.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione oggetto delle linee guida,

arruolata sia in contesto di cure primarie che ospedaliere, è sovrapponibile alla nostra realtà.

**Tipo di intervento:** la pubblicazione nel 2010 delle linee guida italiane sulla gestione dell'otite media acuta [9] non è stata accompagnata da una sistematica diffusione né verifica di applicazione. Lo studio di Palma, incluso nella revisione, è stato eseguito nel Pronto Soccorso dell'Unità pediatrica dell'Università di Modena, pertanto non trasferibile a una popolazione generale.

1. Dona D, Baraldi M, Brigadoi G, et al. The Impact of Clinical Pathways on Antibiotic Prescribing for Acute Otitis Media and Pharyngitis in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(9):901-907
2. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362(9391): 1225-1230
3. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004; 8(6): iii-iv, 1-72
4. Graham, ID, Logan J, Harrison MB, et al. Lost in knowledge translation: time for a map? *J. Contin. Educ. Health Prof.* 2006;26(1):13-24
5. Mostofian F, Ruban C, Simunovic N, et al. Changing physician behavior: what works? *Am J Manag Care* 2015;21(1):75-84
6. R. Manzotti, R. Montanari, P. Giorgi Rossi, et al. Linee guida e antibiotici: un'esperienza territoriale di miglioramento a Reggio Emilia. *Medico e Bambino* 2017;36(4):229-236
7. F. Marchetti. L'uso degli antibiotici nella popolazione pediatrica. *Medico e Bambino* 2019;38:219-221
8. Regione Emilia-Romagna. Agenzia sanitaria e sociale regionale. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2017
9. Marchisio P, Principi N, Bellussi L. Otite Media Acuta: dalla diagnosi alla prevenzione Linee Guida della Società Italiana di Pediatria 2010

**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.*

## Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (marzo-aprile 2019)

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 marzo ad aprile 2019. 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 marzo-aprile 2019 (Issue 3-4, 2019)

1. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use
2. Family-based prevention programmes for alcohol use in young people
3. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness
4. Probiotics to prevent infantile colic
5. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer
6. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries
7. Interventions for infantile seborrhoeic dermatitis (including cradle cap)
8. Interventions using social networking sites to promote contraception in women of reproductive age
9. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea
10. Types of materials for frontalis sling surgery for congenital ptosis
11. Community-based antibiotic delivery for possible serious bacterial infections in neonates in low- and middle-income countries
12. Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents
13. Constraint-induced movement therapy in children with unilateral cerebral palsy
14. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children

### Vaccini per la prevenzione della diarrea da Rotavirus

Soares-Weiser K, et al.

**Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use**  
*The Cochrane Library, 2019*

Questa revisione ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei vaccini contro il rotavirus suggeriti dall'OMS (RV1, RV5, e Rotavac) analizzando 55 Trial clinici randomizzati per un totale di 216.480 partecipanti. Sono stati inclusi studi in neonati e bambini piccoli che hanno valutato un vaccino monovalente (RV1, Rotarix, GlaxoSmithKline) o un vaccino pentavalente (RV5, RotaTeq, Merck). Sono stati inoltre inclusi studi che hanno valutato un altro vaccino monovalente contro il rotavirus (Rotavac, Bharat Biotech), utilizzato solo in India. In tutti gli studi il confronto era effettuato con placebo o con assenza di vaccino. Le conclusioni della revisione sono che tutti e tre i vaccini analizzati sono efficaci nel prevenire la diarrea da rotavirus con

profili comparabili di sicurezza ed efficacia. I dati degli RCT inclusi escludono un rischio di intussuscezione. Tuttavia, poiché i dati non possono escludere un rischio minore di intussuscezione o di altri rari eventi avversi gravi, l'introduzione sistematica del vaccino deve essere accompagnata da una sorveglianza di sicurezza.

### Programmi familiari per la prevenzione dell'uso di alcol nei giovani

Gilligan C, et al.

**Family-based prevention programmes for alcohol use in young people**

*The Cochrane Library, 2019*

Gli autori di questa revisione hanno analizzato 46 studi randomizzati controllati (con un numero di partecipanti pari a 39.822) che hanno confrontato gli interventi basati sulla famiglia contro nessun intervento o contro gli interventi basati solo sugli adolescenti per la prevenzione dell'uso di alcol nei ragazzi in età scolare. Sono stati inclusi studi rivolti sia alla popolazione generale (interventi universali), sia ai genitori di bambini ad alto rischio di uso di alcol (interventi selettivi) sia ai genitori di bambini che già usavano l'alcol (interventi indicati), con un follow-up minimo di 4 anni dopo l'intervento. I programmi riguardavano vari contesti e variavano per intensità, durata e approccio, ma tutti erano mirati a promuovere approcci genitoriali positivi o a migliorare le relazioni genitore-figlio. Complessivamente non è stata evidenziata alcuna prova dell'efficacia degli interventi basati sulla famiglia sulla prevalenza, frequenza o volume di consumo di alcol tra i giovani.

### Probiotici per la prevenzione delle coliche infantili

Guan Ong T, et al.

**Probiotics to prevent infantile colic**

*The Cochrane Library, 2019*

L'obiettivo di questa revisione era valutare l'efficacia e la sicurezza dei probiotici nella prevenzione o riduzione della gravità delle coliche infantili. Sono stati identificati 6 trial clinici randomizzati che hanno confrontato l'utilizzo di *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* e *Bifidobacterium animalis* con placebo, per un totale di 1886 partecipanti. Una meta-analisi random-effect di tre studi (1148 partecipanti) non ha rilevato differenze tra i gruppi in relazione al verificarsi di nuovi casi di colica: RR = 0.46, IC 95% 0.18, 1.19. Un'analisi per sottogruppi dell'agente più studiato, *Lactobacillus reuteri*, ha mostrato una riduzione di 44.26 minuti nel pianto quotidiano (IC 95% -66.6, -21.9; I2 = 92%), a favore del probiotico. Gli autori della revisione concludono che non vi è alcuna chiara evidenza che i probiotici siano più efficaci del placebo nella prevenzione delle coliche infantili, anche se la durata dei pianti quotidiani sembra diminuire con l'uso di probiotici rispetto al placebo.

### Dentifrici fluorati e prevenzione della carie

Walsh T, et al.

**Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries**

*The Cochrane Library, 2019*

Si tratta di una revisione effettuata per valutare l'efficacia di dentifrici con diverse concentrazioni di fluoro nella prevenzione della carie in bambini, adolescenti e adulti. Sono stati ricercati gli studi randomizzati controllati che hanno confrontato il lavaggio dei denti con dentifricio contenente fluoro a diverse concentrazioni, o con il lavaggio con dentifrici privi di fluoro, con un periodo di follow-up di almeno 1 anno. Sono stati identificati ed analizzati 96 studi. Tra le conclusioni degli autori segnaliamo che nella dentizione decidua dei bambini piccoli l'uso di dentifricio con concentrazione di fluoro compresa tra 550 e 1.500 parti per milione (ppm) riduce l'incremento della carie rispetto al dentifricio non fluorato. Anche nei confronti delle carie dei denti permanenti in bambini ed adolescenti l'utilizzo di dentifrici fluorati è protettivo rispetto a quello di dentifrici privi di fluoro. Questa revisione supporta quindi l'utilità di utilizzare un dentifricio fluorato per prevenire le carie in bambini e adolescenti mentre non sembrano esserci differenze significative tra le varie concentrazioni di fluoro disponibili nei dentifrici.

### **Probiotici per la prevenzione della diarrea associata all'uso di antibiotici nei bambini (DAA)**

*Guo Q, et al.*

#### **Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea**

*The Cochrane Library, 2019*

Questa revisione ha analizzato 33 studi randomizzati che hanno coinvolto un totale di 6.352 partecipanti di età compresa tra 17 giorni e 17 anni. Le analisi effettuate dagli autori dimostrano che i probiotici sono efficaci per prevenire la diarrea. L'incidenza di DAA nel gruppo trattato con probiotico è stata dell'8% rispetto al 19% nel gruppo di controllo, dimostrando una riduzione moderata (l'11% in meno dei bambini trattati con antibiotici soffre di diarrea). Il numero di bambini da trattare con probiotici per prevenire un caso di diarrea (NNT) è di 9. Inoltre, le evidenze raccolte suggeriscono che la somministrazione di probiotici a dosaggio elevato ( $\geq 5$  miliardi di unità formanti colonie al giorno) riduce l'incidenza di DAA dal 23% del gruppo di controllo all'8% nel gruppo trattato, dimostrando quindi una riduzione moderata o importante (il 15% in meno dei bambini trattati soffre di diarrea). I probiotici sono stati generalmente ben tollerati e raramente si sono verificati effetti collaterali minori (ad esempio rash, nausea, flatulenza, gonfiore addominale, stipsi). Tra i vari probiotici valutati, il *Lactobacillus rhamnosus* ed il *Saccharomyces boulardii* somministrati in quantità variabili tra 5 e 40 miliardi di unità formanti colonie al giorno sembrano i più appropriati per prevenire la diarrea nei bambini che ricevono antibiotici.

### **Terapie psicologiche a distanza per la gestione del dolore cronico e ricorrente nei bambini e negli adolescenti**

*Fisher E, et al.*

#### **Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents**

*The Cochrane Library, 2019*

Si tratta del primo aggiornamento di una revisione pubblicata nel 2015 con l'obiettivo di valutare l'efficacia di un sostegno psicologico erogato in remoto a bambini ed adolescenti con dolore cronico. Sono stati ricercati gli studi RCT che hanno esaminato l'efficacia di

una terapia psicologica erogata a distanza rispetto a un trattamento consueto, di persona, a bambini e adolescenti con una condizione di dolore cronico o in cui il dolore cronico era un sintomo principale della loro condizione (ad esempio artrite giovanile). Sono stati analizzati 10 studi con 697 partecipanti (4 nuovi studi con 326 partecipanti rispetto alla revisione del 2015; quattro studi hanno esaminato bambini con problemi di cefalea, uno studio bambini con artrite idiopatica giovanile, uno ha valutato bambini con anemia falciforme, uno bambini con sindrome dell'intestino irritabile e tre studi bambini con diverse condizioni di dolore cronico (es. mal di testa, coliche addominali ricorrenti, dolore muscolo-scheletrico). L'età media dei bambini sottoposti a trattamento era di 13.17 anni. Le analisi sono state effettuate separatamente sui bambini con cefalea, e sui bambini con tutte le altre condizioni esaminate. Le terapie psicologiche erogate a distanza sono risultate utili a breve termine per ridurre il dolore nei bambini e negli adolescenti con cefalea, ma al successivo follow-up non si è evidenziato nessun effetto benefico. Non si sono trovate prove di efficacia invece nemmeno a breve termine nei bambini con altri tipi di dolore. Gli autori segnalano comunque che, data la presenza di pochissimi studi non è possibile escludere una potenziale utilità di questi trattamenti a distanza.

### **Antibiotici per la prevenzione delle infezioni urinarie ricorrenti nei bambini**

*Williams G, et al.*

#### **Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children**

*The Cochrane Library, 2019*

Si tratta del terzo aggiornamento di questa revisione, già pubblicata nel 2001 e rivista nel 2006 e nel 2011, con lo scopo di valutare l'efficacia e i possibili danni di un trattamento antibiotico di lunga durata nella prevenzione delle infezioni urinarie ricorrenti. In questo aggiornamento sono stati inclusi sedici studi (2.036 bambini randomizzati, di cui 1.977 analizzati) che hanno confrontato due o più tipi di antibiotici e antibiotici con placebo o con nessun trattamento. L'analisi di tutti gli studi identificati dimostra che, rispetto al placebo, gli antibiotici portano ad una modesta diminuzione del numero di infezioni sintomatiche. Tale analisi tuttavia risulta incerta e poco precisa, con un intervallo di confidenza molto ampio (RR 0.75, IC 95% 0.28, 1.98). L'analisi dei soli studi ben condotti, con corretta randomizzazione e cecità, dimostra comunque una riduzione simile del rischio di infezione sintomatica ripetuta nei bambini che assumono antibiotici (RR 0.68), con intervallo di confidenza più piccolo e significativo (IC 95% 0.48, 0.95). La riduzione stimata del rischio di infezione sintomatica ripetuta nei bambini che assumono antibiotici era simile nei bambini con reflusso vescico-ureterale (RR 0.65, IC 95% 0.39-1.07) rispetto a quelli senza (RR 0.56, IC 95% 0.15, 2.12). Gli autori concludono che gli antibiotici a lungo termine possono ridurre il rischio di recidive di infezioni sintomatiche, ma che il beneficio è probabilmente limitato. Questo trattamento quindi dovrebbe essere riservato a quei bambini ad alto rischio di infezione ripetuta, come i bambini piccoli o i bambini con anomalie renali.

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

## Analisi dell'evento nascita – Dati CeDAP 2015

*Commento a cura di Vittorio Basevi<sup>1</sup>, Enrica Perrone<sup>2</sup>*

*1. Centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva, Regione Emilia-Romagna*

*2. Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Università di Bologna*

I flussi correnti sono raccolte di dati realizzate senza che siano state sviluppate a priori domande di ricerca [1] e fanno parte dell'insieme di quelle informazioni routinarie di cui vi sono numerosi e diversi esempi: le schede di dimissione ospedaliera (SDO), gli archivi elettronici dei dipartimenti di cure primarie e ospedalieri, i bilanci di salute, i registri di patologia e tumori [2] e i registri nascita [3]. Queste informazioni offrono opportunità di ricerca per orientare le decisioni nella clinica, nella pianificazione dei servizi sanitari e in salute pubblica [4]. Governi e agenzie di finanziamento internazionali privilegiano l'uso di dati sanitari raccolti regolarmente come strumenti per produrre ricerca sulla salute e migliorare l'efficienza dell'assistenza sanitaria [5]. In ambito perinatale, i dati raccolti attraverso flussi correnti sono una preziosa risorsa per gli studi sugli esiti riproduttivi e di sorveglianza epidemiologica [3]. In Italia, i certificati di assistenza al parto (CedAP) rappresentano la più consistente fonte di informazioni sanitarie, epidemiologiche e socio-demografiche sull'evento nascita [6]. Il più recente rapporto nazionale elaborato attraverso i CedAP si riferisce al 2015 e riporta i dati relativi a 477.789 parti in 500 punti nascita, 126 dei quali (6.7%) hanno assistito meno di 500 parti e 202 (31.1%) hanno registrato un volume di 500-999 parti. I nati sono stati 484.936 e il rapporto rileva come, in tutte le aree del paese, prosegue il calo delle nascite iniziato nel 2008-9, attribuito alla modificazione della struttura per età della popolazione femminile e - in parte - alla diminuzione della propensione ad avere figli, contestuali a una diminuzione della fecondità delle donne straniere [6]. Ragioni e conseguenze del calo delle nascite e nesso fra economia e natalità sono materia nota ai lettori di questa rivista, che al tema ha dedicato un Forum nel 2016-17 [7]. Il rapporto è articolato in diversi capitoli nei quali vengono descritti il luogo del parto, le caratteristiche socio-demografiche delle madri, l'assistenza in gravidanza e la sua durata, il travaglio-parto, i nati, il ricorso alla procreazione medicalmente assistita. Un'analisi è specificamente rivolta a quello che il rapporto definisce "il ricorso eccessivo all'esplicitamento del parto per via chirurgica". L'affermazione è fondata sulle prove di efficacia disponibili. Infatti, sulla base dei risultati di revisioni sistematiche e di analisi condotte per identificare il tasso o l'intervallo entro il quale i tassi di taglio cesareo sono, a livello di popolazione, ottimali per gli esiti materni e fetoneonatali, l'Organizzazione mondiale della sanità (WHO) rileva che tassi di tagli cesarei fino a 10%-15% sono associati a riduzione della mortalità materna, neonatale e infantile e che, sopra questa percentuale, l'aumento del tasso di tagli cesarei non è più associato a riduzione della mortalità [8]. Un approfondimento successivo attribuisce una parte sostanziale dell'associazione tra

tagli cesarei e mortalità a fattori socio-economici e non osserva, nei paesi industrializzati, per tassi compresi tra 10% e 30%, alcun effetto sulla riduzione della mortalità [9]. In Italia, nel 2015, oltre un terzo (34.2%) dei parti è avvenuto con taglio cesareo, con notevole variabilità fra regioni e un riconoscibile gradiente nord-sud (da 20.5% in Valle d'Aosta a 59.1% in Campania). La propensione al taglio cesareo risulta maggiore nelle case di cura accreditate (52.5%) rispetto agli ospedali pubblici (31.9%). Il tasso di tagli cesarei viene analizzato con la classificazione di Robson, nella quale la popolazione delle donne che hanno partorito viene suddivisa in 10 classi (mutuamente esclusive) in relazione a parità, durata della gravidanza, modalità del travaglio, parto singolo o plurimo, presentazione del neonato e pregresso taglio cesareo [10]. Questa modalità consente, in maniera analitica e riproducibile, di monitorare la frequenza di taglio cesareo e di compararne i tassi, all'interno della stessa struttura nel tempo o fra strutture diverse, a livello locale, regionale, nazionale o globalmente. Anche considerando le classi I e III di Robson, nelle quali sono inclusi travagli di parto in donne (primipare e multipare, rispettivamente) prive di condizioni patologiche clinicamente rilevanti, si osserva una forte variabilità regionale del ricorso al taglio cesareo, con tassi inferiori alla media nazionale nelle regioni settentrionali e valori superiori al sud. Anche i dati europei [11] mostrano una grande variabilità nel ricorso al taglio cesareo, con i tassi inferiori (compresi fra 16%-17%) nei paesi nordici e nei Paesi Bassi e i tassi più elevati (40% circa e oltre) in Cipro, Romania, Bulgaria, Polonia e Ungheria. Italia e Svizzera sono classificati fra altri paesi con tasso elevato (attorno a 35%). La durata della gestazione - in Italia, nel 2015 - mostra una percentuale complessiva di parti pretermine pari a 6.9%. I parti fra 22 e 31 settimane di età gestazionale (extremely e very preterm) sono pari a 1% di tutte le nascite, quelli fra 32 e 34 settimane (moderate preterm) 0.8%, quelli fra 34 e 36 settimane (late preterm) 5%. I nati con peso basso (<2500 g) e molto basso (<1500 g) sono 7.4% e 1% dei nati vivi, rispettivamente [6]. In Europa, nel 2015, il tasso di parti pretermine varia da 6% a 12%. I tassi inferiori sono stati registrati nei paesi scandinavi, baltici e in Islanda e i tassi più elevati (pari o superiori all'8.5%) in Germania, Grecia, Ungheria e Cipro. Tassi equiparabili a quello italiano (fra 7% e 8% circa) sono stati registrati in Belgio, Romania, Portogallo, Austria, Inghilterra e Galles, Scozia, Bulgaria, Repubblica Ceca, Polonia, Spagna, Slovenia, Irlanda del Nord e Lussemburgo. Le nascite molto pretermine hanno rappresentato in Europa circa l'1% dei nati vivi (da 0.8% a 1.4%). La frequenza di nati di peso inferiore a 2.500 g varia da 4.2% a 10.6% dei nati vivi; quella dei nati di peso molto basso varia da 0.6% a 1.4%

dei nati vivi [11]. Nel nostro paese solo alcune regioni rendono disponibili rapporti locali dell'evento nascita, come per esempio la Provincia Autonoma di Trento [12], la Toscana [13] o la Lombardia [14]. Il rapporto dell'Emilia-Romagna [15] include una revisione della letteratura pertinente ai diversi temi trattati e una analisi dettagliata delle classi di Robson, elementi che facilitano l'interpretazione delle informazioni e la valutazione comparativa di efficacia e appropriatezza dell'assistenza fra i diversi punti nascita. Nella maggior parte dei casi, in Italia, i rapporti CedAP sono documenti descrittivi, la coorte dei nati e delle donne non viene seguita nel tempo e vengono utilizzate solo le informazioni raccolte al momento del parto [16]. In realtà, i flussi di dati correnti, per la loro relativa disponibilità e la numerosità della popolazione inclusa, potrebbero essere utilizzati anche per condurre studi analitici [17]. Le coorti di nascita, infatti - garantendo elevata potenza statistica e massima rappresentatività della popolazione di riferimento - costituiscono un disegno di studio più affidabile, rispetto agli studi caso-controllo o trasversali, per determinare il nesso causale tra potenziali fattori di rischio o di protezione nel periodo prenatale, perinatale e nel primo periodo di vita e la salute del neonato/bambino e adulto [16].

parto ed al neonato (Anno 2017). Testo integrale (data di consultazione 27.12.2018)

13. Puglia M, Fanti E, Dubini V, et al; Agenzia regionale di sanità della Toscana. Gravidanza e parto in Toscana. Serie In cifre - N. 13 novembre 2017. Testo integrale (data di consultazione 27.12.2018)

14. Campi R, Cartabia M, Miglio D et al. L'evento nascita in Lombardia: Rapporto CedAP 2016. Testo integrale (data di consultazione 27.12.2018)

15. Perrone E, Lupi C, Basevi V et al. La nascita in Emilia-Romagna. 15° Rapporto sui dati del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) - Anno 2017. Bologna: Regione Emilia-Romagna, 2018. Testo integrale (data di consultazione 27.12.2018)

16. C. Canova, G. Pitter, P. Schifano. Una revisione sistematica degli studi epidemiologici basati su coorti CeDAP in Italia. Possibile pensare a una coorte di nascita multicentrica? *Epidemiol Prev* 2016;40:439-52

17. Shah PS, Acharya G. Comparative effectiveness research using registries, databases, and networks in women's and children's health: Time to embrace the future? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:1285-6.

1. Spasoff RA. *Epidemiologic methods for health policy*. New York: Oxford University Press, 1999

2. Nicholls SG, Quach B, von Elm E, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement: methods for arriving at consensus and developing reporting guidelines. *PLoS ONE* 2015;10:e0125620

3. Ghosh RE, Ashworth DC, Hansell AL, et al. Routinely collected English birth data sets: comparisons and recommendations for reproductive epidemiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101: F451-F457

4. Morrato EH, Elias M, Gericke CA. Using population-based routine data for evidence-based health policy decisions: lessons from three examples of setting and evaluating national health policy in Australia, the UK and the USA. *J Public Health* 2007;29:463-71

5. De Coster C, Quan H, Finlayson A, et al. Identifying priorities in methodological research using ICD-9-CM and ICD-10 administrative data: report from an international consortium. *BMC Health Serv Res* 2006; 6:77

6. Ministero della salute. *Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2015*. Roma: Ministero della salute, 2018. Testo integrale (data di consultazione: 27.12.2018)

7. Corchia C. *Denatalità in Italia. Da dove veniamo e dove stiamo andando*. Gangemi M e Siani P (a cura di). Castelnuovo di Napoli: IOD, 2017

8. Betrán AP, Torloni MR, Zhang J et al. What is the optimal rate of caesarean section at population level? A systematic review of ecologic studies. *Reprod Health* 2015;12:57

9. Ye J, Zhang J, Mikolajczyk R, et al. Association between rates of caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st century: a worldwide population-based ecological study with longitudinal data. *BJOG* 2016;123:745-53

10. Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, et al. A systematic review of the Robson classification for caesarean section: what works, doesn't work and how to improve it. *PLoS One* 2014;9:e97769

11. Euro-Peristat Project. *European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015*. November 2018. Testo integrale (data di consultazione 27.12.2018)

12. Azienda provinciale per i servizi sanitari di Trento. *Rapporto annuale sulla natalità in provincia di Trento. Assistenza in gravidanza, al*

## Certificato di assistenza al parto (CeDAP)

### Analisi dell'evento nascita - Anno 2015



Direzione Generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della Statistica  
Ufficio di Statistica

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

## La *nurturing care* per lo sviluppo infantile precoce (versione italiana)

Commento a cura di Giorgio Tamburlini

Centro per la Salute del Bambino – onlus, Trieste

Il *Nurturing Care Framework* (NCF) è un documento di grande rilevanza internazionale che fornisce indicazioni e raccomandazioni su come investire nelle prime epoche della vita, a partire dalla gravidanza fino al terzo anno di vita. Si rivolge a governi nazionali, amministrazioni locali, operatori dei servizi sanitari, educativi e sociali, centri di ricerca, enti filantropici, associazioni, a tutti coloro che possono impegnare risorse, tempo, intelligenza per la salvaguardia dei diritti dell'infanzia. È stato prodotto dall'OMS, dall'Unicef, dalla Banca Mondiale e dalla Partnership per la Salute materno-infantile – una coalizione che raggruppa centinaia di enti di ricerca, Fondazioni, ONG e società professionali – attraverso un ampio processo di consultazione che ha coinvolto centinaia di esperti e istituzioni. Rappresenta una tappa fondamentale di un percorso lungo più di vent'anni durante i quali una mole crescente di evidenze scientifiche in campi disciplinari diversi, dalle neuroscienze all'economia, ha cambiato radicalmente il nostro modo di concepire lo sviluppo precoce del bambino (*early child development* ECD), facendoci comprendere i danni provocati dalla mancanza di opportunità di sviluppare appieno il potenziale di sviluppo nei primi anni, i vantaggi degli interventi precoci, e quindi la necessità di investire maggiormente in salute, nutrizione, educazione precoce, protezione sociale in questo periodo cruciale della vita. Questi investimenti producono ricadute lungo tutto l'arco della vita in termini di salute, competenze cognitive e sociali, percorsi scolastici e lavorativi, e riguardano i singoli individui e le comunità nel loro insieme. Il messaggio del NCF, e le evidenze che lo sostengono, hanno valore universale, riguardano paesi a basso, medio e alto reddito. I meccanismi dello sviluppo nei primi anni sono infatti gli stessi, gli stessi sono i fattori che lo ostacolano o promuovono. Ciò che cambia, da un paese all'altro, ma anche da una zona all'altra della stessa città, è la combinazione e l'intensità relativa dei rischi e delle opportunità, e di conseguenza la combinazione di politiche e interventi specifici che occorre mettere in campo per consentire a tutti i bambini e tutte le bambine di poter "partire bene" nella vita, rompendo il circolo vizioso della povertà che si riproduce da una generazione all'altra, e consentendo di combattere le disuguaglianze più ingiuste, quelle che si producono precocemente a danno dei bambini. Nel nostro paese queste disuguaglianze sono drammaticamente presenti: accanto alla povertà materiale, che si è estesa significativamente nell'ultimo decennio, i problemi dell'infanzia e degli anni che seguono sono soprattutto la povertà educativa, l'esclusione sociale, i problemi di neuro sviluppo e di salute mentale. Per tutti questi una buona *nurturing care* è fondamentale, in quanto capace di prevenire e ridurre lo svantaggio su più piani, da quello cognitivo a quello socio-emotivo. Questo

concetto, "le cure che nutrono" include una combinazione di diversi apporti, quelli che curano il corpo e la salute e quelli basati su affetto, cultura ed educazione, essenziali per indirizzare e completare quello che la natura predispone, per farci soggetti "di virtù e conoscenza", quindi pienamente umani. Nei primi anni, molti di questi apporti sono forniti dalle famiglie, e politiche e servizi sono chiamati a sostenerle in questo loro ruolo. La grande enfasi che il NCF pone sul ruolo delle famiglie e delle comunità è del tutto appropriata e rilevante in un paese dove insegnanti e operatori sanitari, prima ancora che le indagini sociologiche, ci segnalano le crescenti difficoltà delle famiglie nello svolgere il loro ruolo educativo. Il supporto a famiglie e comunità, con un approccio universale, per tutti, ma proporzionale, quindi adattato ai bisogni, è dunque oggi più importante che mai. Ed è più importante che mai che sia effettuato il più precocemente possibile, quando corpi e menti si formano e le competenze di base si definiscono. La partecipazione al processo di sviluppo del NCF ha consentito di apprezzare l'estrema attualità di questo documento, delle sue analisi e delle sue raccomandazioni, così come della sua appropriatezza al contesto del nostro paese, confermando, tra l'altro, quanto ormai da quasi un ventennio il Centro per la Salute del Bambino (CSB onlus) sta facendo, assieme a molti altri partner, con programmi quali Nati per Leggere, Nati per la Musica e Fin da piccoli/Nutrire la mente. Ma molte altre sono le conferme e le sollecitazioni che il NCF fornisce alla comunità nazionale a fare ancora meglio, ed estendere politiche e interventi fondamentali quali la continuità delle cure nei percorsi nascita, la formazione multi professionale, le politiche di sostegno al reddito, gli interventi a supporto delle famiglie, i servizi per la prima infanzia, nei quali l'Italia ha una tradizione di pensiero e di innovazione, condotta da amministrazioni pubbliche e da soggetti del privato sociale, che merita di essere messa a disposizione di tutti i bambini, a vantaggio di tutte le comunità.

(dalla introduzione della versione italiana)

---

Il documento è stato tradotto a cura del Centro per la Salute del Bambino (CSB) ed è scaricabile dal sito [www.csbonlus.org](http://www.csbonlus.org) e dal sito di *Nati per Leggere*.

# LA NURTURING CARE PER LO SVILUPPO INFANTILE PRECOCE

UN QUADRO DI RIFERIMENTO PER **SALVAGUARDARE** LA SALUTE DI BAMBINI E BAMBINE,  
PER **PROMUOVERE** LA LORO CRESCITA E SVILUPPO  
E **TRASFORMARE** IL FUTURO ACCRESCENDO IL LORO POTENZIALE UMANO



Versione italiana a cura del Centro per la Salute del Bambino onlus

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

## Anche nei prematuri il reflusso gastroesofageo è raramente un problema

Commento a cura di Martina Fornaro

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

La recente messa a punto dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) sulla gestione del reflusso gastro-esofageo (RGE) nei neonati pretermine, ripercorre alcuni dei passaggi fondamentali che hanno caratterizzato la riflessione in atto da quasi venti anni sulla rilevanza clinica del RGE nell'età infantile [1]. Ritenuto, in passato, responsabile di un gran numero di situazioni cliniche - dal pianto inconsolabile del lattante all'asma del bambino più grande - il suo significato patologico è stato via via ridimensionato, restringendo il problema a pochi bambini che effettivamente presentavano una *malattia* da RGE, a fronte dei tantissimi indagati e sovratrattati fino a pochi anni fa. Tuttavia, nonostante le linee guida più recenti e accreditate (ESPGHAN/NASPGHAN, NICE) traccino percorsi di gestione molto lineari e restrittivi rispetto a indagini e trattamento, la realtà ci racconta ancora di molti bambini prigionieri del RGE e i dati di prescrizione di farmaci anti-acido sono ancora scoraggianti, soprattutto nell'età neonatale-infantile [2-3]. Proprio considerando la difficoltà di mantenere un certo rigore quando si affaccia l'ipotesi del RGE è interessante analizzare il documento dell'AAP, perché si riferisce ad una popolazione, quella dei neoanti pretermine, considerata tra le categorie più a rischio per RGE complicato e meritevole quindi di maggiore attenzione e, forse, di maggiori interventi. Il documento, invece, riconosce anche per i pretermine quanto il RGE rappresenti un fenomeno praticamente universale, ma fisiologico e legato allo sviluppo e alla maturazione del bambino, oltre che ad aspetti peculiari dell'età come il tipo e le modalità dei pasti e la posizione prevalentemente supina. Nonostante questa evidenza, la diagnosi di malattia da RGE nelle TIN è frequente e porta a trattamenti e ospedalizzazioni prolungati. Il documento sottolinea come, anche per i pretermine, le diagnosi siano spesso effettuate basandosi solo su segni e sintomi che classicamente vengono riferiti al reflusso gastroesofageo (irritabilità, intolleranza ai pasti, rigurgiti, episodi di apnea o desaturazione) ma che indagati - valutando, ad esempio, la relazione temporale tra sintomo ed episodi di reflusso misurati con la pH-impedenzometria intraesofagea - non mostrano alcuna significativa correlazione. Esistono, inoltre, pochi dati relativi all'efficacia dei trattamenti; mancano *trials* clinici che comparino l'efficacia delle terapie rispetto alla storia naturale migliorativa del reflusso, ma, ciò nonostante, questi bambini continuano ad essere trattati a lungo anche dopo la dimissione dalle TIN. La valutazione sull'efficacia delle terapie proposte per il RGE, farmacologiche o non farmacologiche, rimane comunque poco entusiasmante. I classici accorgimenti posturali per sollevare il capo dopo il pasto o la posizione sul fianco per facilitare lo svuotamento gastrico, non sembrano dare risultati

certi e la posizione supina resta quella largamente consigliata a fronte del rischio di una SIDS. Per quanto riguarda gli approcci nutrizionali, emerge un rischio di enterocolite necrotizzante (NEC) anche tardiva correlato ai lattini formulati che contengono xantani come ispessenti e che non dovrebbero essere utilizzati nei pretermine fino a tutto il primo anno di vita. Rimane invece un'opzione percorribile quella dell'utilizzo di idrolisati proteici quando i sintomi sono importanti, soprattutto quando ci sia il sospetto di una intolleranza alle proteine del latte vaccino. Anche per le terapie farmacologiche viene sottolineata la mancanza di evidenze sull'efficacia, mentre esistono dati sui rischi relativi all'utilizzo in questa fascia di età, in particolare per un aumento del rischio di sviluppare NEC per gli antagonisti dei recettori H2, e di infezioni intestinali o respiratorie in chi utilizza gli inibitori di pompa. Grande cautela, quindi, nell'impiego dei farmaci per trattare il RGE nei neonati pretermine. Esistono delle eccezioni? Sì, e sono i neonati pretermine più gravi, intubati e sottoposti a ventilazione meccanica, nei quali viene ipotizzata una relazione tra microaspirazioni polmonari secondarie a RGE e peggioramento della malattia polmonare. Sono questi neonati dentro le TIN e poi quelli fuori con broncodisplasia, i bambini sui quali è utile mantenere una maggiore attenzione. Ancora una volta, quindi, ci viene ricordato quanto sia rilevante distinguere il RGE, fisiologico e con una propria traiettoria naturale migliorativa, dalla malattia da reflusso, rara e presente soprattutto in bambini con patologie impegnative, prevalentemente neurologiche o con atresia esofagea; in questi bambini è importante valorizzare i sintomi, effettuare una diagnosi accurata e un trattamento adeguato. Per gli altri bambini, compresi quelli con storia di prematurità, che rigurgitano anche tanto ma stanno bene, senza complicazioni, l'invito è di aiutarli a volgere la loro storia verso un lieto fine assicurando, in questo senso, noi stessi e le famiglie.

1. Eichenwald EC; Committee on Fetus and Newborn. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics* 2018;142. pii: e20181061.

2. 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;66:516-54.

3. NICE guideline. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. 14 January 2015. nice.org.uk/guidance/ng1

CLINICAL REPORT Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care

American Academy  
of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

# Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants

Eric C. Eichenwald, MD, FAAP, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN

Gastroesophageal reflux (GER), generally defined as the passage of gastric contents into the esophagus, is an almost universal phenomenon in preterm infants. It is a common diagnosis in the NICU; however, there is large variation in its treatment across NICU sites. In this clinical report, the physiology, diagnosis, and symptomatology in preterm infants as well as currently used treatment strategies in the NICU are examined. Conservative measures to control reflux, such as left lateral body position, head elevation, and feeding regimen manipulation, have not been shown to reduce clinically assessed signs of GER in the preterm infant. In addition, preterm infants with clinically diagnosed GER are often treated with pharmacologic agents; however, a lack of evidence of efficacy together with emerging evidence of significant harm (particularly with gastric acid blockade) strongly suggest that these agents should be used sparingly, if at all, in preterm infants.

## INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux (GER), generally defined as the passage of gastric contents into the esophagus,<sup>1</sup> is an almost universal phenomenon in preterm infants. The normal physiologic occurrence of GER in infants can be distinguished from pathologic GER disease, which includes troublesome symptoms or complications associated with GER.<sup>2</sup> GER occurs commonly in infants, in part because of relatively large volumes ingested during feeding and supine positioning, which frequently place the gastroesophageal junction in a liquid environment. Whether GER becomes clinically significant depends on both the quality (eg, degree of acidity) and quantity of reflux<sup>3,4</sup> as well as potential injury to the esophageal mucosa. GER is a common diagnosis in the NICU; however, there is as much as a 13-fold variation in its diagnosis and treatment across sites.<sup>5,6</sup> Preterm infants who are diagnosed with GER have longer hospital stays and higher hospital costs than infants without GER,<sup>5,7,8</sup> making it an important clinical phenomenon in the NICU.

## abstract

FREE

Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

Dr Eichenwald is the primary author of the policy and approved the final manuscript as submitted.

This document is copyrighted and is property of the American Academy of Pediatrics and its Board of Directors. All authors have filed conflict of interest statements with the American Academy of Pediatrics. Any conflicts have been resolved through a process approved by the Board of Directors. The American Academy of Pediatrics has neither solicited nor accepted any commercial involvement in the development of the content of this publication.

Clinical reports from the American Academy of Pediatrics benefit from expertise and resources of liaisons and internal (AAP) and external reviewers. However, clinical reports from the American Academy of Pediatrics may not reflect the views of the liaisons or the organizations or government agencies that they represent.

The guidance in this report does not indicate an exclusive course of treatment or serve as a standard of medical care. Variations, taking into account individual circumstances, may be appropriate.

All clinical reports from the American Academy of Pediatrics automatically expire 5 years after publication unless reaffirmed, revised, or retired at or before that time.

DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1061>

Address correspondence to Eric C. Eichenwald, MD, FAAP. E-mail: [eichenwald@email.chop.edu](mailto:eichenwald@email.chop.edu)

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2018 by the American Academy of Pediatrics

**FINANCIAL DISCLOSURE:** The author has indicated he has no financial relationships relevant to this article to disclose.

**To cite:** Eichenwald EC and AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2018;142(1):e20181061

# Sostanze chimiche e rischi per la salute: contaminazione di acqua, suolo e cibo

Giacomo Toffol, Angela Biochini, Aurelio Nova  
Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

*E' stato appena presentato il secondo rapporto globale sulla chimica a cura del programma Ambientale delle Nazioni Unite, che ha confermato l'intrinseca pericolosità di molte delle sostanze sintetiche prodotte dall'uomo negli ultimi anni. In questo articolo presentiamo una breve sintesi delle conoscenze sulle correlazioni tra sostanze chimiche e salute dei bambini, con dei suggerimenti pratici per ridurre i rischi di esposizione a queste sostanze.*

*The second global report on chemistry has just been presented by the United Nations Environmental Program. The report confirms the intrinsic danger of the many synthetic substances produced by man in recent years. In this article we present a brief summary of knowledge regarding the correlations between chemicals and children's health, with practical suggestions to reduce the risks of exposure to these substances.*

Il programma per l'Ambiente delle Nazioni Unite ha appena pubblicato il secondo rapporto globale sulla chimica confermando ancora una volta come il numero elevatissimo di molecole artificiali prodotte a partire soprattutto dagli anni 40 del secolo scorso, se da una parte ha contribuito a migliorare la salute dell'uomo, la sicurezza alimentare, la produttività e la qualità della vita in tutto il mondo, dall'altra ha determinato importanti effetti negativi sulla salute umana e dell'ambiente [1]. Ad oggi esistono più di 142 milioni di sostanze chimiche di sintesi, di cui più di 40.000 sono commercializzate. Fonti dell'Unione Europea stimano che circa il 62% di esse siano pericolose per la salute umana [2]. Essendo quasi tutte sostanze non biodegradabili o a lentissima biodegradazione, dopo la loro produzione e utilizzo tendono a disperdersi nell'ambiente concentrandosi in aria, acqua e terreno, da dove, direttamente o tramite la catena alimentare, possono contaminare l'organismo umano. Nel 2018 l'OMS ha stimato il carico di malattia causato dall'esposizione a sostanze chimiche nell'ambiente in 1.6 milioni di vite e 45 milioni di DALY (disability-adjusted life years) [3]. Tra i soggetti più a rischio vanno annoverati i bambini, svantaggiati da una serie di caratteristiche del loro organismo che vanno dal maggior assorbimento gastrointestinale alla ridotta capacità di metabolizzazione delle sostanze tossiche. Molte di queste sostanze sono inoltre in grado di attraversare la placenta e di essere trasmesse anche attraverso il latte materno [4]. La contaminazione ambientale può avvenire durante tutto il ciclo vitale di queste sostanze, dalla produzione allo smaltimento. Le vie di esposizione umana sono rappresentate da raccolte d'acqua quali falde e acquedotti, fiumi, laghi e mare, dal suolo e terreno. Da queste sedi le sostanze possono raggiungere l'organismo direttamente oppure tramite la catena alimentare (cereali, verdura e frutta, pesci, altri animali) (Tabella 1).

**Tabella 1. Principali inquinanti di acqua e cibo (Fonte: citazione bibliografica 4)**

Alimenti	Principali inquinanti
Acqua	Piombo, arsenico, mercurio, benzene, pesticidi
Latte	Pesticidi, diossine, policlorobifenili
Frutta (anche succhi) e verdura	Pesticidi e tutti i contaminanti dell'acqua
Pesce	Piombo, mercurio, diossine, policlorobifenili
Carni	Estrogeni e pesticidi
Carni trattate	Nitroso-composti e tutti i contaminanti delle carni

## Effetti sulla salute degli inquinanti chimici non atmosferici

Gli studi sugli effetti degli inquinanti chimici sulla salute umana sono molto numerosi. Si tratta prevalentemente di studi di laboratorio su animali e di studi osservazionali e retrospettivi sull'uomo. Conseguentemente le evidenze che ne derivano sono prevalentemente di livello III°. Per comodità descrittiva possiamo distinguere tre grandi categorie di effetti: alterazioni endocrine, alterazione a carico del sistema nervoso centrale, neoplasie (Tabella 2).

### 1. Alterazioni endocrine

I primi studi che hanno messo in correlazione l'esposizione a sostanze chimiche e alterazioni della funzionalità del sistema endocrino risalgono agli ultimi anni del secolo scorso, e da allora un ampio numero di studi sia su animali sia sull'uomo ha dimostrato l'esistenza di numerose sostanze chimiche dotate di tale proprietà (Tabella 3). La definizione ufficiale che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dato di queste sostanze, denominate interferenti endocrini (IE), è: una sostanza o una mistura di sostanze esogene capace di alterare le funzioni del sistema endocrino e quindi di causare effetti avversi sulla salute di un organismo o della sua progenie [5]. Diverse sono le modalità d'azione con cui queste molecole possono esplicare i loro effetti: possono agire sui recettori ormonali con attività simile agli ormoni o come antagonisti oppure sulle proteine che controllano il rilascio dell'ormone dai tessuti. Possono inoltre alterare i meccanismi epigenetici ormono-dipendenti che definiscono e controllano lo sviluppo dei tessuti regolando l'epigenoma. Proprio grazie

**Tabella 3. Alcune molecole con attività endocrina certa (Fonte: voce bibliografica 4, modificato)**

Classe	Molecole
<b>POPs (inquinanti organici persistenti)</b>	Diossine, furani, policlorobifenili, aldrin, clordano, DDT, dieldrin, endrin, eptacloro, mirex, toxafene, esaclorofene, esaclorobenzene
<b>Plasticizzanti</b>	Ftalati, bisfenolo
<b>Idrocarburi policiclici aromatici</b>	Benzo(a)pyrene
<b>Pesticidi</b>	Atrazina, malathion, mancozeb, chlorpyrifos, fenitrothion, linuron
<b>Metalli e metallodi</b>	Arsenico, cadmio, piombo, mercurio, metilmercurio
<b>Composti fenolici</b>	Triclosan

a questa loro capacità alcuni interferenti si sono dimostrati in grado di provocare anche effetti transgenerazionali “ereditabili”. Gli IE possiedono delle caratteristiche che ne rendono molto difficile lo studio: producono degli effetti con curve di risposta non lineari sia in vitro che in vivo, possono svolgere azioni diverse simultaneamente, possono agire con effetto sinergico tra loro, determinando effetti non osservabili singolarmente. Dato che quasi tutti gli studi effettuati finora si sono concentrati sul rapporto tra una singola classe di molecole e un gruppo di malattie, verosimilmente i loro effetti nocivi sono di maggior entità di quelli finora noti [6].

Ad ora gli studi effettuati e pubblicati hanno analizzato le possibili correlazioni tra IE e diverse patologie, che sintetizziamo brevemente:

- Tumori: è stata osservata un’associazione tra incidenza di tumori ormono-sensibili del seno, utero, ovaio e diossine e alcuni pesticidi, bisfenolo A (BPA), ftalati, e acido perfluorottanico (PFOA).
- Salute riproduttiva femminile: un ruolo degli IE nella multicausalità della sindrome dell’ovaio policistico, dei fibromi uterini e dell’endometriosi è plausibile. Esistono dati sperimentali e osservazionali sul ruolo di PCB, ftalati, diossina.
- Salute riproduttiva maschile: alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato un’associazione tra esposizione ad IE e criptorchidismo e ipospadia (studi su lavoratori agricoli, su esposti professionalmente a pesticidi clorurati e a diossine).
- Disordini correlati alla tiroide: ci sono buone evidenze da studi su animali e sull’uomo di una correlazione tra esposizioni a IE e patologie correlate alla funzione tiroidea (PCB - Ritardanti di fiamma bromurati, ftalati, bisfenolo A, sostanze chimiche perfluorate).
- Disturbi del neurosviluppo nei bambini: i bambini - soprattutto durante lo sviluppo fetale - sono molto sensibili agli effetti neurotossici di alcune sostanze come piombo e mercurio, anche a basse concentrazioni, sia con effetti neurotossici diretti sia con effetti sulla funzione tiroidea o attraverso meccanismi epigenetici. I neuroni e le cellule gliali, i processi di sviluppo e modificazione delle sinapsi, il sistema dei neurotrasmettitori sono ormo-

no-dipendenti. Ci sono evidenze per ipotizzare che l’esposizione durante lo sviluppo fetale a piombo, PCB e numerosi pesticidi organofosforici correlati con deficit cognitivi [7,8].

- Disturbi metabolici: l’obesità è una patologia correlata al sistema endocrino causata dall’interazione tra fattori genetici, comportamentali e ambientali. In studi animali e in studi epidemiologici bisfenolo, ftalati, arsenico, diossina, PCB sono risultati correlati all’obesità, e ancora bisfenolo A, ftalati, ritardanti di fiamma, arsenico, inquinanti organici persistenti (POP) e pesticidi sono risultati correlati sia in studi su animali sia in studi epidemiologici al diabete [9,10].

## 2. Alterazioni del sistema nervoso centrale (SNC)

Circa 500 sostanze chimiche industriali producono effetti sul SNC, numero raddoppiato negli ultimi 10-15 anni. Molte di queste sostanze sono contenute in oggetti di uso comune, dai vestiti ai mobili e ai giocattoli. I danni a carico del SNC possono derivare da esposizione diretta all’agente neurotossico in alcuni casi favorita dall’interazione con fattori ambientali e dalla suscettibilità genetica individuale. Più i danni da esposizione prenatale sono precoci più gli effetti sono permanenti e invalidanti. Possono inoltre rendersi evidenti dopo un periodo di latenza più o meno lungo dall’infanzia all’adolescenza. Gli studi a riguardo affermano che in USA un bambino su sei è affetto da problemi di sviluppo neurologico evolutivo e che i dati europei possono considerarsi sovrapponibili [11]. Sono segnalati danni neuropsichici e comportamentali: ritardo mentale con diminuzione del QI, ritardi motori, disturbi specifici dell’apprendimento, dell’attenzione, del linguaggio, dislessia, iperattività, ADHD, autismo. Le sostanze neurotossiche certe sono il piombo, il metilmercurio e i policlorobifenili; vi sono evidenze sempre maggiori per un’azione neurotossica per i pesticidi, l’arsenico, il cadmio, gli ftalati, i ritardanti di fiamma a base di polibromodifenileteri, i composti perfluorurati e il bisfenolo A. Il piombo è l’agente neurotossico storicamente meglio conosciuto e può essere rilasciato nell’ambiente da diverse attività industriali. Era addizionato alla benzina (Pb tetraetilene) fino al 1998, quando è stato proibito per legge, è naturalmente presente nel gasolio, si può ritrovare nelle vernici e smalti murali, nelle ceramiche invetriate (usate per cottura, conservazione di cibi e succhi di frutta), nelle tubature idriche. Tra gli effetti neurotossici documentati segnaliamo: deficit neuropsicologici in adulti che da bambini avevano livelli di piombemia tra 40 e 50 µgr/dl; decremento del QI fino a 10 punti con piombemia di 30 µgr/dl; deficit neuropsicologici anche con livelli di piombemia inferiori a 10 µgr/dl. Gli studi più recenti hanno documentato deficit cognitivi, difficoltà di apprendimento, deficit di attenzione e problemi comportamentali anche in soggetti con concentrazioni di piombo < 5 µg/dL tanto che attualmente si ritiene che non vi sia un livello soglia sotto il quale il piombo possa essere innocuo [12]. Il mercurio è un altro metallo di cui è nota da tempo l’azione di neurotossicità. L’esposizione maggiore si ha alle sue forme organiche (Metil-Hg, Etil-Hg), soprattutto attraverso l’assunzione di pesce. L’esposizione prenatale ad alte quantità di questa sostanza può provocare epilessia, spasticità, cecità, sordità, ritardo mentale; l’esposizione postnatale attraverso il latte materno è risultata correlata ad alterazioni neuropsicologiche meno gravi a carico di linguaggio, memoria, funzioni visu-spaziali e motorie [13,14].

### 3. Neoplasie

Nella genesi delle neoplasie concorrono sicuramente sia fattori genetici/epigenetici che fattori ambientali, e numerose sono le sostanze chimiche indagate come cause dell'insorgenza dei tumori (Tabella 4). Alcuni studi recenti dimostrano una possibile correlazione tra esposizione prenatale dei genitori a sostanze chimiche (anche in epoca preconcezionale, mediante alterazioni di spermatozoi e/o ovociti) e sviluppo di neoplasie nei figli [15]. Diverse sostanze chimiche sono state studiate a questo proposito, soprattutto mediante analisi di popolazioni esposte per motivi professionali o mediante studi di popolazione. E' stata studiata l'esposizione materna a mercurio, pesticidi, piombo, solventi, diossine e policlorobifenili (con studi su cuoche, parrucchiere, operaie chimiche e agricole o con studi sugli alimenti assunti) e l'esposizione a detersivi e prodotti per l'igiene domestica. L'esposizione paterna ai pesticidi (in agricoltori e giardinieri) è stata correlata a un aumento del rischio di tumori del sistema nervoso centrale, e l'esposizione a idrocarburi, solventi, vernici e benzine (in lavoratori del legno, imbianchini, meccanici e operai chimici) a un incremento del rischio di leucemia linfoblastica acuta nei figli [16,17].

#### Il ruolo dei medici

I medici possono e devono intervenire per ridurre i rischi correlati all'inquinamento chimico di acqua, terra e cibo sia collettivamente, facendo pressione sulle amministrazioni, sia individualmente, con suggerimenti diretti alle single persone e comunità con cui operano. Le principali azioni preventive sostenibili riguardano le politiche di riduzione dei più comuni contaminanti di acqua e suolo e quelle per ridurre le contaminazioni puntiformi. Esempi di queste sono l'attuazione di restrittivi standard di sicurezza per i contaminanti negli alimenti e nell'acqua (che tengano conto anche del rischio di assunzioni multiple e della necessità di margini aggiuntivi di sicurezza per i bambini); una adeguata etichettatura degli alimenti ed un controllo e monitoraggio costante dei contaminanti biologici e chimici nell'acqua e negli alimenti; la diffusione di informazioni ai genitori sui possibili contaminanti in acqua e alimenti e sui principi per una dieta sicura; l'obbligo di avvisi pubblici sull'uso di acque o alimenti potenzialmente contaminati. Le principali indicazioni da fornire direttamente ai singoli saranno relative agli alimenti ed ai comportamenti da tenere in situazioni di possibile esposizione diretta agli inquinanti. Per ridurre l'assunzione di possibili contaminanti con la dieta si potranno suggerire le seguenti indicazioni, particolarmente per le donne in età fertile, in gravidanza o che allattano e per i bambini piccoli:

- variare il più possibile gli alimenti;
- limitare il consumo delle carni e soprattutto di quelle trattate (salumi, insaccati) o affumicate;
- scegliere i tipi di pesce in base alla possibile concentrazione in essi di mercurio;
- preferire i pesci piccoli rispetto a quelli grandi;
- ridurre il consumo di pesce grasso (sgombro, carpa, pescegatto, trota) che accumula maggiori livelli di sostanze chimiche tossiche;
- togliere la pelle e le aree grasse dove si accumulano i contaminanti (PCBs – DDT) (il metilmercurio invece si accumula nei muscoli);
- lavare accuratamente frutta e verdura e possibilmente preferire prodotti da agricoltura biologica di stagione, preferibilmente

Tabella 4. Correlazione tra sostanze chimiche e neoplasie (Fonte: citazione bibliografica 4)

Contaminanti chimici	Neoplasie
<b>Benzene</b>	Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)
<b>N-Nitroso composti</b>	Linfoma non Hodgkin (LNH), colon, vescica
<b>Policlorobifenili (PCB)</b>	LLA
<b>Pesticidi</b>	LLA, LNH, sistema nervoso centrale (SNC)
<b>Tricloroetilene</b>	LLA
<b>Arsenico</b>	LLA, cute, polmoni, vescica
<b>Cromo</b>	LLA, polmoni
<b>Polivinilcloruro (PVC)</b>	LLA, SNC
<b>Diossine</b>	LLA, fegato
<b>Acrilamide</b>	Tumori nell'animale da esperimento
<b>Furano</b>	Tumori nell'animale da esperimento
<b>Acido perfluorottanoico (PFOA)</b>	Tumori nell'animale da esperimento

locali;

- ridurre il consumo di patatine fritte;
- usare le padelle antiaderenti solo se in buone condizioni: se danneggiate potrebbero contaminare maggiormente con il teflon i cibi durante la cottura;
- non utilizzare stoviglie antiaderenti come bisticchiere o per friggere: quando si arriva a temperature molto alte (superiori a 250-260°C) il teflon può legarsi agli alimenti.

Altri suggerimenti importanti per tutta la popolazione possono essere:

- evitare l'uso dei pesticidi se non strettamente necessario come unica possibilità di intervento, e non usarli mai durante la gravidanza;
- se sono necessari, conservare i pesticidi nei contenitori originali, con guarnizioni a prova di bambino, in armadietto chiuso a chiave; seguire le istruzioni indicate rispettando i tempi e le modalità di rientro nell'ambiente;
- non utilizzare insetticidi nelle pediculusi.

Per i lavoratori ed i residenti in zone agricole i principali suggerimenti saranno i seguenti:

- lavare adeguatamente gli indumenti di lavoro;
- riparare in casa i bambini, i loro giochi, gli oggetti di uso domestico durante i trattamenti di aree contigue, e non arieggiare le abitazioni durante i trattamenti ed i relativi tempi di latenza dei pesticidi;
- evitare l'attraversamento di aree trattate da poco;
- non utilizzare acque reflue da aree irrigate.

1. Global Chemicals Outlook II. United Nations Environment Programme, 2019
2. Consumption of hazardous chemicals. European Environment Agency, 2018
3. Public health impact of chemicals: knowns and unknowns. WHO 2016
4. Toffol G, Todesco L, Reali L. Inquinamento e salute dei bambini. Cosa c'è da sapere, cosa c'è da fare. Il Pensiero Scientifico, 2017
5. Bergman, Åke, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012: an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization. World Health Organization, 2013.
6. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine reviews*, 2015, 36.6: E1-E150.
7. Pinson A, Bourguignon JP, Parent AS. Exposure to endocrine disrupting chemicals and neurodevelopmental alterations. *Andrology*. 2016;4(4):706-22
8. Schug TT, Blawas AM, Gray K et al. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *Endocrinology*, 2015, 156.6: 1941-1951.
9. Shafei AE, et al. Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors and Reprogramming of Adipogenesis: An Early-Life Risk Factor for Childhood Obesity. *Child Obes*. 2018;14(1):18-25.
10. Howard SG. Developmental Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:513
11. Woodruff TJ, Axelrad DA, Kyle AD, et al. Trends in environmentally related childhood illnesses. *Pediatrics*. 2004;113(4 Suppl):1133-40.
12. AAP Council on Environmental Health. Prevention of Childhood Lead Toxicity. *Pediatrics* 2016;138(1):e20161493
13. Briscioli V. Tossicità del mercurio: dalla lezione di Minamata agli studi di suscettibilità genetica individuale (1° parte). *Pagine Elettroniche Qacp* - 2018; 25(5) - as.1
14. Briscioli V. Tossicità del mercurio: dalla lezione di Minamata agli studi di suscettibilità genetica individuale (2° parte). *Pagine Elettroniche Qacp* - 2018; 25(6) - as.1
15. Schüz J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res*. 2016;47(8):607-614.
16. Moore A, Enquobahrie DA. Paternal occupational exposure to pesticides and risk of neuroblastoma among children: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2011;22(11):1529-36.
17. Carlos-Wallace FM, Zhang L, Smith MT, et al. Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2016;183(1):1-14.

---

### 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)

# Identificazione dei fattori di rischio di complicanze e forme severe di morbillo in età pediatrica

Lo Vecchio A, Krzysztofiak A, Montagnani C, et al.

Complications and risk factors for severe outcome in children with measles

Arch Dis Child. Published Online First: 12 January 2019. doi: 10.1136/archdischild-2018-315290

Rubrica *L'articolo del mese*

a cura di *Daniele De Brasi*

*Il morbillo è ancora oggi una malattia diffusa nella nostra popolazione. Le complicazioni più gravi si riscontrano nei bambini malnutriti e negli immunodepressi. Uno studio retrospettivo multicentrico osservazionale su bambini ospedalizzati affetti da morbillo ha definito i fattori di rischio di outcome sfavorevole e di complicanze d'organo.*

## Identification of risk factors for severe outcome and complications in children with measles

*Measles is still nowadays a widespread disease in our population. The most serious complications are found in malnourished and immunodeficient children. A retrospective multicentric observational study of hospitalized children with measles defined the risk factors of adverse outcome and organ complications.*

## Background

Il morbillo è una malattia virale, altamente contagiosa con conseguenze potenzialmente gravi, per il quale è disponibile un vaccino. Per il basso livello di copertura immunologica, recentemente si è assistito ad epidemie di morbillo in territori in cui era considerato debellato. Tra i 5.000 casi riportati in Italia nel 2017, la più alta incidenza si è verificata nei lattanti e bambini di 1-4 anni. È noto che le complicazioni più gravi si riscontrano nei bambini malnutriti e negli immunodepressi, ma i reali fattori di rischio per le forme severe sono state poco studiate.

## Scopi

Il gruppo di studio sul morbillo della società italiana di Infettivologia pediatrica (SITIP-MSG) si è prefissato l'obiettivo di investigare i fattori di rischio per forme gravi di morbillo in una popolazione pediatrica su scala nazionale durante una stagione epidemica.

## Metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo multicentrico osservazionale su bambini <18 anni con diagnosi clinica e di laboratorio di morbillo negli anni 2016-2017 ricoverati in ospedale. Gli outcome post-infezione sono stati definiti come: dimessi senza sequele, dimessi con sequele, trasferiti per cure intensive, deceduti. I dimessi a domicilio con sequele gravi, quelli trasferiti in Unità di cure intensive e i deceduti sono stati considerati con "outcome severi". Valori di  $p < 0.05$  sono stati considerati significativi.

## Risultati

Dei 263 pazienti partecipanti allo studio, ne sono stati arruolati 249. L'età media era di 14.5 mesi, con il 70% dei bambini affetti 0-3 anni. Complicazioni d'organo sono state descritte in 137 bambini (55%), di cui, il 53% con localizzazione alle vie respiratorie, il 6% al fegato, il 3.6% al pancreas, il 2.4% al sistema nervoso centrale e lo 0.4% al miocardio; citopenia delle cellule ematiche è stata riportata in 120 bambini (48.1%), linfocitopenia nel 38.5%, neutropenia nel 22.8% e trombocitopenia di durata compresa tra 3 e 8 giorni nel 16.4%; il 93% dei bambini è stato dimesso senza sequele mentre l'11% con sequele (da encefalite, tromboflebite e procedure); 3 pazienti (1%) hanno necessitato di cure intensive e 3 (1%) sono deceduti per complicanze correlate al morbillo (leucemia con encefalite, CID e insufficienza respiratoria, polmonite con trombocitopenia severa), che hanno determinato un failure multiorgano e quindi il decesso (**Tabella 1**). Dopo le correzioni per età, etnia, presenza di condizioni sottostanti, caratterizzazione dei germi responsabili delle complicanze e marcatori biochimici, solo i valori di PCR, la pancreatite, l'encefalite e la diarrea sono risultate essere significativamente correlate a un outcome sfavorevole. In particolare, un valore di PCR di 2 mg/dL aveva una sensibilità di predizione di gravità dell'esito del 64% ed una specificità del 70%. Bambini con una PCR >2 mg/dL avevano un rischio significativamente maggiore di complicanze d'organo o outcome severo (**Tabella 2**).

## Conclusioni

La frequenza di complicanze riscontrate nella popolazione oggetto di questo studio (85%) è risultata significativamente più alta rispetto a quella riportata in un precedente studio territoriale nella popolazione italiana (35%), ma è chiaro che i pazienti ricoverati in ospedale presentano usualmente un quadro clinico più severo. Sono stati identificati 6 casi di encefalite e 3 decessi, con un'incidenza di 1-2 casi/1.000 infezioni. I bambini con encefalite o pancreatite hanno avuto un più alto rischio di outcome severo nell'analisi multivariata, mentre l'età del bambino, patologie sottostanti, trattamenti cronici sorprendentemente non hanno avuto influenza sull'andamento clinico. La trombocitopenia correlata al morbillo ha presentato una prevalenza del 16% contro il 4% di uno studio su pazienti territoriali (incluso la popolazione adulta), mentre si è rilevata una più alta incidenza di linfocitopenia e neutropenia (circa 1/3 dei pazienti). Tuttavia, la linfocitopenia è risultata essere autolimitante, con una durata di 3-8 giorni, senza correlazione con complicanze d'organo o outcome severo. In aggiunta, lo studio ha rilevato che valori di PCR >2 mg/dl presentano una discreta specificità e sensibilità nella predizione

di un outcome sfavorevole o complicanze d'organo di 2-4 volte aumentato. Pertanto, i valori di PCR potrebbero essere utilizzati dai pediatri del territorio per l'identificazione di bambini a rischio di sviluppare forme più severe e per suggerirne il ricovero ospedaliero.

### Commento

Lo studio ha l'obiettivo di definire i fattori di rischio di forme di morbillo a prognosi meno favorevole nella popolazione pediatrica. Per fare ciò sono stati analizzati bambini ricoverati in ospedale che usualmente presentano forme più severe di malattia. Dallo studio risulta un'associazione delle forme ad outcome più sfavorevole con la presenza di diarrea, di pancreatite, di encefalite e con valori di PCR >2mg/dl. Non sono associati a forme più severe l'età al ricovero, le patologie croniche sottostanti, le alterazioni ematologiche, il genotipo virale. La popolazione dello studio appare sufficiente come numero. Anche i criteri di arruolamento ed esclusione sono adeguati. Il primo dato che balza all'attenzione è l'alta percentuale di bambini ricoverati per morbillo non vaccinati: 210/249 (84.3%). Situazione prevedibile ma che deve destare preoccupazione e che dimostra ancora una volta (se ce ne fosse bisogno) che non vaccinare i bambini per morbillo significa esporli ad una malattia dalle complicanze non infrequenti e talora severe. Il secondo dato è l'età media dei ricoverati piuttosto bassa: 14.5 mesi. Questo dato è facilmente spiegabile dalla preoccupazione che desta la patologia nei bambini più piccoli, anche se l'età non appare correlata alla severità della forma, almeno nell'ambito dei bambini ricoverati. Diversa appare la situazione sul territorio dove la maggior parte degli affetti sono soggetti >15 anni (anche se l'incidenza maggiore resta nell'età 0-4 anni), come risulta da un recente lavoro sempre italiano sul tema [1]. Tra le condizioni correlate ad outcome sfavorevole risulta la diarrea: questo dato, ai limiti della significatività, potrebbe favorire un effetto peggiorativo dello scompenso idroelettrolitico e metabolico che a sua volta determinerebbe un aggravamento del quadro clinico e una predisposizione alle complicanze. Più facilmente comprensibile è la severità correlata alla complicanza pancreaticca (piuttosto rara) che determina di per sé un quadro severo e, ancor di più, l'encefalite, complicanza sicuramente molto grave ed a prognosi sfavorevole. Qualche considerazione va fatta sulla correlazione tra severità dell'outcome e valori di PCR >2mg/dl. Gli autori suggeriscono che per tali valori di PCR sarebbe raccomandabile il ricovero ospedaliero, o almeno considerarlo con attenzione. Questo punto sembra discutibile: anche se valori più elevati di PCR correlano con patologie più severe, sembra quantomeno problematico proporre un prelievo per PCR nei bambini affetti da morbillo in un ambiente di cure primarie per valutarne l'outcome, laddove invece è la clinica che deve guidare la gestione del paziente.

1. Filia A, Bella A, Del Manso M, et al. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 - what is making elimination so difficult? Euro Surveill. 2017;22(37). pii: 30614

**Tabella 1. Complicazioni ed esiti clinici in 249 bambini ricoverati in ospedale per morbillo**

<b>Qualsiasi complicanza - n. (%)</b>	207 (83.1)
<b>Complicanze d'organo - n. (%)</b>	137 (55.0)
. Diarrea	57 (22.9)
. Polmonite	58 (23.3)
- Polmonite lobare	39 * (15.7)
- Polmonite interstiziale	31 * (12.4)
. Laringite	32 (12.8)
. Insufficienza respiratoria e necessità di ossigenoterapia	24 (9.6)
. Otite media acuta	18 (7.2)
. Epatite	15 (6.0)
. Iperplasia nodulare diffusa	12 (4.8)
. Pancreatite	9 (3.6)
. Encefalite	6 (2.4)
. Tromboflebite	3 (1.2)
. Miocardite	1 (0.4)
<b>Coinvolgimento ematologico</b>	
. Qualsiasi cellula ematica, citopenia - n. (%)	120 (48.1)
. Trombocitopenia - n. (%)	41 (16.5)
. Mediana della durata della trombocitopenia (IQR)	3
. Valore inferiore dei trombociti (SD)	85.7 (59.5)
. Leucopenia - n. (%)	101 (40.6)
. Mediana della durata della linfadenopatia (IQR)	4
. Livello inferiore di leucociti (SD)	3.066 (1.529)
. Neutropenia - n. (%)	57 (22.9)
. Mediana della durata della neutropenia (IQR)	4
. Livello inferiore di neutrofili (SD)	1041 (482)
. Linfocitopenia - n. (%)	96 (38.5)
. Durata mediana della linfocitopenia (IQR)	4.5 (4)
. Livello inferiore di linfociti (SD)	1.244 (772)
<b>Outcome - n. (%)</b>	
. Dimessi senza sequele	231 (93.1)
. Dimessi con sequele	11 (4.4)
. Necessità di assistenza in unità di terapia intensiva	3 (1.2)
. Morte	3 (1.2)

**Per corrispondenza**  
dandebrasi@gmail.com

Tabella 2. Analisi di regressione logistica univariata e multivariata per esiti clinici severi

Fattori di rischio per outcome severo *	OR grezzo (IC 95%)	Valore di p	OR corretto (IC 95%) °	Valore di p
Età	1.00 (0.99, 1.02)	0.24		
Qualsiasi condizione cronica	2.13 (0.65, 6.98)	0.21		
Qualsiasi complicazione d'organo	6.70 (1.49, 29.9)	0.01	1.28 (0.13, 11.9)	0.82
Qualsiasi complicazione ematologica	0.74 (0.27, 2.02)	0.56		
Polmonite	1.87 (0.66, 5.32)	0.23		
Otite acuta	0 (NA)	0.99		
Laringite	2.23 (0.68, 7.32)	0.18		
Encefalite	7.53 (1.27, 44.5)	0.02	7.02 (1.05, 46.8)	0.04
Miocardite	0 (NA)	1.00		
Pancreatite	8.01 (1.80, 35.4)	0.00	9.19 (1.69, 50.0)	0.01
Epatite	1.01 (0.12, 8.20)	0.99		
Diarrea	3.30 (1.21, 9.00)	0.02	3.07 (0.95, 9.92)	0.06
Insufficienza respiratorio e O2 terapia	2.14 (0.56, 8.06)	0.26		
Iperplasia nodulare diffusa	0 (NA)	1.00		
Tromboflebite	7.01 (0.64, 83.8)	0.11		
Leucopenia	1.02 (0.37, 2.7)	0.96		
Trombocitopenia	2.32 (0.77, 6.99)	0.13		
Neutropenia	1.41 (0.47, 4.2)	0.52		
Linfocitopenia	1.44 (0.53, 3.89)	0.46		
Valore PCR	1.1 (1.03, 1.17)	0.00	1.1 (1.01 to 1.19)	0.028
Genotipo virale	0 (NA)	0.99		

\* Outcome composto, incluso complicazioni d'organo permanenti, necessità di assistenza intensiva o decesso.

° Nell'analisi multivariata, il rischio di scarso esito è stato aggiustato per età, sesso, etnia, presenza di patologie croniche sottostanti e tutte le variabili che hanno presentato  $p < 0.1$  nell'analisi univariata.

PCR, proteina C reattiva; NA, non assegnabile.

# I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (1° parte) DA TABIANO A PARMA

## Impiego della dexmedetomidina nella sedazione procedurale non invasiva del paziente autistico

Andrea Trombetta <sup>1</sup>, Giorgia Carlone <sup>1</sup>, Stefano Amoroso <sup>1</sup>, Federico Poropat <sup>1</sup>, Egidio Barbi <sup>1</sup>, Giorgio Cozzi <sup>1</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria – Università degli Studi di Trieste

### Introduzione

La cooperazione con il paziente con disturbo dello spettro autistico (DSA) appare spesso difficile a causa di un contesto foriero di ansia e paura che risulta difficile neutralizzare per le forti barriere comunicative coesistenti. Altrettanto di frequente sono presenti comorbidità neurologiche che richiedono sedazione procedurale anche in un setting di Pronto Soccorso. Benzodiazepine, fenotiazine, barbiturici e propofol sono stati impiegati per questo scopo con alterna efficacia e con riscontro di reazioni paradossali, depressione respiratoria, interferenza con tracciato EEG [1]. La dexmedetomidina (Dex) rappresenta un  $\alpha_2$ -agonista altamente selettivo, dotato di rapida azione e a breve emivita, privo di questa sfavorevole farmacodinamica [2].

### Obiettivi

Analizzare l'efficacia di una singola dose intramuscolo (IM) di Dex (4 mcg/kg) per la sedazione procedurale non invasiva in una piccola serie di pazienti con DSA.

### Materiali e metodi

Uno studio retrospettivo su una casistica di 8 bambini con DSA è stato condotto da Gennaio a Luglio 2018 presso il Pronto Soc-

corso dell'IRCSS Burlo Garofalo di Trieste, relativo all'utilizzo della dexmedetomidina intramuscolo per sedazione procedurale non invasiva. Ad 8 pazienti, con età compresa tra 5 e 12 anni, eleggibili sulla base di un protocollo basato su specifici criteri di esclusione, è stata pertanto somministrata da pediatri con esperienza in sedazione, controllo delle vie aeree e rianimazione cardiopolmonare, una dose singola IM (4 mcg/kg) di Dex, con l'obiettivo di raggiungere uno score di Ramsay (RSS) di 4, generalmente accettato come sedazione sufficientemente profonda da non permettere movimenti [2] (Tabella 1).

### Risultati

Questo dosaggio è stato sufficiente in 7 degli 8 pazienti (uno di essi ha richiesto una dose aggiuntiva di 1mcg/Kg) per raggiungere l'RSS stabilito. È stato dunque possibile eseguire diversi esami richiesti per patologie specifiche dei pazienti: il tempo medio di induzione della sedazione è stato di 30 minuti (con un range compreso tra 15' e 40'), mentre il risveglio ha richiesto in media 135' (con una media compresa tra 70' e 120') (Tabella 1).

### Conclusioni

Questo studio conferma l'utilità dell'impiego della dexmedetomidina nella sedazione del paziente autistico, già messa in evidenza in diversi altri studi [3], aggiungendo tuttavia la positiva esperienza della somministrazione intramuscolo e di un dosaggio standard semplice, efficace e sicuro da impiegare anche in un contesto delicato come quello costituito dal Pronto Soccorso Pediatrico, in una categoria specifica di pazienti, bypassando quando non necessaria la somministrazione endovenosa, spesso difficile da mettere in pratica per l'aggressività che questo approccio invasivo spesso può suscitare.

**Tabella 1. Dati demografici e clinici dei pazienti che hanno ricevuto dexmedetomidina intramuscolo per la sedazione procedurale.**

Paziente	Genere	Comorbidità	Età (anni)	Problema	Procedura eseguita	IM Dex dosaggio (mcg)	Tempo induzione (minuti)	Tempo di ripresa (minuti)	Effetti avversi	RSS	NRS
N. 1	F	Epilessia	12	Crisi epilettiche ricorrenti	EEG	160	40	187	Nessuno	5	7
N. 2	F	Epilessia	13	Crisi epilettiche ricorrenti	EEG	192+48	34	145	Nessuno	4	9
N. 3	M	Nessuna	12	Malattia valvolare	Ecocardiografia	132	34	200	Nessuno	5	7
N. 4	M	Nessuna	8	Ingestione di corpo estraneo	Raggi X	96	29	70	Nessuno	4	10
N. 5	M	Epilessia	11	Crisi epilettiche ricorrenti	RM cerebrale	124	15	88	Nessuno	4	10
N. 6	F	Nessuna	14	Ascesso odontogeno	Valutazione odontostomatologica	196	31	121	Nessuno	4	10
N. 7	M	Nessuna	7	Sintomi acuti neurologici	RM cerebrale	92	32	157	Nessuno	5	9
N. 8	M	Nessuna	5	Emotimpano traumatico	TC mastoide	80	25	112	Nessuno	4	10

CT: tomografia computerizzata - EEG: elettroencefalogramma - F: femmina - IM Dex: dexmedetomidina intramuscolo - M: maschio  
MRI: Risonanza Magnetica - NRS: Numeric Rating Scale - RSS: Rating Sedation Scale

Figura 1. Rappresentazione della “supplementary suckling technique”



### Bibliografia

1. Kamat, PP, Bryan, LN, McCracken, CE, et al. Procedural sedation in children with autism spectrum disorders: A survey of current practice patterns of the society for pediatric sedation members. *Paediatr Anaesth.* 2018; 28(6):552-557
2. Mason, KP, O' Mahony, E, Zurakowski D, et al. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in Children. *Paediatr Anaesth.* 2009;19(12):1175-83
3. Mason, KP, Lubisch, NB, Robinson, F, et al. Intramuscular dexmedetomidine sedation for pediatric MRI and CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(3):720-5

### Corrispondenza

andreamer91@live.it

### Un tocco di Africa a Ferrara

Alessandra Iacono <sup>1</sup>, Martina Mazzocco <sup>1</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara

Emma è una lattante di 3 mesi e mezzo che accede presso il nostro ambulatorio di accettazione pediatrica perché da 2-3 giorni presenta tosse e alimentazione ridotta con un ultimo pasto avvenuto circa 12 ore prima dell'arrivo presso la nostra struttura. La bambina è nata a termine, con un parto spontaneo e peso alla nascita di 3.300 gr. Non sono evidenti problemi di adattamento post-natale. Alvo e diuresi regolari; normalmente esegue 5 pasti

di latte formulato da 110-120 ml. Al momento della visita pesa 7.300 gr (85°P) con una crescita adeguata per la sua età. Obiettivamente si presenta in buone condizioni generali, rosea, turgore e trofismo adeguati, refill < 2”, lievi rientramenti costo-diaframmatici. Al torace presenta un buon ingresso aereo con crepitii diffusi e rumori trasmessi dalle alte vie; l'attività cardiaca è valida. Per il quadro di rifiuto dell'alimentazione in bronchiolite lieve la ricoveriamo. Durante la degenza dal punto di vista respiratorio non necessita di alcun supporto tanto che il trattamento si limita esclusivamente all'esecuzione di lavaggi frequenti con soluzione fisiologica. La piccola però continua a rifiutare il biberon e a voler attaccarsi solo al seno della mamma che però non ha latte. Forti dell'esperienza di una collega appena tornata dalla Tanzania, decidiamo di provare la “supplementary suckling technique” che consiste nel posizionare un sondino che da una parte è inserito all'interno di un biberon con latte e dall'altra va lungo il capezzolo e quindi nella bocca del bambino. Tale tecnica è molto usata nei Paesi in via di sviluppo [1] (Figura 1) soprattutto nel trattamento della malnutrizione acuta severa nei pazienti sotto i 6 mesi. Tale tecnica da un lato permette la stimolazione della lattazione e dall'altro la sensibilizzazione della donna verso l'importanza dell'allattamento. In contesti a risorse limitate non è sostenibile l'uso di latti formulati, rendendo il latte materno un vero salva vita. L'OMS [2] consiglia tale tecnica in tutti i bambini che hanno bisogno di un supplemento temporaneo di latte formulato come vera e propria terapia della malnutrizione acuta severa. Nel nostro caso, Emma si attaccava al seno della mamma solo per consolazione ma in questo modo siamo riusciti anche a farle succhiare il latte formulato. Abbiamo usato tale tecnica per alcuni giorni ed ha poi ripreso la sua normale alimentazione

al biberon. Anche dai contesti a risorse limitate possiamo trarre insegnamenti, per raggiungere obiettivi importanti, con tecniche a basso costo, non invasive e immediate!

### Bibliografia

1. Maffoni S., Chiale F., Lanzafame A. et al. Supplementary suckling technique with expressed breastmilk can increase the belief in breastfeeding. *Open Journal of Clinical&Medical*. Vol 4 (2018)
2. WHO. Infant and young child feeding. 2009.

### Corrispondenza

alessandraiacono@alice.it

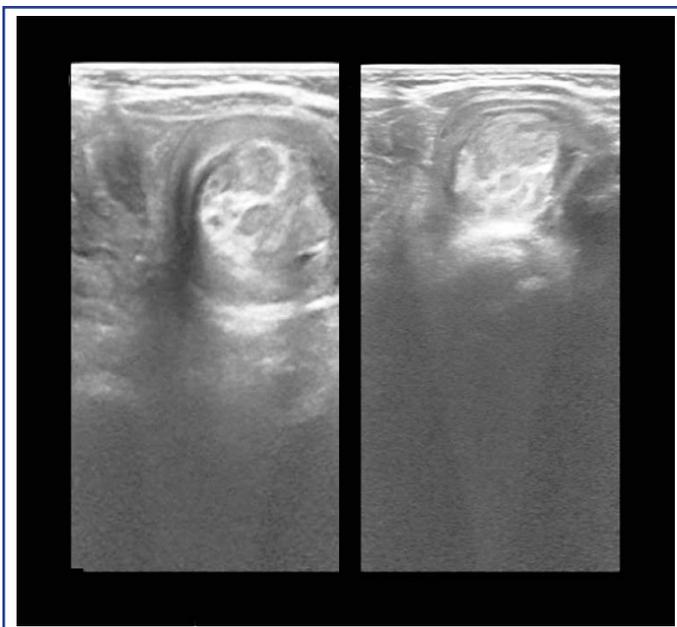
## Quando vaccinazione vuol dire invaginazione

Alessandra Iacono<sup>1</sup>, Lucia Calandriello<sup>1</sup>, Elisa Manzini<sup>1</sup>, Cristina Malaventura<sup>1</sup>

1. Dipartimento di Pediatria, Ospedale Sant' Anna di Ferrara, Università degli studi di Ferrara, Scuola di specializzazione in Pediatria

Adele è una lattante di 2 mesi, nata a termine da parto spontaneo da gravidanza normodecorsa, alimentata con latte tipo 1, con accrescimento regolare. Viene condotta in PS perché da alcune ore presenta crisi di pianto inconsolabile, un episodio di vomito con successivo rifiuto dell'alimentazione; il pediatra curante aveva già eseguito un sondaggio rettale senza fuoriuscita di aria né di feci. Alla visita si presenta molto irritabile con pianto inconsolabile, apiretica, condizioni cliniche discrete, cute mazzata, refill < 2 sec; l'addome è globoso e meteorico, la restante obiettività è nella norma e lo stick urine è negativo. Durante la visita Adele presenta due episodi di vomito alimentare ed evacua feci liquide con sangue rosso vivo. In anamnesi, 6 giorni prima, aveva eseguito la prima dose dei vaccini: esavalente, antipneumococco e antirotavirus (Rotarix). Un'ecografia addome mostra in fossa iliaca sini-

**Figura 2. In sezione trasversale ecografica, immagine a "coccarda" compatibile con invaginazione intestinale**



stra un'immagine a "coccarda" confermando il sospetto clinico di invaginazione intestinale (Figura 2). Adele, dopo fallimento della riduzione pneumatica, viene sottoposta a riduzione manuale in laparotomia di una invaginazione ileo-cieco-colica di 50 cm. L'invaginazione intestinale è la causa più frequente di ostruzione intestinale in età pediatrica e nel 96% dei casi si verifica tra i 6 e i 36 mesi di età. Colpisce soprattutto il tratto ileocolico (>90%) e solo nel 25% dei casi è possibile identificarne la causa scatenante (Meckel, polipi, linfomi, malformazioni vascolari, HSP, SEU, FC) [1]. A partire dal 1998 sono stati segnalati casi di invaginazione dopo la prima dose di vaccino anti-Rotavirus con un picco nei primi 7 giorni [2]. In Europa si stimano attualmente all'anno 1-6 casi addizionali di invaginazione post immunizzazione ogni 100.000 bambini rispetto all'incidenza di base di 25-101 casi l'anno ogni 100.000 bambini di età < 1 anno [3]. Malgrado questo grave effetto avverso l'OMS continua a raccomandare la vaccinazione universale anti-Rotavirus in tutti i nuovi nati per la sua comprovata efficacia nel ridurre l'elevata morbilità e mortalità (circa 215.000 morti nel 2013, > 95% in Africa e Asia) [4] delle gastroenteriti da Rotavirus nella prima infanzia.

### Conclusioni

Il caso di Adele riporta l'attenzione su un raro ma grave effetto avverso delle vaccinazioni anti Rotavirus attualmente disponibili in commercio e ricorda al medico la necessità di approfondire qualsiasi segno/sintomo indicativo di invaginazione in ogni bambino vaccinato contro rotavirus nel mese precedente. Rappresenta inoltre uno spunto di riflessione sulla utilità della vaccinazione universale nei paesi a medio-elevato income, come il nostro, dove la gastroenterite da Rotavirus è molto diffusa, ma raramente letale. Sarebbe auspicabile l'identificazione di categorie a rischio a cui rivolgere programmi di prevenzione specifici così come la ricerca di vaccini con un maggior profilo di sicurezza.

### Bibliografia

1. Restivo V., Costantino C., Tramuto F. et al. Hospitalization rates for intussusception in children aged 0-59 months from 2009 to 2014 in Italy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017. 13, (2): 1-5.
2. Tate J.E. and Parashar U.D. Approaches to Monitoring Intussusception Following Rotavirus Vaccination. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018 (1): 21-27
3. Stowe J et al. The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: A self-controlled case-series evaluation. *Vaccine* 2016. 34 (32):3684-9.
4. Burnett E., Parashar U., Tate J. Rotavirus Vaccines: Effectiveness, Safety, and Future Directions. *Pediatr Drugs*. 2018, 20(3): 223-233

### Corrispondenza

alessandraiacono@alice.it

## Una febbre... che non ti immagini

Alessia Morreale

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Clinica Pediatrica, Università degli studi di Brescia e ASST Spedali Civili di Brescia

Lovepreet è una bambina di 2 anni e mezzo, nata in Italia da ge-

nitore di origine indiana non consanguinei. Al rientro in Italia dopo un soggiorno di un mese nel paese di origine presenta rialzo febbrile (picchi fino a 40 °C) associato a ingravescenti disturbi della deambulazione (instabilità nella marcia con frequenti cadute a terra). Al sesto giorno di febbre viene condotta presso un ospedale di 2° livello dove esegue esami con evidenza di iponatremia (Na 128 mEq/L) e modesto rialzo degli indici di flogosi (PCR 41.5 mg/L). L'anamnesi patologica remota risulta muta. Nel sospetto di un quadro di meningoencefalite/cerebellite viene trasferita presso il nostro ospedale di 3° livello dove vengono eseguiti:

- ricerca del Plasmodium su sangue periferico: negativa;
- puntura lombare: liquor limpido, incolore, glucosio 58 mg/dl, proteine 18 mg/dl, 0 cellule.

Viene intrapresa terapia empirica con Ceftriaxone ed Aciclovir in attesa della ricerca del genoma di virus su liquor e dell'esame colturale su liquor e sangue periferico. In seconda giornata di ricovero il laboratorio ci comunica che dall'emocoltura è stato isolato un batterio GRAM negativo. Sulla base di tale segnalazione si sostituisce il ceftriaxone con piperacillina-tazobactam. Lovepreet continua a presentare puntate febbrili quotidiane associate a disturbi della deambulazione ed inizia a manifestare sintomi gastrointestinali (scariche abbondanti di feci liquide). La ricerca del genoma virale (CMV, HSV1, HSV2, VZV, HHV6-8, Adenovirus, Enterovirus) su liquor risulta negativa, pertanto viene sospesa la terapia con Aciclovir. In terza giornata di ricovero perviene il risultato definitivo dell'emocoltura da sangue periferico che mostra la presenza di Salmonella Typhi pansensibile. Viene pertanto reintrodotta la terapia antibiotica con ceftriaxone con progressiva defervescenza, risoluzione della sintomatologia neurologica e negativizzazione degli indici di flogosi. Lovepreet viene dimessa in pieno benessere dopo nove giorni complessivi di terapia con ceftriaxone.

### Conclusioni

In pazienti con malattie neurologiche febbrili provenienti da aree endemiche deve essere preso in considerazione il sospetto diagnostico di tifo [1]. L'emocoltura risulta positiva in più del 90% dei casi durante il 1° settenario. La possibilità di formulare una diagnosi tempestiva risulta mandatoria in quanto rende possibile l'avvio della specifica terapia antibiotica con ciprofloxacina o ceftriaxone di modo da scongiurare l'insorgenza di complicanze quali la perforazione intestinale.

### Bibliografia

1. Sejvar J., Lutterloh E., Naiene J. et al. Neurologic Manifestations Associated with an Outbreak of Typhoid Fever, Malawi - Mozambique, 2009: An Epidemiologic Investigation. PLOS ONE, December 2012. 7 (12), e46099.

### Corrispondenza

alessiamorreale1989@gmail.com

### Sepsi: meglio clinica o laboratorio?

Alessio Mantovani <sup>1</sup>, Francesco Baccelli <sup>1</sup>, Margherita Baldessari <sup>1</sup>, Ilaria Corsini <sup>1</sup>, Marcello Lanari <sup>1</sup>

1. Pediatria d'Urgenza PS/OBI-Lanari, Dipartimento della Donna, del Bambino e delle Patologie Urologiche, Bologna

### Introduzione

La sepsi è una patologia con elevata mortalità e costi di ospedalizzazione [1]. La diagnosi precoce riduce il rischio di morte e di complicanze severe e si basa, in età pediatrica, sui criteri di SIRS in presenza di sospetta o provata infezione.

### Caso clinico

Maschio di 2 mesi giunge in PS per gemito, iporeattività, apnea e dispnea ingravescenti da 1 ora. Presenta gemito, pianto agonico, brividi, cute mazzata (TR=3s) e fontanella bombata, senza rigidità nucale e dermatografismo rosso, FR 50 atti/min, FC 190 bpm, TC 38 °C, SatO2 100%, pGCS 14/15. Nel sospetto di sepsi esegue 2 boli di fisiologica ev 20ml/kg, emocoltura, urinocoltura, puntura lombare, ceftriaxone 100 mg/kg, O2 terapia 2L/min. Ricovero: GB 8.62 x 10<sup>9</sup>/L (N48%, L 47.4%), PCT 0.3 ng/mL e PCR 0.64mg/dL, urine: esterasi leucocitaria 250 Leu/mL, liquor negativo. In 2<sup>a</sup> giornata GB 22.49 x 10<sup>9</sup>/L, N 56.9%, PCT 46.1 ng/mL, PCR 8.15 mg/dL, emocolture ed urinocoltura positive per E. Coli multisensibile che conferma urosepsi. Dopo 14 giorni di terapia con ceftriaxone viene dimesso con indici di flogosi negativi e terapia antibiotica per os per altri 7 giorni.

### Discussione

Le definizioni di sepsi e shock settico, elaborate dalla International Consensus Conference of Pediatric Sepsis nel 2005 [2], sono essenziali per valutare la severità clinica, la risposta alla terapia e standardizzare gli studi. Tuttavia, cut-off clinico-laboratoristici predefiniti non devono limitare la diagnosi di sepsi se è presente un forte sospetto clinico. Nel nostro caso l'ipotesi di sepsi è stata posta senza criteri di SIRS (TC <36°C o >38.5°C, leucocitosi), con l'inizio di terapia antibiotica empirica a pochi minuti dall'accesso in PS garantendo il miglior outcome. Gli indici di flogosi (PCR, PCT) hanno dimostrato scarsa utilità diagnostica per la maggior latenza di positivizzazione rispetto alla clinica. Si discute l'opportunità di modificare i criteri diagnostici pediatrici, concependo la sepsi come disfunzione multiorgano da disregolazione nella risposta dell'ospite al patogeno e approntando un sistema analogo al SOFA score dell'adulto [3]. Quindi in attesa di eventuali modifiche dello score pediatrico per sepsi, il ruolo della clinica e la tempestività della terapia rimangono essenziali nella diagnosi e prognosi di tale patologia.

### Bibliografia

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2005. 6(1):2-8.
2. Costa RT, de Araújo OR, Caruso P. Organ dysfunction and children sepsis: building a concept. *Crit Care Med.* 2018. 2:51.
3. van Nassau SC, van Beek RH, Driessen GJ et al. Translating Sepsis-3 Criteria in Children: Prognostic Accuracy of Age-Adjusted Quick SOFA Score in Children Visiting the Emergency Department With Suspected Bacterial Infection. *Front Pediatr.* 2018. 6:266.

### Corrispondenza

alec.91@hotmail.it

## Non semplice magrezza...

Andrea Miceli <sup>1</sup>, Simona Filomena Madeo <sup>2</sup>, Bruno Madeo <sup>3</sup>, Lorenzo Iughetti <sup>1</sup>, et al.

1. Università di Modena e Reggio Emilia, Modena
2. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Policlinico di Modena, Modena
3. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena

Una ragazza di 11 anni, giungeva alla nostra attenzione per astenia e irritabilità. In anamnesi inappetenza, deficit ponderale e riscontri occasionali di calcemia ai limiti superiori della norma. Anamnesi familiare negativa per patologie endocrine e neoplastiche. Obiettivamente si riscontrava: magrezza (BMI SDS -2.75), statura nella norma, genu valgum, stadio puberale: P1, S1-2, A0. Agli esami ematici: Calcio 13.7 mg/dl, Fosforo 2.7 mg/dl, Vit. D 10.5 ng/ml, PTH 308.3 pg/ml, funzionalità renale nella norma. Nelle urine cristalli di ossalato di Ca. L'ecografia nefrologica mostrava lieve iperecogenicità midollare bilaterale con microspot inferiore a 10 mm senza cono d'ombra posteriore, DAP pelvi 6 mm dx e 5 mm sn, vescica a pareti regolari a contenuto corpuscolato. Si avviava abbondante idratazione orale e si eseguiva ecografia della regione tiroidea con il riscontro di un'area ipoecogena al polo inferiore del lobo tiroideo di dx di 8.6 x 4.2 x 6.5 mm, compatibile con paratiroide ingrandita. Nel sospetto di adenoma paratiroideo in accordo con i colleghi ORL si eseguiva scintigrafia collo e mediastino e RMN per conferma del dato ecografico e valutazione dei rapporti anatomici della paratiroide iperplastica. Nel sospetto di una Neoplasia Endocrina Multipla tipo 1 (MEN1) sporadica si eseguivano esami ematici per lo studio della funzionalità ipofisaria e pancreatica ed ecografia addominale completa (non alterazioni, in particolare del pancreas, riscontro a destra di Calcolo 1cm in sede ureterale epimeatale e idronefrosi di 2 cm, calcolo 1cm in un calice del gruppo medio-inferiore). In attesa della paratiroidectomia si eseguiva stretto monitoraggio bioumorale con riscontro di persistente e ingravescente ipercalcemia (14.6 mg/dl, calcio ionizzato 1.83 mmol/L) e ipofosfatemia (2.3 mg/dl), PTH e fosfatasi alcalina elevati. In considerazione degli esami ematici, dell'ipercalcemia e della clinica abbiamo iniziato terapia off-label per età con Cinacalcet 30 mg con buon controllo dei valori di calcemia, sospesa 48h prima della paratiroidectomia. Nel postoperatorio, per livelli di Calcemia ai limiti inferiori di norma e vitamina D carente, è stata avviata terapia per os con calcio carbonato e colecalciferolo con buona efficacia e graduale normalizzazione dei valori. L'esame istologico ha confermato la diagnosi di adenoma paratiroideo. L'Iperparatiroidismo Primario in età pediatrica è raro, in letteratura vengono riportati meno di 5 casi su 100.000, nell'adulto 1:1000 individui [1]. Abbiamo potuto escludere una forma di ipercalcemia ipocalciurica familiare e di iperparatiroidismo secondario da ipovitaminosi D per l'ipercalcemia e la nefrocalcinosi. In letteratura più del 90% dei casi di ipercalcemia severa è dovuto a iperparatiroidismo primario o carcinoma paratiroideo, una piccola parte da sindrome paraneoplastica; il reperto ecografico precoce ed il riscontro di elevati valori di PTH ci ha indirizzati verso l'eziologia paratiroidea [2]. E' ancora in corso l'analisi genetica per MEN, in cui in più del 95% dei casi si riscontra l'adenoma paratiroideo [3].

## Bibliografia

1. Lou I, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Elfenbein DM, The Changing Pattern of Diagnosing Primary Hyperparathyroidism in Young Patients, The American Journal of Surgery (2016)
2. Ghada El-Hajj Fuleihan, MD. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Topic last update November 20, 2017).
3. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:2990.

## Corrispondenza

andreamiceli87@gmail.com

## Una vita in prima fila

Aniello Meoli

Università degli Studi di Parma, Scuola di Specializzazione in Pediatria

## Caso clinico

K., maschio nero, nasceva da taglio cesareo a 40+1 settimane di gestazione presso l'Ospedale Maggiore di Parma da madre con diabete mellito gestazionale in terapia insulinica; in anamnesi familiare non erano presenti elementi di rischio specifico, i genitori erano in buona salute, non consanguinei ed entrambi neri. All'esame obiettivo il neonato si presentava in buone condizioni cliniche generali, vigile, reattivo ed eupoico; la cute appariva ipopigmentata in relazione all'etnia ed erano presenti capelli ricci e di color castano chiaro; la fontanella anteriore era normotesa e i riflessi neonatali normoevocabili. L'obiettività cardio-polmonare risultava nella norma, così come quella addominale, i testicoli in sede ed i polsi femorali presenti ed isosfigmici. Anche la restante obiettività si registrava nei limiti. Come da protocollo per i nati da madre diabetica in terapia insulinica veniva eseguito monitoraggio glicemico nelle prime 24 ore di vita, risultato nella norma, e intrapresa nutrizione enterale precoce. In considerazione dell'ipopigmentazione di cute e capelli, nel sospetto di albinismo oculocutaneo (OCA), veniva eseguita consulenza dermatologica che confermava una pigmentazione cutanea atipica rispetto al fototipo parenterale e dava indicazione all'esecuzione di visita oculistica. Quest'ultima consentiva di giungere alla diagnosi di OCA documentando transilluminabilità dell'iride, fundus oculi depigmentato ed ipoplasia dell'area maculare, reperti organici tipici di tale patologia, da rivalutare a distanza di circa 4 mesi. Durante la degenza K. si mostrava asintomatico dal punto di vista clinico, con alvo e diuresi regolari e si alimentava con latte materno al seno integrato con latte di formula di tipo 1. Si dimetteva dopo 48 ore di degenza con un calo ponderale fisiologico del 3% del peso alla nascita, curva ponderale in ascesa ed indicazione ad eseguire visita genetica.

## Conclusioni

L'albinismo oculocutaneo è un insieme di rari disordini genetici del sistema melanocitario in cui la sintesi della melanina risulta diminuita o assente con conseguente ipopigmentazione di cute, capelli ed occhi [1]. Le manifestazioni oculari più comuni in-

cludono riduzione dell'acuità visiva, fotosensibilità, nistagmo (congenito o acquisito entro i primi 4 mesi di vita), strabismo e ipoplasi del nervo ottico. L'ipopigmentazione cutanea comporta invece un'umentata fotosensibilità e un aumentato rischio di cancerizzazione oltre a rilevanti implicazioni psicologiche e sociali [2].

### Bibliografia

1. Grønskov K., Ek J., Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2:43
2. Summers CG, Hand JL. Oculocutaneous albinism. Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>

### Corrispondenza

aniello.meoli@studenti.unipr.it

## White Christmas - Un "bianco" Natale

Anna Giulia Lambertini<sup>1</sup>, Maria Rita Govoni<sup>1</sup>, Monica Sprocati<sup>1</sup>, Giuseppe Maggiore<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

Il giorno di Natale giunge alla nostra attenzione X.Q. maschio di 10 anni di origine cinese, per riferita astenia da alcuni giorni con febbre, episodi di vomito alimentare e cefalea responsiva al paracetamolo. X è l'unico in famiglia a conoscere l'italiano. All'esame obiettivo il bambino appare pallido e astenico, ma sorride ed è collaborante, presenta lesioni ecchimotiche sulla fronte e sul dorso (pratica tradizionale cinese); la restante obiettività è nella norma. Gli esami documentano anemia severa (Hb 4.3 g/dL), normocromica e normocitica, in assenza di emolisi. X. viene trasfuso con emazie concentrate. Al colloquio successivo con il bimbo emerge il dato di una verosimile melena qualche giorno prima. Si esegue allora una endoscopia digestiva, che mostra la presenza di due ulcere bulbari di 6 mm (Forrest IIC e III). Positiva la ricerca di *Helicobacter Pylori* (HP) sulle feci. Negative le sierologie per Parvovirus, Micoplasma, e lo screening sierologico per celiachia. Allo striscio periferico è presente anisocitosi ed ipocromia delle emazie. È stata iniziata terapia con pantoprazolo, claritromicina e amoxicillina per 14 gg. La ricerca HP sulle biopsie è risultata negativa, l'antibiogramma non è pervenuto per un errore di procedura. L'infezione da HP nei bambini avviene precocemente (< 3 anni) e il rischio di infezione diminuisce rapidamente dopo i 5 anni di età [1]. La maggior parte dei bambini affetti è asintomatico, anche se HP può associarsi a lesioni gastriche e sanguinamento del tratto digestivo superiore, ma con frequenza minore rispetto all'adulto. Il gold standard diagnostico è l'endoscopia digestiva con biopsia e la positività dell'esame colturale (con antibiogramma) e di almeno un test rapido (ureasi o PCR) [2]. I test non invasivi da soli hanno valore solo per la verifica dell'eradicazione. La ricerca di HP non è indicata in caso di sintomi funzionali. La terapia eradicante è raccomandata in tutti i casi di ulcera peptica HP positiva e andrebbe considerata nei casi in cui la diagnosi di infezione da HP sia basata sulla biopsia

in assenza di ulcera duodenale. La terapia prevede l'utilizzo di un inibitore di pompa, e 2 antibiotici, per 14 giorni, con il regime della triplice terapia o con la strategia della terapia sequenziale. È raccomandato l'antibiogramma per claritromicina nelle popolazioni con tasso di resistenza >20% [3]. Un ampio studio cinese ha stimato i tassi di resistenza di HP a claritromicina, metronidazolo e levofloxacina rispettivamente al 20.6%, 68.8% e 9.0%. L'etnia nel nostro caso sottolinea l'importanza dell'antibiogramma [4]. L'applicazione delle linee guida ESPGHAN/NASPGHAN può presentare limiti per un paziente di nucleo familiare proveniente da un Paese con alto tasso di infezione da HP [3].

### Bibliografia

1. M. Rowland, L. Daly, M. Vaughan et al, Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2006 ;130:65-72;
2. N.L. Jones, S. Koletzko, K. Goodman et al, Joint Espghan/Naspgan guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016), *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 jun;64(6):991
3. S. Koletzko, N. Jones, K. Goodman et al, Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* Infection in Children, *JPGN* 2011 Aug; 53(2): 230-43
4. Xiaoli S., Guofeng Y., Mingnan L, Antibiotics resistance of *Helicobacter pylori* in children with upper gastrointestinal symptoms in Hangzhou, China, *Helicobacter*. 2018;23(3):e12481.

### Corrispondenza

lmbngl@unife.it

## Dolore agli arti inferiori: diagnosi che non ti aspetti

A. Tignanelli<sup>1</sup>, F. Cennamo<sup>1</sup>, F. Savina<sup>2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, AOU Parma  
2. Dirigente Medico Struttura complessa di Pediatria e Oncoematologia AOU Parma

### Caso clinico 1

A.S. m, 18 aa, in follow-up dal 2013 per LAL-HR post-TCSE (Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche) con osteoporosi, pregresse lesioni vertebrali ed esiti di osteonecrosi femorale bilaterale sottoposta a core-decompression. A 4 anni dal TCSE comparsa di dolore alla gamba sx, accentuato al risveglio e in posizione eretta. All'EO: dolore alla mobilizzazione attiva e passiva e alla digitopressione della rotula sx. Eseguito Rx AAII documentante rimaneggiamento osteostrutturale in regione tibiale sx; sospetto di neoformazione tibiale sx alla RMN di approfondimento. Valutato presso l'IOR S è stato sottoposto a biopsia TC-guidata che ha documentava osteosarcoma osteoblastico e fibroblastico ad alto grado di malignità, trattato secondo protocollo Osteosarcoma HR con 4 cicli CHT neoadiuvante seguiti da intervento di resezione tibia prossimale sx + inserzione di protesi modulare e CHT adiuvante post-operatoria fino a Novembre 2018. Ora S. è in buone condizioni generali, prosegue follow-up.

### Caso clinico 2

C.I. m, 17 aa, giungeva per accertamenti per febbre, mialgie diffuse, artralgie e artriti migranti. All'EO: limitazione funzionale dell'anca sx, segni di flogosi a livello delle ginocchia, delle articolazioni tibio-tarsica sx, IFP del II e III dito mano dx e del II dito

mano sx. Gli approfondimenti eseguiti mostravano neutrofilia, rialzo di VES e PCR, nella norma C3- C4, ANA, FR, Ab anti-endomisio ed anti-icardiolipina. Sierologie negative per EBV, CMV, Parvovirus B19 e Toxoplasma; TAS non significativo. All'esame ecografico non evidenza di versamento; alla scintigrafia evidenza di iperaccumulo del tracciante a livello delle regioni tarsali e carpo-metacarpali. L'aspirato midollare escludeva emopatie maligne e confermava il quadro infiammatorio sistemico orientando verso la diagnosi di Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica. Dopo un'iniziale fase di terapia antinfiammatoria e steroidea, I. intraprendeva terapia biologica con anti-IL1 (Anakinra) con buona compliance terapeutica e risoluzione del quadro infiammatorio articolare.

### Caso clinico 3

P.S. f, 15 aa, in follow-up per Microdrepanocitosi (HbS - beta-thal), giungeva per dolore acuto agli arti inferiori che si intensificava alla digitopressione locale, con limitazione alla deambulazione. Come da linee guida si impostava terapia idratante, antidolorifica, antinfiammatoria ed antibiotica ev. Gli esami eseguiti mostravano neutrofilia e rialzo degli indici di flogosi. L'ecografia osteoarticolare risultava negativa per versamento; l'Rx del femore dx rilevava area di osteoaddensamento, compatibile con infarto osseo. Su indicazione dello specialista ortopedico, si eseguiva RMN che evidenziava infarti recenti in entrambi i femori. Alla luce di tale riscontro si intraprendevano 2 cicli con ossigenoterapia iperbarica. Attualmente S. è in buone condizioni generali, prosegue terapia di fondo e follow-up. Considerando la multipla eziologia del dolore agli AAIL, la DD risulta complessa e necessita di anamnesi ed EO accurati e dell'esecuzione di esami di laboratorio e strumentali mirati.

### Corrispondenza

annatignanelli@gmail.com

## I grandi occhi del piccolo lattante

Antonio Grasso <sup>1</sup>, Jenny Bua <sup>2</sup>

1. Università degli Studi di Trieste
2. IRCCS Burlo Garofolo

Oscar, tre mesi, arriva in pronto soccorso con la presenza di letargia da alcune ore e un vomito dopo il pasto del mattino. Nel corso della mattinata si assiste a un rapido peggioramento con tachidispnea ingravescente e evoluzione in insufficienza respiratoria e coma. Il bambino viene intubato e avviata terapia con Ceftriaxone e Acyclovir. All'arrivo in reparto è letargico, flaccido, senza atti respiratori autonomi, apiretico, lieve tachicardia, senza riflessi o risposta agli stimoli e con una modesta midriasi senza risposta alla luce. Viene eseguita una TAC per escludere una emorragia cerebrale secondaria a una MAV o a un maltrattamento vista l'età a rischio, che però non riporta anomalie. Esclusa la presenza di ipertensione endocranica con la TAC viene eseguita una rachicentesi per ricercare una meningoencefalite, non escludibile sulla base dell'apiressia specie per il bambino sotto l'anno, che però risulta normale con PCR per virus e batteri negativa. Viene inoltre esclusa una malattia metabolica sulla base della normalità

dell'EGA, della funzionalità epatica e renale: viene infine eseguito un EEG che mostra una funzione corticale normale senza risposta della corteccia al dolore ossia un coma "locked-in" con disconnessione corticale. Vengono quindi considerate due ipotesi, il botulismo infantile e l'intossicazione da anticolinergici, dato l'utilizzo di cimetropio bromuro per le coliche del lattante in anamnesi. A orientarci verso questa seconda ipotesi sta il rapido miglioramento del bambino con recupero degli atti respiratori e dei riflessi fino alla presenza residua solo di ipotonia assiale e midriasi nei giorni successivi. Inoltre la somministrazione di piridostigmina porta ad un miglioramento parziale dell'ipotonia con l'emissione delle prime feci dal ricovero (al sesto giorno) permettendo l'invio del campione per la ricerca di tossina botulinica. Nel frattempo ritroviamo nel sangue di Oscar valori modestamente elevati del cimetropio senza però avere riferimenti in letteratura per sapere se la dose ritrovata possa giustificare la gravità del quadro. Al nono giorno di ricovero la sintomatologia ricompare e il bambino diventa progressivamente letargico e tachipnoico, ritornando in locked-in. A fare diagnosi arriva la conferma della positività delle feci per *Clostridium Butyricum* e tossina E permettendo di iniziare il trattamento con antitossina trivalente, metronidazolo e lavaggi intestinali ai quali segue un miglioramento rapido. Il botulismo infantile può avere una presentazione abrupta in circa il 5-10% dei casi diventando una emergenza medica [1]: inoltre l'andamento della malattia segue i picchi ematici di tossina dall'intestino permettendo un miglioramento e una successiva recidiva [2]. Nel nostro caso l'uso del cimetropio può aver rappresentato un fattore peggiorativo in quanto la ridotta motilità intestinale rappresenta un fattore di rischio per il botulismo favorendo la proliferazione del germe e quindi la produzione della tossina [3].

### Bibliografia

1. Wendy G. Mitchell, MD, and Linda Tseng-Ong, MD Catastrophic Presentation of Infant Botulism May Obscure or Delay Diagnosis Pediatrics. 2005 Sep;116(3):e436-8.
2. Ann Marie O. Francisco, Stephen S. Arnon Clinical Mimics of Infant Botulism Pediatrics 2007;119 (4): 826-828
3. Hugues Patural Philippe Goffaux, Caroline Paricio et al Infant botulism intoxication and autonomic nervous system dysfunction Anaerobe 15 (2009) 197-200

### Corrispondenza

antonio-grasso@gmail.com

## Quando l'ittero persiste, attenti ai geni!

Beatrice Righi <sup>1</sup>, Ilaria Bianchedi <sup>1</sup>, Anna Rita Di Biase <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 Operativa Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena.

Un bimbo di 49 giorni, veniva inviato presso la nostra Accettazione Pediatrica per riscontro di iperbilirubinemia diretta con aumento degli indici di citolisi epatica (GOT 1121 U/L, GPT 834 U/L) e di colestasi (fosfatasi alcalina 614 U/L, GGT nella norma)

agli esami ematici eseguiti in Neonatologia per ittero persistente. Urinocoltura negativa e CMV su urine positivo con bassa carica non confermato da PCR su sangue. Nato a termine, anamnesi fisiologica muta, allattamento esclusivo al seno. Da due giorni evacuazioni di feci verdastre. Il bimbo veniva ricoverato per eseguire esami di approfondimento che rilevavano iperferritinemia con ferro nei limiti di norma, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, bilirubina totale elevata a prevalenza coniugata, aumento marcato degli indici di citolisi epatica e degli indici di colestasi con acidi biliari > 200 umol/L e alfafetoproteina elevata (60.500 ng/ml) per età. Accertamenti per sospetta tirosinemia negativi; ecografia cerebrale, ecocardiografia, colangiogrammi ed ecografia addome nella norma. L'agobiopsia epatica mostrava un quadro di epatite a cellule giganti. Si avviava terapia con Acido Ursodesossicolico e vitamine liposolubili (A-D-E) con riduzione dell'ittero colestatico. Nel sospetto di PFIC (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) veniva eseguita analisi genetica con conferma della diagnosi (identificazione del tipo in corso). Attualmente è in buone condizioni generali e in accrescimento ponderale; persiste ittero cutaneo e sclerale. Le PFIC comprendono un gruppo raro ed eterogeneo di disturbi epatici a trasmissione autosomica recessiva causati da difettosa secrezione della bile dagli epatociti ai canalicoli biliari. Si classificano in 3 tipi in relazione al difetto genetico (**Tabella 2**) [1-2]. Sono caratterizzate da

insorgenza precoce di colestasi intraepatica che può progredire fino a cirrosi e ad insufficienza epatica prima dell'età adulta. PFIC 1 e 2 si manifestano più precocemente dai primi mesi di vita; dati laboratoristici (normali livelli di GGT con marcato aumento degli acidi biliari) li differenziano dal tipo 3 (incremento delle GGT con moderato aumento degli acidi biliari). Il tipo 2 si differenzia dal tipo 1 per i valori più elevati di transaminasi e alfafetoproteina sierici con maggior rischio di progressione a insufficienza epatica ed epatocarcinoma. Gold standard per la diagnosi è il test genetico. La terapia si basa su indicazioni alimentari, supplementazione di calcio e vitamine liposolubili e terapia medica (acido ursodesossicolico, rifampicina e colestiramina). Alcuni pazienti si giovano della diversione biliare parziale o bypass ileale. Il trapianto di fegato è l'unica alternativa nel caso di fallimento delle terapie sopraindicate [1,2,3].

Il nostro caso ci insegna che, in presenza di ittero colestatico prolungato con aumento di indici di citolisi e colestasi dobbiamo pensare anche alla PFIC: la diagnosi precoce è fondamentale per iniziare tempestivamente la terapia e prevenire il danno epatico severo.

#### Bibliografia

1. Srivastava A. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Journal of Clinical and Experimental Hepatology 2014; vol 4, No.1:25-36

**Tabella 2. Caratteristiche cliniche, biochimiche, istologiche dei differenti tipi di PFIC**

Caratteristiche	PFIC 1	PFIC 2	PFIC 3
Difetto genetico/locus/proteina	ATP8B1/18q21-22/FIC1	ABCB11/2q24/BSEP	ABCB4/7q21/MDR3
Età di presentazione	Infanzia	Periodo neonatale- inizio infanzia	Infanzia tardiva (~ 30%) - inizio età adulta
Insufficienza epatica terminale	Prima decade	Rapida, primi anni di vita	1°-2° decade di vita
Decorso malattia	Moderatamente severa	Severa	Insidiosa
Prurito	Severo	Molto severo	Moderato
Manifestazioni extraepatiche (diarrea acquosa, pancreatite, sordità neurosensoriale, bassa statura, alterazione test del sudore)	Presenti	Assenti	Assenti
Rischio di sviluppo di tumori epatici	No	Alto	Lievemente aumentato
Rischio di calcoli di colesterolo	Assente	Aumentato	Aumentato
ALT sierico	Lieve aumento	Moderato aumento	Lieve aumento
AFP sierica	Normale	Aumentata	Normale
GGT sieriche	Normale	Normale	Aumentata
Acidi biliari sierici	Aumentati ++	Aumentati +++	Aumentati +
Composizione della bile:			
Acidi biliari primari	Bassi (3-8 mM)	Molto bassi (< 1mM)	Normali
Fosfolipidi	Normali	Normali	Bassi
Istologia epatica	Colestasi blanda, lieve fibrosi lobulare	Colestasi, epatite a cellule giganti, necrosi epatocellulare, fibrosi portale	Proliferazione dutturale biliare, infiltrato infiammatorio e fibrosi biliare
Microscopia elettronica	Bile granulare	Bile amorfa	-

GGT: gamma glutamil transpeptidasi; AFP: alfafetoproteina; ALT: alanina aminotransferasi

\* Modificata da Srivastava A. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Journal of Clinical and Experimental Hepatology 2014; vol 4, No.1:25-36

2. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2012; 36: S26-S35  
 3. Massaro M, Benelli E, Pellegrin MC. Due colestasi a confronto. *Medico e Bambino* 2014; 17(9)

### Corrispondenza

beatrice.righi2406@gmail.com

## Una lesione che dà nell'occhio

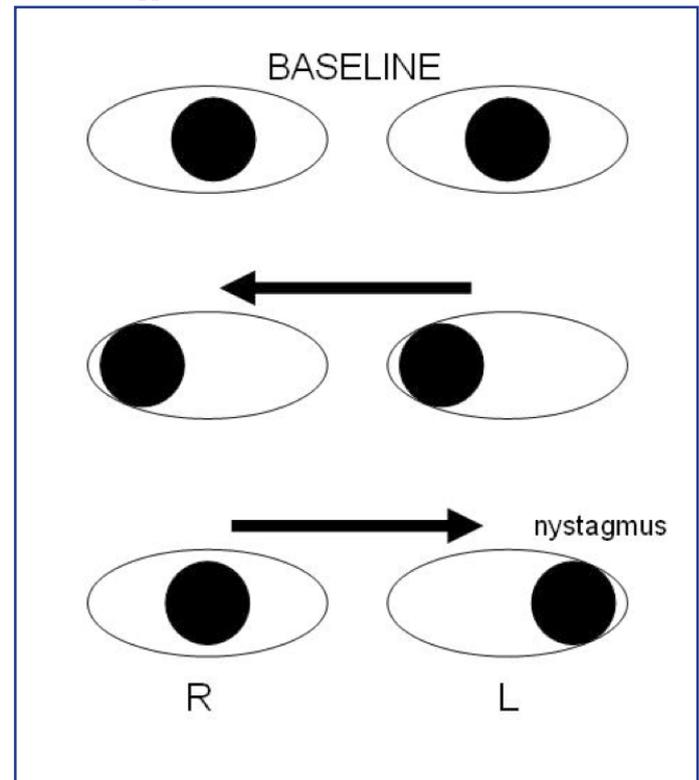
Carlotta Toffoli<sup>1</sup>, Valentina Cenciarelli<sup>1</sup>, Elisa Caramaschi<sup>2</sup>,  
 Azzurra Guerra<sup>2</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>1,2</sup>

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

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

M. E. 4 anni giunge in PS per comparsa improvvisa di ptosi, strabismo dell'occhio sinistro ed asimmetria del volto con restante obiettività nella norma. Riferito benessere a domicilio, non recenti episodi infettivi o traumi. All'arrivo si esegue TC encefalo che esclude masse intracraniche, esami ematici risultati nella norma e si ricovera in Pediatria. Alla valutazione oculistica si riscontrano limitazione di sguardo in sinistro-versions dell'OD ed exotropia dell'OS con nistagmo in abduzione, come da paralisi internucleare. L'ORL conferma la paralisi del VII n.c. destro. Si esegue rachicentesi e si inizia terapia con Ceftriaxone ed Acyclovir. Il chimico-fisico del liquor è nella norma mentre la ricerca PCR risulta positiva per il virus varicella zoster con bande oligoclonali, anti-GM e anti-AQP-4 negativi. Per persistenza del quadro in 2° e 4° giornata vengono somministrate Ig EV ed eseguita RM cerebrale che mostra un'area di demielinizzazione a carico del ponte in sede paramediana destra, in corrispondenza del collicolo facciale. M. viene dimesso con quadro neurologico in miglioramento senza tuttavia recupero completo della funzione. Al controllo a distanza di un mese, l'obiettività neurologica è nella norma e alla RMN encefalo non è più apprezzabile l'area di demielinizzazione del collicolo facciale, a livello del quale si visualizza lesione in esiti. Descriviamo un caso di oftalmoplegia internucleare con concomitante paralisi del nervo facciale secondaria a una lesione demielinizzante a livello del ponte. Lo strabismo è uno dei disturbi oculari frequenti nei bambini. I movimenti oculari sono mediati dal muscolo retto mediale e dai retti laterali. Il retto mediale è innervato dal nervo oculomotore (III), il retto laterale dall'abducente (VI). L'oftalmoplegia internucleare è causata da lesioni localizzate nel fascicolo longitudinale mediale che collega il nucleo dell'abducente con il nucleo del nervo oculomotore controlaterale. La clinica è caratterizzata da debolezza di adduzione sul lato della lesione e nistagmo nell'occhio opposto (Figura 3). Se il danno è esteso, interrompe le fibre facciali limitrofe all'abducente e causa una paralisi ipsilaterale del facciale (VII). Le malattie demielinizzanti più frequenti dell'infanzia comprendono la sclerosi multipla e l'ADEM. Il nostro caso non soddisfa i criteri diagnostici specifici e manca l'encefalopatia pertanto si definisce una sindrome clinicamente isolata (CIS) [1]. La CIS è un primo episodio acuto di sintomi

**Figura 3. Debolezza di adduzione sul lato della lesione e nistagmo nell'occhio opposto**



con interessamento del SNC ad eziologia demielinizzante in un bambino senza storia precedente di eventi simili [2]. Ipotizziamo che la riattivazione del virus VZV abbia agito come trigger di disregolazione del sistema immunitario. Una CIS può essere una condizione autolimitata o l'esordio di una sclerosi multipla. Essendo le due condizioni indistinguibili al momento della presentazione iniziale, solo un attento follow-up nel tempo potrà differenziarle con certezza.

### Bibliografia

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018.
2. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11:157.

### Corrispondenza

carlotta.toffoli@gmail.com

## Ipoglicemia da iperinsulinismo in un lattante: un caso clinico

Chiara Miserocchi<sup>1</sup>, Giuseppina Drago<sup>2</sup>, Marcello Lanari<sup>1</sup>

1. Università degli Studi di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna
2. Pediatra di Libera Scelta, Bologna

F, 11 mesi, nato a termine da gravidanza complicata da diabete in terapia insulinica, PN 3.535 g, adattamento perinatale regolare. Familiarità per diabete. Allattamento materno, dai 6 mesi alimentazione complementare. Buon accrescimento, sviluppo

psicomotorio regolare. Non tratti sindromici. A 8 mesi episodio critico in apiressia con perdita di contatto, sguardo fisso, mioclonie palpebrali e ai 4 arti (già verificatosi a 6 e 7 mesi, di minore entità che non aveva preoccupato i genitori). Accesso in PS e presa in carico NPI: EEG (“attività lenta in regione temporale sinistra”), iniziato Levetiracetam per epilessia in fase di accertamento; in seguito RM (“modesta asimmetria poli temporali”). Nonostante Levetiracetam, crisi non risolte. Successivamente valutato dal PLS per vomito e irritabilità alternata a sonnolenza e inappetenza; durante la visita ipotonia, iporeattività, sguardo fisso, fini tremori alle mani dopo stimolazione, iperscialorrea. In quella occasione la mamma riferisce che le crisi si verificano per lo più al risveglio. Presa visione del valore glicemico del prelievo pre-RM (37 mg/dL); per le condizioni cliniche e i nuovi dati anamnestici, nel sospetto di crisi di natura ipoglicemica, veniva inviato in PS e quindi ricoverato in Ospedale di 2° livello. Durante il ricovero confermata ipoglicemia (20 mg/dl) con iperinsulinemia (4.7 microU/mL); non chetoni all'esame urine. Trasferito in Centro di 3° livello, confermata la diagnosi di iperinsulinismo congenito. Iniziata terapia infusoria con glucosio 10% (flusso di glucosio 7.5 mg/kg/min) e Diazossido e monitoraggio glicemico con sensore transcutaneo, con normalizzazione dei valori glicemici e remissione degli episodi critici. Rivalutazione NPI, confermata epilessia focale di verosimile origine strutturale; continuato Levetiracetam.

### Conclusioni

L'iperinsulinismo congenito è una malattia rara (prevalenza 1/20.000-50.000 nati), eterogenea dal punto di vista clinico, genetico, istologico, associata a mutazioni finora identificate in 14 geni (le più frequenti sui geni ABCC8, KCNJ11) e dovuta a disregolazione della  $\beta$ -cellula pancreatica, con inappropriata secrezione insulinica rispetto ai valori glicemici. Non ancora possibile diagnosi genetica nel 50% dei casi [1]. Fondamentale la diagnosi precoce per evitare danni cerebrali irreversibili secondari a ripetute ipoglicemie. Diazossido è il trattamento di prima linea, con risposta nel 15-60% dei casi [2]. Follow-up è fondamentale per verifica del controllo glicemico, sviluppo fisico e neuro comportamentale [2]. F non ha ancora diagnosi certa (in corso indagini genetiche e metaboliche). L'esperienza del caso insegna di controllare glicemia in presenza di episodi critici in neonati o lattanti, potenziale causa grave ma reversibile di sintomi neurologici. Fondamentale l'interazione e la continuità tra ospedale e pediatria di famiglia dalla comparsa del sintomo al sospetto diagnostico fino alla diagnosi e continuità di trattamento.

### Bibliografia

- Galcheva S, Al-Khawaga S, Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug;32(4):551-573.
- Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(Suppl 2):69-87

### Corrispondenza

chiara.miserocchi90@gmail.com

## Edema polmonare acuto in paziente affetta da cardiopatia congenita complessa operata

Chiara Ratti <sup>1</sup>, Bertrand Tchana <sup>2</sup>

- Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Parma
- SSD Cardiologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-universitaria di Parma

Paziente di 14 aa, femmina, seguita presso altra sede per Trasposizione delle Grandi Arterie (TGA) con difetto interventricolare e severa displasia della valvola polmonare, corretta a 3 mesi di vita con intervento cardiocirurgico secondo Mustard, dal 2009 in terapia con Enalapril. Giunta presso l'Accettazione Pediatrica per iperpiressia, dispnea, tachipnea e tosse secca ingravescente da circa 48 ore. All'ingresso: ortopnea, tachipnea (FR 50/min), non rientramenti, non turgore giugulare, T 39.5°C, SpO2 89% in AA, FC 123/min, PA 90/60 mmHg. Estremità calde, polsi periferici presenti, simmetrici. Al torace: cuore iperdinamico, ritmo di galoppo con toni cardiaci validi, frequenti, soffio olosistolico in tutti i focolai. Murmure vescicolare ridotto, specie alle basi, fini rantoli bilaterali. Non epato-splenomegalia. Eseguiti Rx torace urgente con riscontro di edema polmonare acuto e cardiomegalia ed esami ematici con riscontro di leucocitosi neutrofila (Gb 15.790/uL, neutrofili 87.5%), PCR 237 mg/l e BNP 390 pgr/ml, markers di lisi miocardica negativi. Eseguita consulenza cardiologica pediatrica con ECG ed ecodoppler cardiaco, che concludeva per quadro di scompenso cardiaco congestizio severo con edema polmonare. Nel sospetto di infezione batterica sistemica è stata intrapresa terapia antibiotica empirica ad ampio spettro con Ceftriaxone e Vancomicina per 10 giorni, associati in terza giornata di degenza ad Azitromicina per la persistenza di rumori umidi ai campi medio-basali di sinistra. Intrapresa inoltre terapia diuretica con Furosemide e stretto monitoraggio del bilancio idrico con restrizione dell'intake giornaliero, con progressivo miglioramento del quadro clinico, del reperto toracico, della cinetica cardiaca e contrattilità miocardica al monitoraggio ecografico, graduale normalizzazione degli indici di flogosi e BNP e progressiva risoluzione dell'edema polmonare ai controlli Rx. La ragazza è stata dimessa in buone condizioni generali, peso corporeo -2.2 Kg rispetto all'ingresso, terapia anti-scompenso con Enalapril 5 mg per 1vv/die e Furosemide 25 mg per 2vv/die, raccomandando follow-up cardiologico regolare ed approfondimento diagnostico con RMN cardiaca. La TGA rappresenta il 5-7% delle cardiopatie congenite, attualmente l'intervento di switch arterioso (Janete, 1975) è la procedura di scelta se l'anatomia è appropriata, con sopravvivenza > 90%. Le procedure di switch atriale di Senning (1959) e Mustard (1964), pur avendo migliorato la storia naturale della malattia sono state progressivamente abbandonate per le frequenti sequele a medio-lungo termine, in particolare lo scompenso del ventricolosinistro, che porterà questi pazienti al trapianto cardiaco quando non più trattabile farmacologicamente.

### Bibliografia

- Moss A, Adams F Heart Diseases in Infants, Children and Adolescents. Wolters Kluwer. 2013
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic Heart Failure in

the Adult. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46 (6), 1116-1143 (2005).

3. Cuypers J, Eindhoven J et al. The natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years. *European Heart Journal* 2014; 35: 1666-1674.

### Corrispondenza

chiara.ratti@studenti.unipr.it

## Febbre in lattante, non solo sepsi!

*Crestani Sara*<sup>1</sup>, *Cingolani Greta*<sup>1</sup>, *Maisano Flavia*<sup>1</sup>, *Scalabrini Ilaria*<sup>1</sup>, *Marrozzini Lucia*<sup>1</sup>, *Lami Francesca*<sup>2</sup>, *Iughetti Lorenzo*<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 Malattia di Kawasaki è rara prima dei 6 mesi di vita. Di seguito presentiamo un caso di MK incompleta in lattante.

### Caso clinico

Una bimba di 51 giorni, etnia caucasica, condotta per febbre da 24 h. APR muta. Esame obiettivo nella norma. Gli accertamenti eseguiti hanno evidenziato notevole aumento degli indici di flogosi (PCR 12.7 mg/dl) sierici, leucocituria e pleiocitosi liquorale, abbiamo quindi impostato terapia antibiotica e antivirale ad ampio spettro nel sospetto di sepsi. Le indagini infettivologiche sono successivamente risultate negative. Nei giorni seguenti abbiamo documentato ulteriore incremento della PCR, ipoalbuminemia ed anemia normocitica. RX torace ed ecografia addome sono risultati nella norma. Per persistenza di iperpiressia (5° giornata), comparsa di esantema cutaneo e marcata irritabilità è stato posto il sospetto di MK [1]. L'ecocardiografia ha mostrato dilatazione della coronaria destra. È stato pertanto intrapreso il trattamento con IGV ed ASA [2], dal giorno successivo abbiamo assistito a defervescenza e a netto miglioramento dell'esantema e delle condizioni cliniche. A 48 ore di apiressia abbiamo sospeso la terapia antibiotica e antivirale e ridotto ASA a dosaggio antiaggregante. Gli esami ematici hanno mostrato riduzione degli indici di flogosi, aumento di Hb e PLT. Le ecocardiografie successive hanno mostrato regressione delle dilatazioni della coronaria destra. Dimessa con programma di follow-up cardiologico.

### Discussione

La forma incompleta di MK deve essere sospettata nei lattanti < 6 mesi di età con febbre da più di 7 giorni ed infiammazione sistemica in assenza di altra causa [1]. In fase acuta la terapia consiste in IGV 2 g/Kg in 12 h associata ad ASA a 30-50 mg/kg/die, da ridurre dopo 48 ore di defervescenza a 3 - 5 mg/Kg/die per 6-8 settimane [3]. I lattanti < 6 mesi di vita sembrerebbero essere a maggior rischio di coronaropatie e morte improvvisa, risulta pertanto importante una diagnosi precoce in quanto è dimostrato che un precoce e appropriato trattamento può portare alla risoluzione della sintomatologia e alla riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari [4].

### Bibliografia

1. Marchesi A, Pongiglione G, Rimini A, et al. Malattia di Kawasaki: Linee Guida Italiane. *Prospettive in Pediatria* 2008; 38, 152: 266-283
2. Kuo H-C, Guo M, Lo M-H, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin alone and intravenous immunoglobulin combined with high-dose aspirin in the acute stage of Kawasaki disease: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics* 2018, 18:200
3. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44:102
4. Altammar F, Lang B. Kawasaki Disease in the neonate: case report and literature review. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16: 43

### Corrispondenza

cresara90@gmail.com

## Due pubertà anticipate "non classiche"

*Daniela Palleri*<sup>1</sup>, *Federico Baronio*<sup>2</sup>, *Rita Ortolano*<sup>2</sup>, *Valeria Di Natale*<sup>2</sup>, *Alessandra Cassio*<sup>2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

2. Endocrinologia Pediatria, Unità Operativa Pediatria - Pession, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna S.Orsola-Malpighi

### Introduzione

La pubertà precoce (PP) gonadotropino dipendente si può verificare nei bambini affetti da iperplasia surrenalica congenita (CAH) anche nella forma non classica (NCAH) [1]. Essa è secondaria all'eccessiva secrezione di steroidi surrenalici e alla maturazione scheletrica avanzata che inducono il generatore di impulsi GnRH ipotalamico a riprendere prematuramente la secrezione di GnRH pulsatile portando ad una aumentata secrezione di LH e FSH con conseguente aumento della produzione di steroidi gonadici [2]. Alcuni bambini con pubertà precoce gonadotropino dipendente traggono beneficio dal trattamento con analogo del GnRH [3]. Riportiamo il caso di due gemelle identiche affette da NCAH e PP centrale:

### Caso clinico 1

Femmina di 7 anni e 8 mesi giungeva alla nostra osservazione per comparsa di telarca dall'età di 7 anni e 4 mesi. Presentava un'altezza di -0.25 SDS (altezza target -0.96 SDS) con età ossea avanzata di 2.5 anni rispetto all'età anagrafica, lo stadio puberale era: PH 3/ B3. Gli accertamenti eseguiti confermavano la diagnosi di PP (volume uterino 5.14 ml e diametro longitudinale 52 mm, picco LH 14.9 mIU/ml e rapporto LH/FSH 1.58 dopo GnRH test, estradiolo 23 pg/ml). La statura prevedibile risultava 152 cm.

### Caso clinico 2

La sorella gemella, valutata dal pediatra curante alla stessa età, presentava età ossea sovrapponibile all'età anagrafica. Giungeva pertanto in un secondo momento alla nostra osservazione, all'età di 8 anni e 3 mesi, per la comparsa di telarca prima degli 8 anni. La statura era -1.18 SDS con età ossea avanzata di circa 1.4 anni, PH3/ B3. Gli accertamenti ecografici e umorali mostravano: vo-

lume uterino di 5 ml, con diametro longitudinale di 44 mm e picco di LH 22.8 mU/ml, LH/FSH 2.15 dopo GnRH test, estradiolo 23 pg/ml. La statura prevedibile risultava 146 cm. Entrambe le gemelle dopo la diagnosi hanno iniziato una terapia con leuprorelina acetato alla dose di 37.5 mg ogni 28 giorni intramuscolo (IM). Per il marcato avanzamento della età ossea e la presenza di pubarca anticipato, è stato eseguito in entrambe ACTH test (250 mcg IM) che ha confermato il sospetto di NCAH per valori di 17-idrossiprogesterone 112/3.270 ng/dl (Pz 1) e 1080/3380 ng/dl (Pz 2), con produzione di cortisolo normale. L'analisi molecolare del gene CYP21A2 ha evidenziato che le nostre pazienti presentano nell'allele di origine materna una mutazione mild P482S [4] e nell'altro una delezione estesa. In entrambe le bambine per NCAH sintomatica abbiamo intrapreso pertanto anche terapia con idrocortisone alla dose di dose 10 mg/m<sup>2</sup>/die.

### Conclusioni

In pazienti con pubertà precoce e pubarca anticipato associate ad avanzamento marcato della età ossea, la diagnosi di NCAH deve essere sospettata per intraprendere l'opportuno trattamento combinato con GnRH analogo e idrocortisone allo scopo di rallentare più efficacemente la maturazione scheletrica e consentire una migliore prognosi staturale nei soggetti con una statura prevedibile ridotta.

### Bibliografia

1. Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, New MI. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/>
2. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:1–11.
3. Carel J-C, Eugster EA, Rogol A et al. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics.* 2009 Apr 1;123(4):e752–62.
4. Barbaro M, Lajic S, Baldazzi L, Balsamo A et al. Functional Analysis of Two Recurrent Amino Acid Substitutions in the CYP21 Gene from Italian Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2402–7.

### Corrispondenza

daniela.palleri@gmail.com

# Narrare l'immagine

Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte  
Impressioni di Elena Uga e Giacomo Toffol



George Grosz, *Eclissi di Sole*, 1926, olio su tela, 207 x 182,5 cm, Huntington (Stato di New York), The Heckscher Museum of Art

“L'intera sua arte, nel suo culto esclusivo dell'avversione, fa solo da specchio ad una sorta di ideale nascosto di bellezza, che Grosz porta celato dentro, quasi avvolto da un velo”. (Harry Graf Kessler)

1926. Germania. Qualche anno dopo la Prima Guerra Mondiale.

L'artista tedesco George Grosz, già esponente di primo piano del Dadaismo berlinese, denuncia con un linguaggio fortemente innovativo, duro e grottesco, la corruzione e l'ipocrisia della classe al potere nel suo paese. Oltre la semplice contestualizzazione cronologica, storica e geografica, non si aggiungerà nulla alla descrizione di questo quadro perché ogni parola scritta ne condizionerebbe inevitabilmente la “lettura”. Più interessante, invece, sarà concentrarsi sul suo autore, artista tra i più dissacranti e coraggiosi della storia dell'arte occidentale. George Grosz, nato a Berlino nel 1893, studiò pittura all'accademia di Dresda. Nel 1913 compì un fondamentale viaggio a Parigi, nel corso del quale ebbe l'occasione di entrare in contatto con le avanguardie futuriste e cubiste. Intorno agli anni Venti raggiunse nelle sue opere una straordinaria sintesi grafica del segno, che divenne in seguito cifra stilistica di tutta la sua produzione. “Per arrivare a uno stile che rendesse drasticamente e immediatamente la durezza e l'insensibilità dei miei soggetti, studiavo le manifestazioni più dirette dell'istinto artistico: ho copiato nei pisciatori disegni popolari, che mi apparivano l'espressione e la traduzione più diretta di un forte sentimento. Mi hanno stimolato anche i disegni dei bambini per la loro chiarezza. Così sono arrivato, a poco a poco, a uno stile duro come il coltello!”. Grosz, con il suo stile grottesco, tagliente, spietato e le sue opere di forte impronta politica, fu, insieme a Christian Schad, Max Beckmann e Otto Dix, uno dei maggiori esponenti della Nuova Oggettività (in tedesco *Neue Sachlichkeit*), corrente artistica definitasi in Germania tra il 1919 e il 1933. Trovò la sua consacrazione nel 1925, nel corso di una memorabile mostra organizzata dal critico Georg Friedrich Hartlaub presso la Kunsthalle di Mannheim, che intendeva documentare le diverse tendenze dell'arte tedesca del primo dopoguerra. Nonostante l'opposizione del regime nazista e la censura come pittori “degenerati”, Grosz, Dix, Schad e Max Beckmann furono i veri testimoni ed interpreti di un coraggiosissimo tentativo di democrazia della storia tedesca. Ritrasero con disincanto una Germania come non si era mai vista: l'industrializzazione malata, l'ascesa di una borghesia spietata, la corruzione della politica, la prostituzione dilagante. Queste voci, definite nei modi più diversi (sprezzanti, rassegnate, disilluse), si spensero, al pari di altre esperienze, con l'ascesa al potere di Hitler e del Partito Nazionalsocialista. Nel 1932 Grosz venne chiamato a insegnare all'Art Students League di New York, dove rimase fino al 1955. Privato anche della cittadinanza tedesca, ritornò a Berlino solo nel 1959, anno in cui morì.

Cristina Casoli  
ccasol@tin.it

## Cosa ho visto, cosa ho sentito

Cosa vedo?

Vedo una figura grottesca seduta a un tavolo: le gote rosse, l'aspetto florido, i denti aguzzi, la divisa da militare d'alto rango. Un despota? Un imbonitore? Sicuramente un leader, grottesco, ma pure sempre un leader. Alle sue spalle un “suggeritore” altrettanto grottesco, vestito di nero e con delle armi sotto al braccio, parla nell'orecchio del fantomatico leader. Al tavolo sono seduti tre uomini senza testa, tutti atteggiati ad ascoltare o prendere appunti, mentre un asino che dà le spalle al gruppo ed è dotato di paraocchi, probabilmente per non vedere, si accinge a nutrirsi da una mangiatoia in cui sono riposti dei fagioli. Sul tavolo è deposta una spada insanguinata che è messa ai piedi di un crocifisso al quale sembra legata. Ai piedi del tavolo uno scheletro, forse più di uno, e delle figure che osservano spaventate da dietro delle sbarre. Sullo sfondo, in alto a sinistra, un sole scuro, probabilmente l'eclissi del titolo, marchiato con il simbolo de Dio Denaro; e, sullo sfondo, macerie, fumo e fiamme.

Cosa sento?

Innanzitutto sento echi di guerra. Il peso di un conflitto, reale o futuribile, si esplicita nel fumo, nelle fiamme, negli scheletri e nel viso sgomento dietro alle sbarre. Sembra quasi di sentire in lontananza l'eco degli spari e l'odore acre della cenere mista a sangue. Lo sfondo appesantisce ancora di più il soggetto principale, questo tavolo da gioco su cui sicuramente si stanno giocando le sorti di una o più nazioni e di innumerevoli vite umane. Sento l'assurdità delle scelte politiche che stanno dietro a un conflitto, il mondo dei “senza testa” che ubbidiscono agli ordini e dei leader che sottostanno alle

logiche di mercato e potere senza mettere in primo piano la vita e il bene delle persone. Nonostante la mia passione per l'arte non conoscevo il quadro e non ho voluto farmi influenzare leggendo altro, il mio commento vuole essere istintivo, sicuramente è un quadro che risuona e odora di crudeltà, logiche di potere, dolore e morte. Tutto ciò alle spalle di decisioni in mano a poche persone spesso inette e in cattiva fede.

Elena Uga  
elena.uga990@gmail.com

Il mercante d'armi e di morte non vuole riposare. Pochi anni dopo la fine della grande carneficina non può accettare che i suoi strumenti rimangano inutilizzati e quindi suggerisce al suo burattino, il cattolicissimo e pluridecorato Generale, le nuove istruzioni: dittatura!!! oppressione delle opposizioni!!! guerra!!!

E tutti i ministri decollati, accecati dal sole denaro, sono pronti a vergare gli ordini ricevuti, dopo aver dato in pasto all'asino i buoni propositi. ... ma in realtà è solo un sogno, il sogno del bambino nascosto dietro la grata. Tra breve, al suo risveglio, questo incubo svanirà.

Giacomo Toffol  
gitoffol@gmail.com